

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brodalumab (Kyntheum[®])

LEO Pharma GmbH

Modul 4A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen	14
Abbildungsverzeichnis	15
Abkürzungsverzeichnis	26
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	29
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	30
4.2 Methodik	41
4.2.1 Fragestellung	41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	43
4.2.3 Informationsbeschaffung	47
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	47
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	48
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	49
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	51
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	51
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	53
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	53
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	54
4.2.5.3 Meta-Analysen	62
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	63
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	64
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	68
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	72
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	78
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	81
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	83
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	107
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	108
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	109
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT	110
4.3.1.3.1.2 PASI – RCT	114
4.3.1.3.1.3 sPGA – RCT	130
4.3.1.3.1.4 NAPS – RCT	138

4.3.1.3.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – DLQI – RCT	144
4.3.1.3.1.6	Verträglichkeit – RCT	152
4.3.1.3.1.6.1	Gesamtrate unerwünschte Ereignisse – RCT	152
4.3.1.3.1.6.2	SUE – RCT	157
4.3.1.3.1.6.3	Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE – RCT	162
4.3.1.3.1.6.4	Studienabbruch aufgrund von UE – RCT	167
4.3.1.3.1.6.5	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT	172
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	205
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalyse für tödliche UE	209
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalyse für PASI	212
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalyse für sPGA	220
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalyse für NAPSI	224
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalyse für DLQI	228
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalyse für Verträglichkeit	233
4.3.1.3.2.6.1	Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	233
4.3.1.3.2.6.2	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	239
4.3.1.3.2.6.3	Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE	243
4.3.1.3.2.6.4	Studienabbruch aufgrund von UE	246
4.3.1.3.2.6.5	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	249
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	277
4.3.2	Weitere Unterlagen	282
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	282
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	282
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	283
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	289
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	292
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT für den indirekten Vergleich	294
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	296
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	296
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	311
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	312
4.3.2.1.3.1	Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT	313
4.3.2.1.3.1.1	Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT	313
4.3.2.1.3.1.2	PASI– indirekte Vergleiche aus RCT	317
4.3.2.1.3.1.3	sPGA-Response – indirekte Vergleiche aus RCT	325
4.3.2.1.3.1.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – indirekte Vergleiche aus RCT	330
4.3.2.1.3.1.5	Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT	330
4.3.2.1.3.1.5.1	Gesamtrate UE – indirekte Vergleiche aus RCT	330
4.3.2.1.3.1.5.2	SUE – indirekte Vergleiche aus RCT	336
4.3.2.1.3.1.5.3	Studienabbruch aufgrund von UE – indirekte Vergleiche aus RCT	341

4.3.2.1.3.1.5.4	UE von besonderem Interesse – indirekte Vergleiche aus RCT	347
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	369
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	369
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	369
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	370
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	370
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	370
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	371
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	372
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	372
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	372
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	373
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	373
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	373
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	374
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	375
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	375
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	377
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	388
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	389
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	389
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	390
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	390
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	390
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien	391
4.7	Referenzliste	392
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		399
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern		415
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		421
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)		423
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		523
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		581

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Alterskategorie $\geq$ 65 Jahre, Geschlecht, Gewicht, BMI, Gewichtskategorie $>$ 100 kg und Krankheitsdauer) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (BSA, PASI, DLQI, NAPS, sPGA, PSI) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vorherige Erkrankung an psoriatischer Arthritis, Vorherige Therapie mit Biologika, Vorherige Therapie mit Corticosteroiden, Vorherige Phototherapie, Vorherige Therapie mit systemischem Wirkstoff, Versagen einer vorherigen Biologika-Therapie, Versagen einer vorherigen systemischen Therapie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (geographische Region und ethnische Herkunft) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-13: Operationalisierung von Mortalität.....	110
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität (tödliche UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-15: Ergebnisse für Endpunkt tödliche UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	111
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Endpunkt tödliche UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	112
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Psoriasis Area and Severity Index (PASI)	114
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115

Tabelle 4-19: Ergebnisse für PASI Responder-Analysen (Erreichen eines PASI 100, PASI 90 bzw. PASI 75) zu Woche 52 bzw. 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	116
Tabelle 4-20: Ergebnisse für PASI Responder-Analysen (Erreichen eines PASI 100, PASI 90 bzw. PASI 75) zu Woche 52 bzw. 26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2.....	118
Tabelle 4-21: Operationalisierung von static Physicians Global Assessment (sPGA)	130
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für sPGA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 52 bzw. 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	131
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer static Physician's Global Assessment (sPGA)-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 52 bzw. 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	132
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI)	138
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Veränderung im Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI) von Baseline bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1.....	139
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Veränderung im Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI) von Baseline bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2.....	140
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Dermatology Life Quality Index (DLQI).....	144
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dermatology Life Quality Index (DLQI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Responder-Analyse der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 (entsprechend keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Hauterkrankung) zu Woche 52 bzw. 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1.....	145
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Responder-Analyse der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 (entsprechend keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Hauterkrankung) zu Woche 52 bzw. 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2.....	146
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Gesamtrate unerwünschte Ereignisse.....	152
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	153
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	154

Tabelle 4-37: Operationalisierung von SUE	157
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SUE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-39: Ergebnisse für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	158
Tabelle 4-40: Ergebnisse für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	159
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE.....	162
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1.....	163
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2.....	164
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Studienabbruch aufgrund von UE.....	167
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch aufgrund von UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	168
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	169
Tabelle 4-49: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.....	172
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4-51: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	174
Tabelle 4-52: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	178
Tabelle 4-53: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für tödliche UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1.....	209
Tabelle 4-54: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für tödliche UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2.....	210
Tabelle 4-55: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für PASI Response (Erreichen eines PASI 100, PASI 90 bzw. PASI 75) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	212

Tabelle 4-56: Interaktionstest Subgruppenanalysen für PASI Response (Erreichen eines PASI 100, PASI 90 bzw. PASI 75) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	215
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (für Merkmale mit signifikanten Interaktionstests) für PASI Response (Erreichen eines PASI 100, PASI 90 bzw. PASI 75) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2 ...	219
Tabelle 4-58: Interaktionstest der Subgruppenanalysen den Anteil der Patienten mit Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 52 bzw. 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	220
Tabelle 4-59: Interaktionstest der Subgruppenanalysen den Anteil der Patienten mit Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	222
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (für Merkmale mit signifikanten Interaktionstests) für Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	223
Tabelle 4-61: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Veränderung im NAPSI von Baseline bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1 ...	224
Tabelle 4-62: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Veränderung im NAPSI von Baseline bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2 ...	226
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (für Merkmale mit signifikanten Interaktionstests) für Veränderung im NAPSI von Baseline bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	227
Tabelle 4-64: Interaktionstest der Subgruppenanalysen Ergebnisse für Responder-Analyse der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 (entsprechend keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Hauterkrankung) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	228
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (für Merkmale mit signifikanten Interaktionstests) für Responder-Analyse der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1.....	230
Tabelle 4-66: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Responder-Analyse der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 (entsprechend keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Hauterkrankung) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	230
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (für Merkmale mit signifikanten Interaktionstests) für Responder-Analyse der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2.....	232
Tabelle 4-68: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1.....	233
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (für Merkmale mit signifikanten Interaktionstests) für Gesamtrate UE zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	234
Tabelle 4-70: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2.....	235

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (für Merkmale mit signifikanten Interaktionstests) für Gesamtrate UE zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	236
Tabelle 4-72: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für SUE Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE, Studienabbruch aufgrund von UE, tödliche UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1.....	239
Tabelle 4-73: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	241
Tabelle 4-74: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	243
Tabelle 4-75: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	244
Tabelle 4-76: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	246
Tabelle 4-77: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	247
Tabelle 4-78: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für UE von besonderem Interesse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1.....	249
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (für Merkmale mit signifikanten Interaktionstests) für das UE von besonderem Interesse Erkrankungen des Nervensystems (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1.....	261
Tabelle 4-80: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für UE von besonderem Interesse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2.....	262
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (für Merkmale mit signifikanten Interaktionstests) für UE von besonderem Interesse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	274
Tabelle 4-82: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für den indirekten Vergleich.....	284
Tabelle 4-83: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für den indirekten Vergleich	289
Tabelle 4-84: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für einen indirekten Vergleich für Population A1.....	293
Tabelle 4-85: Studienpool – RCT für den indirekten Vergleich in Population A1.....	295
Tabelle 4-86: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche für Population A1	297
Tabelle 4-87: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche für Population A1.....	299

Tabelle 4-88: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für indirekte Vergleiche für Population A1	301
Tabelle 4-89: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche	311
Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	312
Tabelle 4-91: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	313
Tabelle 4-92: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität	314
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Mortalität in RCT für indirekte Vergleiche	315
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Endpunkt tödliche UE während 12 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo	316
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Endpunkt tödliche UE während 16 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche; Fumaderm® vs. Placebo	316
Tabelle 4-96: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Endpunkt PASI	317
Tabelle 4-97: Operationalisierung von Endpunkt PASI	318
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PASI in RCT für indirekte Vergleiche	319
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Endpunkt für PASI Responder-Analysen (Erreichen eines PASI 90 bzw. PASI 75) aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo	320
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Endpunkt für PASI Responder-Analysen (Erreichen eines PASI 90 bzw. PASI 75) aus RCT für indirekte Vergleiche; Fumaderm® vs. Placebo	321
Tabelle 4-101: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für PASI Responder-Analysen (Erreichen eines PASI 90 bzw. PASI 75); Brodalumab vs. Fumaderm®	324
Tabelle 4-102: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Morbidität sPGA-Response	325
Tabelle 4-103: Operationalisierung von Endpunkt sPGA-Response	325
Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt sPGA-Response in RCT für indirekte Vergleiche.....	326
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Endpunkt sPGA-Response aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo	327
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Endpunkt sPGA-Response aus RCT für indirekte Vergleiche; Fumaderm® vs. Placebo.....	327
Tabelle 4-107: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt sPGA-Response; Brodalumab vs. Fumaderm®	329
Tabelle 4-108: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Endpunkt Verträglichkeit Gesamtrate UE	330
Tabelle 4-109: Operationalisierung von Endpunkt Verträglichkeit – Gesamtrate UE	331

Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verträglichkeit Gesamtrate UE in RCT für indirekte Vergleiche	332
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit Gesamtrate UE während 12 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo	333
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit Gesamtrate UE während 16 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche; Fumaderm® vs. Placebo	333
Tabelle 4-113: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Verträglichkeit Gesamtrate UE; Brodalumab vs. Fumaderm®	335
Tabelle 4-114: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Endpunkt Verträglichkeit SUE	336
Tabelle 4-115: Operationalisierung von Endpunkt Verträglichkeit SUE	337
Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verträglichkeit SUE in RCT für indirekte Vergleiche.....	337
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit SUE während 12 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.....	338
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende UE während 16 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche; Fumaderm® vs. Placebo	339
Tabelle 4-119: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt schwerwiegende UE; Brodalumab vs. Fumaderm®	341
Tabelle 4-120: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Endpunkt Verträglichkeit Studienabbruch aufgrund von UE	341
Tabelle 4-121: Operationalisierung von Endpunkt Studienabbruch aufgrund von UE	342
Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verträglichkeit Studienabbruch aufgrund von UE in RCT für indirekte Vergleiche.....	343
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit Studienabbruch aufgrund von UE während 12 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo	344
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit Studienabbruch aufgrund von UE während 16 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche; Fumaderm® vs. Placebo.....	344
Tabelle 4-125: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Verträglichkeit Studienabbruch aufgrund von UE; Brodalumab vs. Fumaderm®	346
Tabelle 4-126: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Verträglichkeit UE von besonderem Interesse.....	347
Tabelle 4-127: Operationalisierung von Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse.....	348
Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse in RCT für indirekte Vergleiche	348
Tabelle 4-129: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse während 12 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo	349

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Endpunkt UE von besonderem Interesse während 16 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche; Fumaderm® vs. Placebo	354
Tabelle 4-131: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Studienabbruch aufgrund von UE; Brodalumab vs. Fumaderm®	366
Tabelle 4-132: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	370
Tabelle 4-133: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	370
Tabelle 4-134: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	371
Tabelle 4-135: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	373
Tabelle 4-136: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich für Population A1	378
Tabelle 4-137: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten für die Population A2 auf Basis der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3	383
Tabelle 4-138: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	388
Tabelle 4-139: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den direkten Vergleich in EMBASE.....	400
Tabelle 4-140: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den direkten Vergleich in Medline.....	401
Tabelle 4-141: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den direkten Vergleich im Cochrane Central Register of Controlled Trials.....	402
Tabelle 4-142: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den direkten Vergleich in der Cochrane Database of Systematic Reviews	403
Tabelle 4-143: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich in EMBASE.....	404
Tabelle 4-144: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich in Medline	405
Tabelle 4-145: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich im Cochrane Central Register of Controlled Trials	406
Tabelle 4-146: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich in der Cochrane Database of Systematic Reviews	407
Tabelle 4-147: Suchstrategie für RCT mit mit Placebo vs. Ciclosporin oder Fumarat oder Methotrexat oder Phototherapie für indirekte Vergleiche in EMBASE	407
Tabelle 4-148: Suchstrategie für RCT mit mit Placebo vs. Ciclosporin oder Fumarat oder Methotrexat oder Phototherapie für indirekte Vergleiche in Medline	409
Tabelle 4-149: Suchstrategie für RCT mit Placebo vs. Ciclosporin oder Fumarat oder Methotrexat oder Phototherapie für indirekte Vergleiche im Cochrane Central Register of Controlled Trials	411

Tabelle 4-150: Suchstrategie für RCT mit mit Placebo vs. Ciclosporin oder Fumarat oder Methotrexat oder Phototherapie für indirekte Vergleiche in der Cochrane Database of Systematic Reviews.....	413
Tabelle 4-151: Suchstrategie für RCT mit Brodalumab für den direkten Vergleich in clinicaltrials.gov	415
Tabelle 4-152: Suchstrategie für RCT mit Brodalumab für den direkten Vergleich in EU-CTR	415
Tabelle 4-153: Suchstrategie für RCT mit Brodalumab für den direkten Vergleich in WHO-ICTRP.....	416
Tabelle 4-154: Suchstrategie für RCT mit Brodalumab für den direkten Vergleich in PharmNet.Bund	416
Tabelle 4-155: Suchstrategie für RCT mit Brodalumab für den indirekten Vergleich in clinicaltrials.gov	417
Tabelle 4-156: Suchstrategie für RCT mit Brodalumab für den indirekten Vergleich in EU-CTR	417
Tabelle 4-157: Suchstrategie für RCT mit Brodalumab für den indirekten Vergleich in WHO-ICTRP.....	417
Tabelle 4-158: Suchstrategie für RCT im Anwendungsgebiet für den indirekten Vergleich in PharmNet.Bund.....	418
Tabelle 4-159: Suchstrategie für RCT RCT mit Ciclosporin oder Fumarat oder Methotrexat oder Phototherapie für indirekte Vergleiche in clinicaltrials.gov.....	418
Tabelle 4-160: Suchstrategie für RCT mit Ciclosporin oder Fumarat oder Methotrexat oder Phototherapie für den indirekten Vergleich in EU-CTR.....	418
Tabelle 4-161: Suchstrategie für RCT mit Ciclosporin oder Fumarat oder Methotrexat oder Phototherapie für den indirekten Vergleich in WHO-ICTRP.....	420
Tabelle 4-162 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 20120102 (NCT01708590 / 2012-000651-13, AMAGINE-1)	523
Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 20120102 (AMAGINE-1)	582

Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen

	Seite
Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Brodalumab für Population A1 und Population A2	31
Tabelle 4-B: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der zVT für einen möglichen indirekten Vergleich in Population A1	32
Tabelle 4-C: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich für Population A1	35
Tabelle 4-D: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten für die Population A2 auf Basis der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3	37
Tabelle 4-E: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	40
Tabelle 4-F: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Brodalumab für Population A1 und Population A2	45
Tabelle 4-G: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der zVT für einen möglichen indirekten Vergleich in Population A1	46
Tabelle 4-H: Patientenrelevante Endpunkte	56
Tabelle 4-I: In den Studienprotokollen genannte Subgruppenmerkmale der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3	65
Tabelle 4-J: Subgruppenmerkmale für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens von Brodalumab	66
Tabelle 4-K: In den Studienprotokollen genannte Subgruppenmerkmale der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3	206
Tabelle 4-L: Subgruppenmerkmale für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens von Brodalumab	207

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population A1.....	79
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population A2.....	80
Abbildung 3: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für tödliche UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	113
Abbildung 4: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für tödliche UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	113
Abbildung 5: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 100) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	120
Abbildung 6: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 100) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	121
Abbildung 7: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 90) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	121
Abbildung 8: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 90) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	121
Abbildung 9: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 75) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	122
Abbildung 10: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 75) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	122
Abbildung 11: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 100) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	123
Abbildung 12: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 100) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	123
Abbildung 13: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 90) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	123

Abbildung 14: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 90) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	124
Abbildung 15: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 75) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	124
Abbildung 16: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 75) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	124
Abbildung 17: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 100) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	125
Abbildung 18: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 100) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	126
Abbildung 19: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 90) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	126
Abbildung 20: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 90) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	126
Abbildung 21: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 75) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	127
Abbildung 22: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 75) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	127
Abbildung 23: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 100) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	127
Abbildung 24: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 100) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	128
Abbildung 25: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 90) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	128
Abbildung 26: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 90) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	128
Abbildung 27: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 75) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	129

Abbildung 28: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 75) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	129
Abbildung 29: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1.....	134
Abbildung 30: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1.....	134
Abbildung 31: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1.....	135
Abbildung 32: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1.....	135
Abbildung 33: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2.....	136
Abbildung 34: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2.....	136
Abbildung 35: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2.....	137
Abbildung 36: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2.....	137
Abbildung 37: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertsdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für Veränderung im NAPSI von Baseline zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	141
Abbildung 38: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertsdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für Veränderung im NAPSI von Baseline zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	142
Abbildung 39: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertsdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für Veränderung im NAPSI von Baseline zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	142

Abbildung 40: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertsdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für Veränderung im NPSI von Baseline zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	143
Abbildung 41: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für die Responder-Analysen der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1.....	148
Abbildung 42: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für die Responder-Analysen der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1.....	148
Abbildung 43: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für die Responder-Analysen der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1.....	149
Abbildung 44: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für die Responder-Analysen der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1.....	149
Abbildung 45: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für die Responder-Analysen der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2.....	150
Abbildung 46: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für die Responder-Analysen der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2.....	150
Abbildung 47: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für die Responder-Analysen der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2.....	151
Abbildung 48: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für die Responder-Analysen der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2.....	151
Abbildung 49: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für die Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	155
Abbildung 50: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für die Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	155
Abbildung 51: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für die Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	156
Abbildung 52: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für die Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	156
Abbildung 53: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1.....	160

Abbildung 54: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1.....	160
Abbildung 55: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2.....	161
Abbildung 56: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2.....	161
Abbildung 57: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1.....	165
Abbildung 58: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1.....	165
Abbildung 59: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2.....	166
Abbildung 60: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2.....	166
Abbildung 61: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	170
Abbildung 62: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	170
Abbildung 63: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	171
Abbildung 64: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	171
Abbildung 65: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ) während 52 Wochen aus RCT – Population A1	183
Abbildung 66: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1.....	183
Abbildung 67: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Hypersensibilität (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	184

Abbildung 68: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Hypersensibilität (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	184
Abbildung 69: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reaktion an der Injektionsstelle während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	185
Abbildung 70: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reaktion an der Injektionsstelle während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	185
Abbildung 71: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	186
Abbildung 72: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	186
Abbildung 73: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Ischämische Herzkrankheit (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	187
Abbildung 74: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Ischämische Herzkrankheit (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	187
Abbildung 75: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	187
Abbildung 76: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	188
Abbildung 77: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Neutropenie während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	188
Abbildung 78: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Neutropenie während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	189
Abbildung 79: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Candidose des Oropharynx während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	189
Abbildung 80: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Candidose des Oropharynx während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	189
Abbildung 81: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	190

Abbildung 82: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	190
Abbildung 83: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende Infektion (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	191
Abbildung 84: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende Infektion (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	191
Abbildung 85: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Suizid/Selbstverletzendes Verhalten (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	191
Abbildung 86: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Suizid/Selbstverletzendes Verhalten (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1	192
Abbildung 87: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Morbus Crohn während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	194
Abbildung 88: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Morbus Crohn während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	194
Abbildung 89: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	195
Abbildung 90: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	195
Abbildung 91: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Hypersensibilität (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	195
Abbildung 92: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Hypersensibilität (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	196
Abbildung 93: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reaktion an der Injektionsstelle während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	196
Abbildung 94: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reaktion an der Injektionsstelle während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	196
Abbildung 95: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	197

Abbildung 96: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	197
Abbildung 97: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Ischämische Herzkrankheit (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	197
Abbildung 98: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Ischämische Herzkrankheit (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	198
Abbildung 99: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	198
Abbildung 100: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	199
Abbildung 101: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Neutropenie während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	199
Abbildung 102: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Neutropenie während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	199
Abbildung 103: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Candidose des Oropharynx während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	200
Abbildung 104: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Candidose des Oropharynx während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	200
Abbildung 105: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	201
Abbildung 106: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	201
Abbildung 107: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende Infektion (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	201
Abbildung 108: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende Infektion (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	202
Abbildung 109: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Suizid/Selbstverletzendes Verhalten (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	202

Abbildung 110: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Suizid/Selbstverletzendes Verhalten (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2	203
Abbildung 111: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Gesamtrate UE während 52 Wochen, Subgruppe sPGA-Ansprechen zu Woche 12, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2.....	238
Abbildung 112: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Gesamtrate UE während 52 Wochen, Subgruppe sPGA-Ansprechen zu Woche 12, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2.....	238
Abbildung 113: Ergebnisse der Meta-Analyse 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 – Population A2	276
Abbildung 114: Ergebnisse der Meta-Analyse 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 – Population A2	276
Abbildung 115: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich für Population A1	290
Abbildung 116: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Ciclosporin oder Fumarat oder Methotrexat oder Phototherapie für den indirekten Vergleich für Population A1	291
Abbildung 117: Meta-Analyse für Endpunkt PASI 90 Response, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.	322
Abbildung 118: Meta-Analyse für Endpunkt PASI 90 Response, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.....	322
Abbildung 119: Meta-Analyse für Endpunkt PASI 75 Response, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.	323
Abbildung 120: Meta-Analyse für Endpunkt PASI 75 Response, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.....	323
Abbildung 121: Meta-Analyse für Endpunkt sPGA-Response, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.	329
Abbildung 122: Meta-Analyse für Endpunkt sPGA-Response, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.	329
Abbildung 123: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit Gesamtrate UE, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.	334
Abbildung 124: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit Gesamtrate UE, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.....	335
Abbildung 125: Meta-Analyse für Endpunkt schwerwiegende UE, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.	340

Abbildung 126: Meta-Analyse für Endpunkt schwerwiegende UE, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.....	340
Abbildung 127: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit Studienabbruch aufgrund von UE, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.....	345
Abbildung 128: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit Studienabbruch aufgrund von UE, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.....	346
Abbildung 129: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Diarrhoe, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.	358
Abbildung 130: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Diarrhoe, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.	358
Abbildung 131: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Schmerzen im Oberbauch, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.	359
Abbildung 132: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Schmerzen im Oberbauch, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.....	359
Abbildung 133: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Abdominalschmerz, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.	359
Abbildung 134: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Abdominalschmerz, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.	360
Abbildung 135: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Übelkeit, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.	360
Abbildung 136: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Übelkeit, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.	360
Abbildung 137: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Erbrechen, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.	361
Abbildung 138: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Erbrechen, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.	361
Abbildung 139: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Erythem, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.	361
Abbildung 140: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Erythem, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.	362

Abbildung 141: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Pruritus, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.	362
Abbildung 142: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Pruritus, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.	362
Abbildung 143: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Brennendes Gefühl auf der Haut, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.	363
Abbildung 144: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Brennendes Gefühl auf der Haut, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.	363
Abbildung 145: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Nasopharyngitis, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.....	363
Abbildung 146: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Nasopharyngitis, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.	364
Abbildung 147: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Kopfschmerz, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.	364
Abbildung 148: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Kopfschmerz, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.....	365
Abbildung 149: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 20120102 (NCT01708590 / 2012-000651-13, AMAGINE-1)	539
Abbildung 150: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – 20120103 (NCT01708603, 2012-000656-34, AMAGINE-2).....	554
Abbildung 151: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 20120104 (NCT01708629, 2012-000667-24, NCT02786732, AMAGINE-3)	570
Abbildung 152: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie M41008-1102 (NCT01726933, EUCTR 2012-000055-13, BRIDGE).....	580

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
ANCOVA	Kovarianzanalyse
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BID	Zweimal täglich
BMI	Body Mass Index
BMJV	Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
BSA	Körperoberfläche (body surface area)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMF	Dimethylfumarat
EAS	Efficacy Analyse Set
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire Five
EU	Europäische Union
FAS	Full-Analysis-Set
FSH	Follikelstimulierende Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IL	Interleukin
IL-17	Interleukin-17
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IV	Intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System

Abkürzung	Bedeutung
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS	Least Square
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertsdifferenz
NAPSI	Nail Psoriasis Area and Severity Index
NCI	National Cancer Institute
NB-UVB	Schmalband-Ultraviolett B-Licht (311 nm)
OR	Odds Ratio
PGA	Physician's Global Assessment
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A-Licht
PPD	Purified Protein Derivative
PPS	Per-Protocol-Set
PSI	Psoriasis Symptom Inventory
PSSI	Psoriasis Scalp Severity Index
QW	Wöchentlich
Q2W	Alle zwei Wochen
Q4W	Alle vier Wochen
Q8W	Alle acht Wochen
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Sicherheits-Analyse-Set
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36	Short Form-36 Gesundheitsfragebogen

Abkürzung	Bedeutung
SMD	Standardisierte mittlere Differenz
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Queries)
SOC	Systemorganklasse
sPGA	Static Physician's Global Assessment
SSA	Scalp Surface Area
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TID	Dreimal täglich
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
UE	Unerwünschtes Ereignis
UVA	Ultraviolett A-Licht
UVB	Ultraviolett B-Licht
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
WLQ	Work Limitations Questionnaire
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Die Ziele des vorliegenden Dossiers sind die Darstellung des medizinischen Nutzens und der Nachweis des patientenrelevanten Zusatznutzens von Brodalumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt. Die Ableitung des patientenrelevanten Zusatznutzens erfolgt basierend auf den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien für die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Der medizinische Nutzen bzw. patientenrelevante Zusatznutzen von Brodalumab wird dabei gemäß der vom G-BA definierten Teilpopulationen und zugehörigen Vergleichstherapien (siehe Modul 3.1; G-BA 2017a) in zwei Fragestellungen untersucht:

- A1. Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind, Vergleichstherapie: Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)
- A2. 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, Vergleichstherapie: Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab

Datenquellen

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte klinische Studien (Randomized Controlled Trial (RCT)), Evidenzstufe 1b) eingeschlossen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Darlegung des Nutzens bzw. patientenrelevanten Zusatznutzens der Behandlung mit Brodalumab ist in den beiden folgenden Tabellen angegeben:

Tabelle 4-A: 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> • Fumarsäureester • Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA [= Psoralen und Ultraviolett A-Licht], Schmalband-UVB) • Ciclosporin • Methotrexat Für einen indirekten Vergleich (Abschnitt 4.3.2.1): • Ein geeigneter Brückenkompator (Placebo) <u>Population A2:</u> • Ustekinumab • Adalimumab • Infliximab Jeweils in zulassungskonformer Dosierung und Therapieschema.
Studientyp	E4	RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation.
Studiendauer	E5	Studiendauer $\geq$ 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 4-B: 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 zulassungs-konformer 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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte entsprechend der in der Dossiervorlage beschriebenen Methodik anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienberichten und Publikationen. Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wurde für jeden patientenrelevanten Endpunkt separat bewertet. Dazu wurden die folgenden Endpunkt-übergreifenden und Endpunkt-spezifischen Aspekte systematisch extrahiert:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Prüfarztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt
- Sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung hätte bedeutet, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern. Gemäß dieser Vorgehensweise wurde das Verzerrungspotenzial für die Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2, AMAGINE-3 und BRIDGE auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ergab sich für den überwiegenden Teil der Endpunkte ebenso ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Zur Informationssynthese und -analyse wurden die Studien hinsichtlich Design und Methodik mittels Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Kriterien beschrieben. Es wurden Patientencharakteristika und Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte tabellarisch dargestellt.

Für Population A2 stehen für den Nachweis des patientenrelevanten medizinischen Zusatznutzens von Brodalumab 210 mg gegenüber der zVT Ustekinumab die direktvergleichenden Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 über 52 Wochen zur Verfügung. Da für beide Studien

die Ein- und Ausschlusskriterien, das Studiendesign und die Patientencharakteristika vergleichbar sind, wurde eine Meta-Analyse durchgeführt.

Da für Population A1 keine direktvergleichenden Studien gegenüber einer der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien vorliegt, wird (1) der Vergleich von Brodalumab 210 mg vs. Ustekinumab aus den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 über 52 Wochen supportiv dargestellt und (2) ein adjustierter indirekter Vergleich über eine Placebo-Brücke durchgeführt. Die Placebo-Brücke stellt die einzige Möglichkeit dar, innerhalb der Population A1 einen indirekten Vergleich ohne Therapieregimewechsel durchzuführen, vorausgesetzt es ist eine RCT mit der vom G-BA vorgeschlagenen zVT gegen Placebo verfügbar. Mittels systematischer Literatur- und Studienregisterrecherche konnte eine RCT identifiziert werden, die Fumarsäureester gegen Placebo vergleicht. Sie weist eine Studiendauer von 16 Wochen auf. Die Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3 verfügen über eine konsistente studienübergreifende Behandlungsdauer mit Placebo von 12 Wochen und sind für diesen Zeitraum bezüglich Ein- und Ausschlusskriterien, Studiendesign und Patientencharakteristika vergleichbar. Aufgrund ethischer Grundsätze ist die Behandlung gegen Placebo auf 12 Wochen oder 16 Wochen begrenzt. Daher wurden die Studienarme Brodalumab 210 mg und Placebo von AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3 nach 12 Wochen mit einer Meta-Analyse zusammengefasst und über die Placebo-Brücke mit Fumaderm® der BRIDGE-Studie über 16 Wochen indirekt verglichen. Der indirekte Vergleich wurde nach der Methode von Bucher jeweils auf Ebene gemeinsam verfügbarer Endpunkte durchgeführt (Bucher et al. 1997).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Population A1

Im indirekten Vergleich wurde mit konsistenten Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte gemäß Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein beträchtlicher medizinischer Zusatznutzen von Brodalumab im Vergleich zu Fumarsäureester nachgewiesen.

In der folgenden Tabelle 4-C werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Brodalumab gegenüber der zVT Fumarsäureester (Fumaderm®) für die betrachteten Endpunkte dargestellt. In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Brodalumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind, basierend auf einem Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von Brodalumab bei den krankheitsbedingten Symptomen gemäß PASI 90 und PGA, einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Brodalumab bei krankheitsbedingten Symptomen gemäß PASI 75, einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Studienabbruch aufgrund von UE und Abdominalschmerz und einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei Gesamtrate UE und Schmerzen im Oberbauch. Für die weiteren Verträglichkeitsendpunkte ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Bei der Interpretation der

Ergebnisse ist die Limitation zu beachten, dass keine der Studien für den Nachweis eines unterschiedlichen Sicherheitsprofils der Interventionen gepowert war.

Tabelle 4-C: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich für Population A1

Endpunkt RCT	Brodalumab vs. Fumaderm® Effektschätzer [95 %-KI] Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Tödliche UE	Nicht berechenbar, da in den AMAGINE-Studien in der untersuchten Population keine Ereignisse aufgetreten sind	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung des Gesundheitszustandes/Verkürzung der Krankheitsdauer		
Erreichen des PASI 100	Nicht berechnet (keine Daten für die BRIDGE-Studie verfügbar)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Erreichen des PASI 90	RR: 4,48 (95 %-KI [1,65; 12,17]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Erreichen des PASI 75	RR: 4,24 (95 %-KI [2,43; 7,41]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Erreichen einer sPGA-Response (sPGA-Wert von 0 oder 1)	RR: 6,71 (95 %-KI [3,39; 13,30]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Absolute Veränderung im NAPS im Vergleich zu Baseline	Nicht berechnet (keine Daten für die BRIDGE-Studie verfügbar)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß DLQI		
Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI-Werts von 0 oder 1	Nicht berechnet (keine Daten für die BRIDGE-Studie verfügbar)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der Verträglichkeit		
Gesamtrate UE	RR: 0,77 (95 %-KI [0,63; 0,93]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß gering
Schwerwiegende UE (SUE)	RR: 0,62 (95 %-KI [0,11; 3,45]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Therapieabbruch (Abbruch der Studienmedikation) aufgrund von UE	Nicht berechnet (keine Daten für die BRIDGE-Studie verfügbar)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Studienabbruch aufgrund von UE	RR: 0,13 (95 %-KI [0,02; 0,89]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
UE von besonderem Interesse		
Diarrhoe	RR: 0,84 (95 %-KI [0,26; 2,10]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt RCT	Brodalumab vs. Fumaderm® Effektschätzer [95 %-KI] Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Schmerzen im Oberbauch	RR: 0,09 (95 %-KI [0,01; 0,81]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß gering
Abdominalschmerz	RR: 0,04 (95 %-KI [0,01; 0,34]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Übelkeit	RR: 1,48 (95 %-KI [0,29; 7,59]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Flatulenz	Nicht berechenbar, da in den AMAGINE-Studien keine Ereignisse aufgetreten sind	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Erbrechen	RR: 0,16 (95 %-KI [0,02; 1,66]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Erythem	RR: 0,41 (95 %-KI [0,01; 12,61]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Pruritus	RR: 1,01 (95 %-KI [0,37; 2,77]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Brennendes Gefühl auf der Haut	RR: 0,47 (95 %-KI [0,02; 14,55]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Nasopharyngitis	Aufgrund relevanter Heterogenität zwischen den AMAGINE-Studien getrennte Analysen: • AMAGINE-1 vs. BRIDGE: RR: 8,68 (95 %-KI [0,42; 177,08]) • AMAGINE-2 vs. BRIDGE: RR: 1,93 (95 %-KI [0,64; 5,79]) • AMAGINE-3 vs. BRIDGE: RR: 0,60 (95 %-KI [0,23; 1,54]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Hitzegefühl	Nicht berechenbar, da in den AMAGINE-Studien in der untersuchten Population keine Ereignisse aufgetreten sind	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Lymphopenie	Nicht berechenbar, da in den AMAGINE-Studien in der untersuchten Population keine Ereignisse aufgetreten sind	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Eosinophilie	Nicht berechenbar, da in den AMAGINE-Studien in der untersuchten Population keine Ereignisse aufgetreten sind	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Kopfschmerz	RR: 1,22 (95 %-KI [0,47; 3,18]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; PGA: Physician's Global Assessment; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Für den indirekten Vergleich war die Durchführung von Subgruppenanalysen nicht möglich, da auf Seiten des Komparators für die BRIDGE-Studie keine entsprechenden Auswertungen zur Verfügung stehen.

Population A2

In den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 wurde mit konsistenten Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte gemäß Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein beträchtlicher medizinischer und patientenrelevanter Zusatznutzen von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab nachgewiesen.

In der folgenden Tabelle 4-D werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Brodalumab gegenüber der zVT Ustekinumab für die betrachteten Endpunkte dargestellt. In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Brodalumab bei der 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, basierend auf einem Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Brodalumab bei den krankheitsbedingten Symptomen gemäß PASI 100, PASI 90 und PGA, einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Brodalumab bei krankheitsbedingten Symptomen gemäß PASI 75, einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Lebensqualität gemäß DLQI, einem Hinweis auf einen höheren Schaden vom Ausmaß beträchtlich bei Hypersensibilität und einem Hinweis auf höheren Schaden vom Ausmaß gering bei Candidose des Oropharynx. Für Mortalität, NAPS und die weiteren Verträglichkeitsendpunkte ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist die Limitation zu beachten, dass keine der Studien für den Nachweis eines unterschiedlichen Sicherheitsprofils der Interventionen gewertet war.

Tabelle 4-D: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten für die Population A2 auf Basis der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3

Endpunkt RCT	Brodalumab vs. Ustekinumab Effektschätzer [95 %-KI] Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Tödliche UE	RR: 0,35 (95 %-KI [0,02;7,13]) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung des Gesundheitszustandes/Verkürzung der Krankheitsdauer		
Erreichen des PASI 100	RR: 2,26 (95 %-KI [1,74; 2,92]) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich

Endpunkt RCT	Brodalumab vs. Ustekinumab Effektschätzer [95 %-KI] Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Erreichen des PASI 90	RR: 1,81 (95 %-KI [1,49; 2,21]) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Erreichen des PASI 75	RR: 1,52 (95 %-KI [1,27; 1,81]) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Erreichen einer sPGA-Response (sPGA-Wert von 0 oder 1)	RR: 1,67 (95 %-KI [1,39; 2,01]) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Absolute Veränderung im NPSI im Vergleich zu Baseline	MWD: -0,48 (95 %-KI [-1,72; 0,77]) SMD: -0,14 (95 %-KI [-0,53; 0,25]) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß DLQI		
Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI-Werts von 0 oder 1	RR: 1,52 (95 %-KI [1,23; 1,87]) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Verbesserung der Verträglichkeit		
Gesamtrate UE	RR: 1,03 (95 %-KI [0,94; 1,13]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegende UE (SUE)	Aufgrund relevanter Heterogenität zwischen den AMAGINE-Studien getrennte Analysen: • AMAGINE-2: RR: 0,62 (95 %-KI [0,23; 1,66]) • AMAGINE-3: RR: 4,10 (95 %-KI [1,09; 15,45]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen (aufgrund inkonsistenter Ergebnisse zwischen den Studien)
Therapieabbruch (Abbruch der Studienmedikation) aufgrund von UE	RR: 1,22 (95 %-KI [0,37; 4,00]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Studienabbruch aufgrund von UE	RR: 3,49 (95 %-KI [0,65; 18,87]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
UE von besonderem Interesse		
Morbus Crohn	RR: 5,18 (95 %-KI [0,21; 126,04]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ)	RR: 0,43 (95 %-KI [0,09; 2,05]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Hypersensibilität (SMQ)	Statistisch signifikant höhere Rate: RR: 5,36 [1,45; 19,87]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Höherer Schaden: Ausmaß beträchtlich
Reaktion an der Injektionsstelle	RR: 0,40 (95 %-KI [0,05; 3,41]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt RCT	Brodalumab vs. Ustekinumab Effektschätzer [95 %-KI] Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen (SMQ)	RR: 0,58 (95 %-KI [0,02; 14,00]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Ischämische Herzkrankheit (SMQ)	RR: 1,65 (95 %-KI [0,35; 7,77]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	RR: 1,17 (95 %-KI [0,76; 1,81]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen.
Neutropenie	RR: 5,28 (95 %-KI [0,56; 49,92]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Candidose des Oropharynx	RR: 2,33 (95 %-KI [1,13; 4,81]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Höherer Schaden: Ausmaß gering
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	RR: 1,19 (95 %-KI [0,60; 2,34]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegende Infektion (SOC)	RR: 5,22 (95 %-KI [0,55; 49,85]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Suizid/Selbstverletzendes Verhalten (SMQ)	RR: 1,09 (95 %-KI [0,13; 8,77]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MWD: Mittelwertsdifferenz; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; PGA: Physician's Global Assessment; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Hedges' g; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Queries); SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Die durchgeführten Subgruppenanalysen (Abschnitt 4.3.1.3.2) zeigten bei allen oben genannten Endpunkten nur vereinzelt signifikante Interaktionstests. Die Ergebnisse waren erwartungsgemäß in den meisten Fällen konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Daneben gab es einige Zufallsbefunde, die nicht konsistent innerhalb ähnlicher Endpunkt-kategorien eine Interaktion zeigten. Auch gibt es hier keine medizinische Rationale für von Population A2 abweichende Ergebnisse für einzelne Subgruppen von Patienten.

In der Gesamtschau sind die Ergebnisse konsistent zur Gesamtpopulation, so dass der Zusatznutzen von den Ergebnissen der Gesamtpopulation abgeleitet wird.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Population A1

In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Brodalumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer

Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind. Dies stützt sich auf die in Tabelle 4-C dargestellten Ergebnisse der Einzelendpunkte.

Population A2

In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Brodalumab bei der 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. Dies stützt sich auf die in Tabelle 4-D dargestellten Ergebnisse der Einzelendpunkte.

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

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Population A1: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind	Beträchtlich (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)
Population A2: 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	Beträchtlich (Wahrscheinlichkeit: Beleg)

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Brodalumab ist in Deutschland seit 17.07.2017 zugelassen für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt (Europäische Kommission 2017a, 2017b).

Die Ziele des vorliegenden Dossiers sind die Darstellung des medizinischen Nutzens und der Nachweis des patientenrelevanten Zusatznutzens von Brodalumab bei der Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt. Die Ableitung des patientenrelevanten Zusatznutzens erfolgt basierend auf den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (siehe 4.2.5.2) auf Basis von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien.

Für den Einschluss relevanter Studien wurden folgende Kriterien ausgewählt:

Populationen, Intervention, Vergleichstherapien und Studientyp

Die Gesamtpopulation umfasst Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Im vorliegenden Dossier wird der Definition des Europäischen Konsensus gefolgt (Mrowietz et al. 2011), worin leichte Psoriasis als $BSA \leq 10$ und $PASI \leq 10$ und $DLQI \leq 10$ definiert wird, und mittelschwere bis schwere Psoriasis wird als ($BSA > 10$ oder $PASI > 10$) und $DLQI > 10$ definiert.

Der medizinische Nutzen bzw. patientenrelevante Zusatznutzen von Brodalumab wird dabei gemäß der vom G-BA definierten Teilpopulationen und zugehörigen Vergleichstherapien (siehe Modul 3.1; G-BA 2017a) in zwei Fragestellungen untersucht:

- A1. Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind, Vergleichstherapie: Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB)
- A2. 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, Vergleichstherapie: Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCTs, Evidenzstufe 1b) eingeschlossen.

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden aus den prädefinierten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkten definiert (Tabelle 4-H) und in den identifizierten Studien überprüft:

- Tödliche unerwünschte Ereignisse
- Psoriasis Area and Severity Index (PASI)
 - Anteil der Patienten mit PASI 100-Response
 - Anteil der Patienten mit PASI 90-Response
 - Anteil der Patienten mit PASI 75-Response
- static Physician's Global Assessment (sPGA)
 - Anteil der Patienten mit einem sPGA-Wert von 0 oder 1
- Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI)
 - Absolute Veränderung von Baseline (nicht im indirekten Vergleich)
- Dermatology Life Quality Index (DLQI)
 - Responderanalyse (nicht im indirekten Vergleich)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Jegliches UE

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE (nicht im indirekten Vergleich)
- Studienabbruch aufgrund von UE
- UE von besonderem Interesse

Die Beschreibung der Patientenrelevanz der genannten Endpunkte erfolgt in Abschnitt 4.2.5.2.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-F und Tabelle 4-G.

Bei der jeweiligen Fragestellung wurde das Einschlusskriterium als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten vorlag (IQWiG 2017).

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung von Brodalumab (Europäische Kommission 2017b) erwachsene Patienten (Alter ≥ 18 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt gemäß der jeweiligen Fragestellung:

- A1. Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind (Tabelle 4-F).

A2. 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 (Tabelle 4-F).

Intervention

Gemäß Zulassung von Brodalumab (Europäische Kommission 2017b) wurden Studien eingeschlossen, die eine subkutane Injektion von 210 mg alle zwei Wochen untersuchen.

Für einen möglichen indirekten Vergleich für die Population A1 kommen auch Studien in Betracht, die einen geeigneten Brückenkompator für den Vergleich mit Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) in zugelassener Dosierung betrachten (Tabelle 4-G).

Vergleichstherapie

Gemäß der Vorgaben des G-BA zur zVT (G-BA 2017a) und den darauf basierenden Festlegungen in Abschnitt 3.1. von Modul 3 wurden als Einschlusskriterium für Studien folgende Vergleichstherapien (Komparatoren in der Studie) definiert:

- A1. Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) in jeweils zugelassener Dosierung, zugelassenem Therapieschema und zugelassenem Anwendungsgebiet
- A2. Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab in jeweils zugelassener Dosierung, zugelassenem Therapieschema und zugelassenem Anwendungsgebiet

Für einen möglichen indirekten Vergleich in der Population A1 kommen auch Studien in Betracht, die Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) in jeweils zugelassener Dosierung und Indikation betrachten (Tabelle 4-G). War in einer Studie eines der Einschlusskriterien hinsichtlich Intervention oder Vergleichstherapie verletzt, wurde die Studie aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Endpunkte

In den Studien müssen patientenrelevante therapeutische Effekte untersucht werden (BMJV 2017). Als patientenrelevanter therapeutischer Effekt wird dabei in Kapitel 5 Abschnitt 1 § 3 der Verfahrensordnung des G-BA jeder Effekt betrachtet, der sich den folgenden Kategorien zuordnen lässt:

- Verbesserung des Gesundheitszustands
- Verkürzung der Krankheitsdauer
- Verlängerung des Überlebens
- Verringerung von Nebenwirkungen

- Verbesserung der Lebensqualität

Studientyp

Es werden nur RCT betrachtet, da sie bei adäquater Durchführung mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind (IQWiG 2017).

Studiendauer

Der G-BA erachtet bei chronischen Erkrankungen wie der Plaque-Psoriasis eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig (G-BA 2017a). Im vorliegenden Dossier werden entsprechend den Anforderungen des G-BA nur Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen eingeschlossen.

Publikationstyp

Es werden nur Studien eingeschlossen, zu denen eine Vollpublikation oder ein Studienbericht verfügbar ist, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht. Daher wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

Studien wurden nach folgenden Kriterien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ein- bzw. ausgeschlossen:

Tabelle 4-F: 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> • Fumarsäureester • Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA [= Psoralen und Ultraviolett A-Licht], Schmalband-UVB) • Ciclosporin • Methotrexat

		Für einen indirekten Vergleich (Abschnitt 4.3.2.1): • Ein geeigneter Brückenkomparator (Placebo) <u>Population A2:</u> • Ustekinumab • Adalimumab • Infliximab Jeweils in zulassungskonformer Dosierung und Therapieschema.
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 zulassungs-konformer 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 4-G: 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 $\geq$ 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 zulassungs-konformer 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

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 09.06.2017. Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials und Cochrane Database of Systematic Reviews über die Plattform Ovid durchgeführt. Für die Eingrenzung auf den Studientyp 'Randomisierte kontrollierte Studien' wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte Filter nach Wong verwendet (Wong et al. 2006). Die Suchstrategien in den Cochrane-Datenbanken wurden hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Brodalumab) erfolgte gemeinsam für die Populationen A1 und A2 auf Basis der in Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Es wurde eine Suche für die Nutzen- und die Zusatznutzenbewertung von Brodalumab durchgeführt. Die Recherche nach Studien wird in Anhang 4-A dokumentiert.

Für den Nachweis des Nutzens des zu bewertenden Arzneimittels wurde zusätzlich nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen zu Placebo-kontrollierten Studien mit Brodalumab gesucht.

Für die Suche nach indirekter Evidenz für Population A1 wurde zusätzlich nach RCT gesucht, die als Intervention Ciclosporin oder Fumarat oder Methotrexat oder Phototherapie vs. Placebo betrachten.

Die Suchstrategie setzte sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Indikation, Intervention und zum Studientyp zusammen und wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Berücksichtigt wurden Publikationen in deutscher und englischer Sprache.

Detaillierte Angaben zu den Suchstrategien, dem Rechercheverlauf und den verwendeten Suchbegriffen finden sich in Anhang 4-A. Ergebnisse zu den Suchen finden sich in Abschnitt 4.3.1.1.2, 4.3.2.1.1.2 und Anhang 4-C.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Brodalumab für die in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellungen A1 und A2 sowie für die Suche nach Studien RCTs mit Placebo vs. zVT (Fumarsäureester, Phototherapie [Balneophototherapie, orale PUVA {= Psoralen und Ultraviolett A-Licht}, Schmalband-UVB], Ciclosporin und Methotrexat) für Population A1 (Abschnitt 4.2.1) erfolgte in den folgenden öffentlich zugänglichen Studienregistern:

- U.S. National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov
URL: <http://www.ClinicalTrials.gov/> (letzte Suche am 06.06.2017 [Anhang 4-B1] und am 06.06.2017 [Anhang 4-B2])
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> (letzte Suche am 06.06.2017 [Anhang 4-B1] und am 06.06.2017 [Anhang 4-B2])
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> (letzte Suche am 06.06.2017 [Anhang 4-B1] und am 06.06.2017 [Anhang 4-B2])
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
URL: <http://apps.who.int/trialsearch> (letzte Suche am 07.06.2017 [Anhang 4-B1, Anhang 4-B2 (Studien mit Brodalumab)] und am 06.06.2017 [Anhang 4-B2])

Soweit die durchsuchten Plattformen es erlauben, wurde die Suche nach Studien der Phase II, III und IV eingeschränkt. Die detaillierten Suchstrategien für die Suche in öffentlichen Studienregistern sind ausführlich im Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Selektion der Publikationen und Studien aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-F bis Tabelle 4-G). Die Prüfung der erhaltenen Treffer aus der bibliografischen Recherche auf ihre Relevanz erfolgte in einem ersten Schritt auf Basis des Titels und des Abstracts, anschließend wurde bei als potenziell relevant erachteten Publikationen der Volltext gesichtet. Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand der Informationen aus den Studienregistern hinsichtlich ihrer Relevanz beurteilt. Die Bewertung über den Ein- oder Ausschluss wurde von zwei Gutachtern unabhängig voneinander vorgenommen. Bei voneinander abweichenden Einschätzungen beider Gutachter wurde durch Diskussion eine einheitliche Bewertung erzielt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte entsprechend der in der Dossiervorlage beschriebenen Methodik anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienberichten und Publikationen.

Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wurde für jeden patientenrelevanten Endpunkt separat bewertet. Dazu wurden die folgenden Endpunkt-übergreifenden und Endpunktspezifischen Aspekte systematisch extrahiert (siehe Anhang 4-E und Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Prüfarztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber

- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt
- Sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

Zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Studienebene mussten die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Studienteilnehmer adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sein. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Patienten oder den Prüfarzt zu vermeiden, mussten beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Des Weiteren wurde kritisch überprüft, ob die unter A angeführten Kriterien für das Studiendesign eingehalten wurden.

Um eine Verzerrung auf Ebene der Studienendpunkte ausschließen zu können, mussten alle festgelegten Zielgrößen vollständig berichtet werden.

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung hätte bedeutet, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgte und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als „hoch“ bewertet. Eine Einstufung des Verzerrungspotentials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung diente der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Darstellung von Design und Methodik erfolgte bei den selektierten randomisierten kontrollierten Studien entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart; Anhang 4-E). Die Anwendung des CONSORT-Statements stützt sich neben der Checkliste (Schulz et al. 2010) zusätzlich auf weitere Ausführungen zu den einzelnen Items (Moher et al. 2010). Danach sollten das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen mittels hinreichender Kriterien klar definiert sein (Item 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studien sind die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden darzustellen (Item 7-12). Darüber hinaus wurden Angaben zur Zahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder -ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung wurden adäquat beschrieben. Zudem wurde der Zeitraum, in dem die Rekrutierung und die Studie selbst stattfanden, angegeben, um diese später möglicherweise in einen chronologischen Zusammenhang stellen zu können (Item 13-14).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die in den relevanten Studien behandelten Patienten umfassen erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt. Es wurden Patienten berücksichtigt, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind (A1) und Patienten, 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 (A2).

Verschiedene Patientencharakteristika können, neben prognostisch relevanten Faktoren (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.1), die Ergebnisse interventioneller Studien beeinflussen. Ob diese Faktoren tatsächlich eine Auswirkung auf die untersuchten Endpunkte haben könnten, kann in Subgruppenanalysen genauer untersucht werden. Details dazu sind in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Folgende Patientencharakteristika, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden in den relevanten Studien beschrieben:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- PASI-Score
- PGA-Status

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wurden zur Bewertung des Ausmaßes des patientenrelevanten Zusatznutzens von Brodalumab gegenüber den zVT gemäß §3 Abs. 2 und 1 des 5. Kap. VerfO (Verfahrensordnung) des G-BA Ergebnisse bezüglich nachfolgender patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen herangezogen (BMJV 2017). „Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ (Biomarkers Definitions Working Group 2001; IQWiG 2017).

Die Plaque-Psoriasis, die häufigste Form der Psoriasis, zählt zu den chronischen oder chronisch rezidivierenden entzündlichen Hauterkrankungen (Claes et al. 2006). Da die Plaque-Psoriasis

i. d. R. nicht lebensbedrohlich ist (EMA 2004), wurde die Mortalität nicht als gesonderte patientenrelevante Zielgröße erhoben. In Abhängigkeit vom Schweregrad leiden die Patienten an einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität (Nast et al. 2011; Rapp et al. 1999; Schmid-Ott et al. 2005). Endpunkte, die eine Linderung oder Abheilung der Symptome messen, sind der patientenrelevanten Zielgröße Morbidität zuzuordnen. Bei den „patientenrelevanten Nutzendimensionen können auch patientenberichtete Endpunkte (Patient reported Outcomes [PROs]) zum Einsatz kommen“ (IQWiG 2017). Eine Linderung der spürbaren Symptome und das subjektive Krankheitsempfinden und die damit einhergehende Lebensqualität kann am besten über die Wahrnehmung der Patienten selbst gemessen werden. Dementsprechend können Endpunkte, die von den Patienten berichtet werden (PROs), als unmittelbar patientenrelevant betrachtet werden.

In den eingeschlossenen Studien des vorliegenden Dossiers werden Endpunkte der Zielgrößen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt. Die folgende Tabelle 4-H zeigt alle im vorliegenden Dossier betrachteten Endpunkte. Sämtliche Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft, da sie die krankheitsbedingte Morbidität inklusive patientenrelevanter Therapieziele abbilden und umfassend den Gesundheitszustand des Patienten beschreiben.

Tabelle 4-H: Patientenrelevante Endpunkte

	Population A1¹ für den indirekten Vergleich	Population A1/A2²
<i>Mortalität</i>		
Als Sicherheitsendpunkt (tödliche Unerwünschte Ereignisse (UE)) erhoben.	X	X
<i>Morbidität</i>		
Psoriasis Area and Severity Index (PASI)		
Anteil der Patienten mit PASI 100-Response	–	X
Anteil der Patienten mit PASI 90-Response	X	X
Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response	X	X
static Physician's Global Assessment (sPGA)		
Anteil der Patienten mit einem sPGA-Wert von 0 oder 1	X	X
Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI)		
Absolute Veränderung von Baseline	–	X
<i>Lebensqualität</i>		
Dermatology Life Quality Index (DLQI)		
Responderanalyse	–	X
<i>Sicherheit und Verträglichkeit</i>		
Jegliches UE	X	X

	Population A1 ¹ für den indirekten Vergleich	Population A1/A2 ²
SUE	X	X
Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE	–	X
Studienabbruch aufgrund von UE	X	X
UE von besonderem Interesse	X ³	X ⁴
DLQI: Dermatology Life Quality Index; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities); NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Queries); SOC: Systemorganklasse; sPGA: static Physician's Global Assessment; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis 1: Die für Population A1 für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien sind AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3 und BRIDGE. 2: Die hier betrachteten Studien sind AMAGINE-2 und AMAGINE-3. 3: Diarrhoe, Schmerzen im Oberbauch, Abdominalschmerz, Übelkeit, Flatulenz, Erbrechen, Pruritus, Erythem, Brennendes Gefühl auf der Haut, Nasopharyngitis, Hitzegefühl, Lymphopenie, Eosinophilie und Kopfschmerz 4: Betrachtet werden: Morbus Crohn, Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ), Hypersensibilität (SMQ), Reaktion an der Injektionsstelle, ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen (SMQ), ischämische Herzkrankheit (SMQ), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Neutropenie, Candidose des Oropharynx, psychiatrische Erkrankungen (SOC), schwerwiegende Infektion (SOC), Suizid/Selbstverletzendes Verhalten (SMQ))		

Nachfolgend werden alle Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung beschrieben.

Mortalität

Dieser Endpunkt bildet das Überleben des Patienten ab und ist somit patientenrelevant. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der UE-Erhebung dokumentiert werden.

Morbidität

Psoriasis Area Severity Index (PASI)

Patientenrelevanz

Ziel der Psoriasis-Behandlung ist das Erreichen der Erscheinungsfreiheit (im Sinne einer Abwesenheit von kutanen Symptomen) (Nast et al. 2011). Die vollständige Remission entspricht einer 100%igen Reduktion des Ausgangswertes (PASI 100-Response) und kann nicht bei allen Patienten erreicht werden. Aus diesem Grund und in Anlehnung an die Ergebnisse aus klinischen Studien empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris eine mindestens 75 %-ige Reduktion des Ausgangswertes (PASI 75-Response) wodurch zumindest eine Verringerung krankheitsspezifischer Symptome und der damit zusammenhängenden

Krankheitsbelastung erreicht wird. Ein PASI-Response von mindestens 75 (d.h. PASI 75, 90 und 100) wird vom G-BA als patientenrelevant erachtet (G-BA 2017a). Aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung und des als sehr belastend empfunden Krankheitsbildes ist die Relevanz einer Symptomverminderung als hoch einzuschätzen. In Bezug auf die Schwellenwerte für Symptomverminderungen legen eine Reihe von Untersuchungen dar, dass PASI-Response (PASI 75 und PASI 90) mit der Verbesserung der mittels DLQI erhobenen dermatologischen Lebensqualität korreliert (Mattei et al. 2014; Puig 2015; Revicki et al. 2008; Schäfer et al. 2010). Zusammenfassend stellt PASI-Response einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da eine Verbesserung des PASI die Verbesserung der dermatologischen Lebensqualität und den Gesundheitszustand der Patienten widerspiegelt.

Operationalisierung/Validität

Der PASI-Score wurde von Fredriksson und Pettersson entwickelt und ist ein Instrument zur Bestimmung des Schweregrades von Psoriasis-Erkrankungen, wobei Ausmaß und Ausbreitung der patientenrelevanten Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der psoriatischen Plaques betrachtet werden (Fredriksson und Pettersson 1978; Weisman et al. 2003). Im Rahmen des PASI-Scores werden die wichtigsten Symptome der Psoriasis (Rötung, Schuppung und Induration der Haut) getrennt voneinander in der Intensität ihrer Ausprägung bewertet. Die Bewertung erfolgt getrennt für die Körperregionen Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten jeweils für die Kategorien Rötung, Induration und Schuppung mit einem Wert von 0 (keine Beteiligung) bis 4 (sehr schwere Beteiligung). Das Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche wird mit dem Faktor 0 (0 % betroffene Körperoberfläche) bis 6 (90 bis 100 % betroffene Körperoberfläche) bewertet. Zur Berechnung des Index werden die Bewertungen der Symptomausprägungen nach Körperbereich entsprechend ihres Anteils an der Gesamtkörperfläche gewichtet (Kopf, Rumpf, Arme, Beine entsprechen jeweils 10 %, 20 %, 30 % bzw. 40 % der Körperoberfläche) (Fredriksson und Pettersson 1978; Weisman et al. 2003). Dies ermöglicht die Bewertung und Zusammenführung der Symptome und betroffenen Körperflächen in einem Indexwert. Der PASI-Score hat einen Wertebereich von 0 bis 72.

Für die PASI-Responder werden im vorliegenden Dossier die Schwellenwerte betrachtet, die in den Leitlinien etabliert wurden (EMA 2004; Mrowietz et al. 2011; Nast et al. 2011):

- PASI 100: Eine 100 %-ige Reduktion des PASI-Ausgangswertes entspricht einer erscheinungsfreien Haut (Remission).
- PASI 90: Die EMA definiert eine mindestens 90 %ige Reduktion des PASI-Ausgangswertes als Grenzwert für den Behandlungserfolg (EMA 2004). Revicki et al. werten eine 90%ige Reduktion des PASI-Ausgangswertes als klinisch relevant (Revicki et al. 2008).
- PASI 75: Die deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris erachtet eine mindestens 75 %ige Reduktion des PASI-Ausgangswertes als klinisch und für den Patienten relevanten Parameter bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikaments (Nast et al. 2011).

Der Endpunkt PASI-Response ist ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Messung der Morbidität der Plaque-Psoriasis und wird als valide bewertet. Die erhobenen Symptome des PASI sind patientenrelevant.

static Physician's Global Assessment (sPGA)

Patientenrelevanz

Der Endpunkt sPGA ist der patientenrelevanten Zielgröße Morbidität zuzuordnen. Hierbei handelt es sich um ein Instrument zur Bewertung des Schweregrads der Erkrankung zu einem Zeitpunkt. Mit Hilfe des sPGA kann die Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten direkt widerspiegelt werden. Somit handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt.

Operationalisierung/Validität

In klinischen Studien wird häufig eine standardisierte globale Einschätzung des Arztes zur Schwere der Erkrankung zu einem Zeitpunkt erhoben (Nast et al. 2011). Eine Studie zeigte die Validität des sPGA durch den Zusammenhang mit der Lebensqualität (Simpson et al. 2015). Auch die EMA empfiehlt u.a. den PGA zur Ermittlung des Schweregrades oder des Behandlungserfolges bei Psoriasis-Patienten. Der PGA ermittelt einen statischen globalen Schweregrad auf einer 6- oder 7-Punkteskala (von schwerwiegend bis keine) von Läsionen bei einer Psoriasis (EMA 2004). In den Studien wurde eine fünfstufige Skala verwendet (0 - symptomfrei bis 5 - sehr schwerwiegend) (Amgen 2015d).

Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI)

Patientenrelevanz

Der Endpunkt NAPSI beschreibt die Schwere der Psoriasis, wenn die Nägel in Mitleidenschaft gezogen sind, d. h. wenn der PASI nicht anwendbar ist. Ungefähr 41 % der Psoriasis-Patienten in Deutschland weisen eine Nagel-Psoriasis auf (Augustin et al. 2010). In der gleichen Untersuchung zeigten diese Patienten mit Nagel-Psoriasis eine größere Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mit DLQI) im Vergleich zu den Psoriasis-Patienten ohne Beteiligung der Nägel. Nagel-Psoriasis führt zu physischen Einschränkungen und verursacht Schmerzen, wodurch sie einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat (Manhart und Rich 2015). Auch das oft erschütternde Aussehen der betroffenen Nägel hat einen enormen Einfluss auf den Patienten bei der Arbeit und sozialen Aktivitäten (Baran 2010). Somit wird der Endpunkt NAPSI als patientenrelevant angesehen.

Operationalisierung/Validität

Der NAPSI war das erste quantitative Bewertungsinstrument für Nagelpsoriasis und wurde bereits seit 2003 in vielen pharmazeutischen Studien angewendet (Manhart und Rich 2015). Vorteilhaft am NAPSI ist, dass es sich um eine einfach zu berechnende Skala handelt, die sensitiv auf Verbesserung und Verschlechterung reagiert (Rich und Scher 2003). Zusammenfassend ist der Endpunkt NAPSI als valide zu betrachten.

Der NAPSI ist ein krankheitsspezifisches Bewertungsinstrument, um den Schweregrad der Schuppenflechte an Finger- und Fußnägeln zu beurteilen. Zur Ermittlung des NAPSI-Index

wird jeder Nagel in vier Felder (Quadranten) unterteilt. Die Nagelmatrix und das Nagelbett werden anhand jeweils vier klinischer Symptome anhand der Anzahl der Quadranten bewertet, in denen das Symptom präsent ist (0–4) bewertet: Grübchennägel, Leukonychie, Rote Pünktchen in der Lunula, Krümelnägel, Onycholyse, Subunguale Hyperkeratosen, Ölflecken, Hämorrhagie. Es ergibt sich pro Nagel ein NAPSI-Score von 0–32 wobei ein hoher Wert einen hohen Schweregrad repräsentiert (Rich und Scher 2003).

Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im aktuellen Befinden (Gesundheitszustand) der Patienten widerspiegelt.

Operationalisierung/Validität

Der DLQI ist ein Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit dermatologischen Erkrankungen wie der Psoriasis, er wird grundsätzlich vom G-BA empfohlen (G-BA 2017a) und gilt ein valides Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (IQWiG 2015). Die deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris definiert einen DLQI von Null oder Eins als Therapieziel im Rahmen der Behandlung der Plaque-Psoriasis (Nast et al. 2011). Der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Er enthält 10 Fragen mit je 4 Antwortkategorien von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark). Die Fragen verteilen sich auf 6 Bereiche: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung. Der gebildete Ergebniswert reicht von 0 bis 30, wobei ein niedriger Wert eine hohe gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigt (Finlay und Khan 1994).

Im vorliegenden Dossier wird der DLQI mittels Responder-Analyse untersucht. Responder sind durch einen DLQI-Wert von 0 oder 1 definiert.

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit sind allgemein anerkannte Endpunkte zur Erfassung des Sicherheitsprofils bzw. zur Nutzen-Schaden-Abwägung medizinischer Interventionen und sind somit unmittelbar patientenrelevant. Sie bilden die Sicherheit und die Verträglichkeit des Arzneimittels ab und sie geben Aufschluss über die Nebenwirkungen des Arzneimittels. Hierzu zählen u.a. unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie der Abbruch der Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse (IQWiG 2017).

Operationalisierung

Die Verträglichkeit der Therapie wurde in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis Ende der Studie auftraten. Die Darstellung der Ergebnisse bei UE erfolgt zu jeglichem UE, zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), zu tödlichen UE, zu Therapieabbruch wegen UE sowie zu Studienabbruch wegen UE.

Zusätzlich werden UE von indikationsspezifischem Interesse dargestellt. Die jeweils betrachteten UE von indikationsspezifischem Interesse unterscheiden aufgrund der Datenverfügbarkeit zwischen dem direkten Vergleich in der Population A2 und dem indirekten Vergleich in der Population A1 (siehe Tabelle 4-H).

Validität

Die Erfassung der oben aufgeführten unerwünschten Ereignisse in den eingeschlossenen Studien folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. So wurde die Kodierung der UE gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) vorgenommen, und der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 4) des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Für dichotome patientenrelevante Endpunkte wurden die Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) mit den zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen (KI) berechnet. Zum Vergleich des Therapieeffekts zwischen den Behandlungen wurde ein logistisches Regressionsmodell genutzt, in das die Strata als Covariaten eingingen. Die statistische Signifikanz wurde mit Hilfe eines Type I Likelihood-Ratio Test zum Signifikanzniveau 0,05 beurteilt.

Für die Effektschätzer der mittleren Veränderung zu Baseline wurden der Mittelwert und die Standardabweichung für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte angegeben. Die mittlere Veränderung zur Baseline wurde mittels Least Square (LS)-Means und dem zugehörigen 95 %-KI anhand des Kovarianzanalysemodells (ANCOVA) berechnet. Der Vergleich des Therapieeffekts zwischen den Behandlungen erfolgte anhand der Differenz in LS-Means und der standardisierten mittleren Differenz (SMD) mit den zugehörigen 95 %-KI nach Hedges'g berechnet. Die Effektschätzer wurden aus einem linearen Modell mit Baseline-Wert, Strata und Studie als Covariaten abgeleitet. Subgruppenanalysen erfolgen generell ohne Berücksichtigung der Strata, da nur damit gewährleistet ist, dass bei Endpunkten mit wenigen Ereignissen die statistischen Modelle konvergieren.

Für fehlende Werte von dichotomen patientenrelevanten Endpunkten erfolgte bis Woche 12 eine Imputation als Non-Responder. Für alle Zeitpunkte nach Woche 12 wurden diejenigen Patienten, die in der Induktionsphase Placebo und während der Erhaltungsphase Brodalumab 210 mg erhalten haben, berichtet wie beobachtet, d.h. ohne Imputation. Für alle anderen

Patienten wurden nach Woche 12 bis Woche 52 alle fehlenden Werte dichotomer Endpunkte als Non-Responder imputiert.

Es ist zu beachten, dass die Studien nur für den Nachweis der Wirksamkeit gepowert waren.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Für die Populationen A1 und A2 liegen drei bzw. zwei Studien vor (AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3 bzw. AMAGINE-2 und AMAGINE-3). Die Studien wurden in den Populationen in Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst, wenn sie aus medizinischen und methodischen Gründen (z. B. Fragestellung, Studiendesign etc.) ausreichend vergleichbar waren.

Die Meta-Analyse wurde sowohl auf Basis von festen Effekten, als auch von zufälligen Effekten durchgeführt. Für die Analyse mit festen Effekten wurden die Effektschätzer auf Basis der patientenindividuellen Daten berechnet. Die a priori im statistischen Analyseplan der Studien geplanten statistischen Modelle wurden dabei um den festen Effekt „Studie“ erweitert. Die Analysen mit zufälligen Effekten wurden auf Basis der Effektschätzer der Einzelstudien durchgeführt. Der Cochran Q Test wurde zum Testen auf Heterogenität verwendet. Zudem wurde das I^2 bestimmt.

Die Heterogenität der Studien wurde auf Basis des p-Werts des Tests auf Heterogenität und des I^2 beurteilt. Im Fall einer beträchtlichen Heterogenität ($p < 0.05$) wurde der Zusatznutzen nicht auf Basis der Meta-Analyse, sondern auf Basis der Ergebnisse der Einzelstudien hergeleitet.

Die Subgruppenanalysen wurden analog durchgeführt, aber im Fall des Modells mit festen Effekten ohne die Nutzung von Strata als Covariaten.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen auf Studienebene

Eine Sensitivitätsanalyse auf Studienebene wurde durchgeführt, wenn sich in den Meta-Analysen relevante Heterogenität ($p \leq 0,05$) ergab. In diesem Fall wurden die Einzelstudien zur Ableitung der Aussage herangezogen.

Sensitivitätsanalysen auf Endpunktebene

Für den Vergleich gegenüber Ustekinumab wurde für beide Populationen (A1 und A2) eine Sensitivitätsanalyse auf Endpunktebene mit unterschiedlichen Datenschnitten durchgeführt.

Für den indirekten Vergleich wurde keine Sensitivitätsanalyse auf Endpunktebene durchgeführt, da keine Daten für unterschiedliche Datenschnitte zur Verfügung stehen.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Generell ist das Ziel von Subgruppenanalysen, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht.

Für die Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 waren die in Tabelle 4-I dargestellten Subgruppenanalysen a priori geplant:

Tabelle 4-I: In den Studienprotokollen genannte Subgruppenmerkmale der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3

Merkmal	Subgruppen	Wirksamkeits-Endpunkte	Wesentliche Sicherheitsendpunkte
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja /nein	x	x
Vorherige Verwendung biologischer Psoriasisstherapien	ja /nein	x	x
Vorherige Verwendung von Anti-TNF Psoriasis Therapien	ja/nein	x	–
Vorherige Verwendung beliebiger Psoriasisstherapien	ja/nein	–	x
Versagen früherer biologischer Psoriasisstherapien	ja/nein	x	–
PASI-Wert bei Baseline	≤ Median/ > Median	x	–
Krankheitsschwere bei Baseline	≤ Medianer PASI, > medianer PASI oder sPGA 3, 4, 5	–	x
Betroffene Körperfläche BSA bei Baseline	≤ Median/ > Median	x	–
BMI-Kategorie bei Baseline	≤35 kg/m ² / > 35 kg/m ²	x	x
Körpergewichts-Kategorie bei Baseline	Keine Angabe	x	–
Körpergewicht bei Baseline	Keine Angabe	–	x
Geographische Region	Keine Angabe	x	–
Geschlecht	männlich/weiblich	x	x
Altersgruppe	< 65 / ≥ 65	x	x
Ethnie	Keine Angabe	x	x
Begleitende topische Steroidbehandlung	ja/nein	x	x

Merkmal	Subgruppen	Wirksamkeits-Endpunkte	Wesentliche Sicherheitsendpunkte
Begleitende topische Behandlung	ja/nein	x	x
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja/nein	x	–
Krankheitsdauer	≤ Median/ > Median	x	x
Anti-Brodalumab-Antikörper	vorhanden / nicht vorhanden	x	x
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja/nein	x	x

Um im vorliegenden Modul die geforderten Subgruppenresultate darzustellen, wurden für die Studien, die in Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben werden, die Subgruppenanalysen post hoc für alle dargestellten Endpunkte mit den in Tabelle 4-J dargestellten Subgruppenmerkmalen durchgeführt.

Die Darstellung der Subgruppenanalysen erfolgt ausschließlich für die jeweiligen Hauptanalysen nach 52 Wochen.

Tabelle 4-J: Subgruppenmerkmale für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens von Brodalumab

Merkmal	Darstellung (Maß)	Subgruppen
Altersgruppen	Dichotom (%)	<65; ≥65 Jahre
Geschlecht	Dichotom (%)	männlich; weiblich
Gewicht	Dichotom (%)	≤100 kg, >100 kg
Geographische Region	Kategorial (%)	Australien, Europa, Nordamerika
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	Dichotom (%)	ja, nein
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	Dichotom (%)	ja, nein
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasisstherapie	Dichotom (%)	ja, nein
Versagen vorheriger biologischer Psoriasisstherapien	Dichotom (%)	ja, nein
Krankheitsschwere bei Baseline	Dichotom (%)	mittelschwer, schwer
Ethnie	Dichotom (%)	Nicht-Kaukasier, Kaukasier
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	Dichotom (%)	ja, nein
Baseline PASI Score	Dichotom (%)	> Median, ≤ Median
Krankheitsdauer	Dichotom (%)	> Median, ≤ Median

Merkmal	Darstellung (Maß)	Subgruppen
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	Dichotom (%)	ja, nein
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	Dichotom (%)	ja, nein
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	Dichotom (%)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	Dichotom (%)	ja, nein
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	Dichotom (%)	ja, nein
Vorherige Nutzung von Psoriasisstherapien	Kategorial (%)	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie
sPGA: Physician's Global Assessment; PASI: Psoriasis Area and Severity Index		

Der mögliche Effekt des Körpergewichts wurde über das in den Studien verwendete Stratifikationsmerkmal (Gewicht ≤ 100 kg, >100 kg) abgebildet, auf Analysen nach dem BMI und dem absoluten Körpergewicht wurde verzichtet, da erwartet wurde, dass diese Variablen ähnliche Effekte abbilden würde.

Auf die Betrachtung des Merkmals „Vorherige Verwendung von Anti-TNF Psoriasis Therapien“ wurde verzichtet, da eine ähnliche Fragestellung – wenngleich allgemeiner – über das Merkmal „vorherige Nutzung biologischer Psoriasisstherapie“ abgebildet wird.

Die Merkmale „vorherige Verwendung beliebiger Psoriasisstherapien“, „Krankheitsschwere bei Baseline“ und „begleitende topische Behandlung“ werden in abweichender Operationalisierung dargestellt. Das Merkmal „begleitende topische Steroidbehandlung“ ist über das Merkmal „begleitende topische Behandlung“ abgedeckt.

Das Merkmal „betroffene Körperfläche BSA bei Baseline“ wird nicht dargestellt, da andere Maße der Krankheitsschwere dargestellt werden.

Es wurden keine Effektmaße berechnet, wenn Null oder 100 % in mindestens einer Gruppe eingetreten sind, keine Daten in mindestens einer Gruppe vorlagen oder weniger als 10 Ereignisse in beiden Gruppen eingetreten sind. In diesen Fällen wurden auch keine Interaktions-p-Werte berechnet.

Im Folgenden werden zunächst die Interaktionstests pro Endpunkt und Merkmal für die beiden Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 dargestellt und danach die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zusammengefasst. Im Sinne der Übersichtlichkeit werden nur Endpunkte, für die sich ein signifikanter Interaktionstests ergibt ($p < 0,05$, entsprechend dem aktuellen IQWiG-Methodenpapier 5.0 (IQWiG 2017)), in Tabellen dargestellt und beschrieben. Wenn

sich für einen Endpunkt in beiden Studien eine signifikante Interaktion ($p < 0,05$) ergibt, wird zusätzlich eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten durchgeführt und dargestellt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Durchführung einer großen Anzahl von Interaktionstests mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% (bei einem p-Wert von 0,05) behaftet ist. Dieser Erhöhung des Alpha-Fehlers (falsch positive Aussage, fälschliche Annahme der Nullhypothese) muss normalerweise durch Methoden zur Adjustierung der Multiplizität begegnet werden. Den meisten dieser Methoden ist jedoch gemein, dass sie zu einer mehr oder weniger proportionalen Absenkung des geforderten p-Werts führen, wodurch der Beta-Fehler (falsch negative Aussage, fälschliche Ablehnung der Nullhypothese) erhöht wird.

Aus dieser großen Irrtumswahrscheinlichkeit und dem Umstand, dass die Studie nicht für Subgruppen gepowert war, ergibt sich die Notwendigkeit, Aussagen über die Effekte in den Subgruppen vorsichtig und nicht konfirmatorisch zu interpretieren.

Da in der für den indirekten Vergleich herangezogenen BRIDGE-Studie keine Ergebnisse von Subgruppenanalysen veröffentlicht sind, werden für den indirekten Vergleich keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Population A1:

Für die Population A1 wurde ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Dabei wurde das Verfahren von Bucher et al. verwendet (Bucher et al. 1997).

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

Folgende Voraussetzungen für indirekte Vergleiche waren zu prüfen:

- Homogenität der verwendeten Studien für die Meta-Analyse der Brodalumab-Studien gegenüber dem Brückenkomparator Placebo.
- Ähnlichkeit der Studien zu Brodalumab und der zVT bezüglich methodischer wie medizinischer Aspekte.

Nur dann, wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, darf ein indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Als Brückenkomparator wurde Placebo gewählt, da nur für diesen Studien mit Brodalumab und der zVT in der Population A1 vorlagen.

Dabei wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über einen gemeinsamen Brückenkomparator, in diesem Fall Placebo, vorgenommen (Bucher et al. 1997). Die dabei verwendeten Effektschätzer für Brodalumab und die zVT entsprachen den a priori geplanten primären Analysen. Meta-Analysen auf aggregierten Ergebnissen sollten dann auf diesen Effektschätzern beruhen.

Formal wurde der indirekte Vergleich wie folgt durchgeführt:

ψ_{AL} bzw. ψ_{RL} bezeichnen den geschätzten Effekt (Mittelwertunterschied oder logarithmiertes Odds Ratio, bzw. relatives Risiko) zwischen Brodalumab und dem Brückenkomparator bzw. zwischen der zVT und dem Brückenkomparator. Der Effekt für den Vergleich Brodalumab (A) vs. der zVT (B) kann dann durch $\psi_{AB} = \psi_A - \psi_B$ geschätzt werden. Die zugehörige Varianz beträgt $\text{Var}(\psi_{AB}) = \text{Var}(\psi_A) + \text{Var}(\psi_B)$, so dass ein $(1 - \alpha)$ -Konfidenzintervall für ψ_{AB} dargestellt werden kann als $\psi_{AB} \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\psi_{AB})}$, wobei $z_{1-\alpha/2}$ das $(1-\alpha/2)$ -Quantil der Standard-Normalverteilung bezeichnet. Im Fall eines binären Endpunktes ergibt sich mit dieser Formel ein Konfidenzintervall für das log-Odds Ratio, bzw. für das logarithmierte relative Risiko, so dass die exp-Funktion auf die Konfidenzintervallgrenzen angewandt wird, um ein Konfidenzintervall für die Odds Ratio bzw. für das relative Risiko zu erhalten.

Die relevanten Studien werden zunächst jeweils metaanalytisch zusammengefasst, um die Schätzer ψ_A bzw. ψ_B zu erhalten. Hierzu wird ein Modell mit zufälligen Effekten (*random effects model*) angewandt.

Im Falle von binären Endpunkten kann eine beobachtete Häufigkeit innerhalb der Vierfeldertafel 0 sein. In derartigen Fällen werden den Häufigkeiten der Wert 1/2 hinzuaddiert, um Odds Ratios und Varianzen zu berechnen (siehe z. B. IQWiG Methodenpapier, (IQWiG 2017)).

Eine mögliche Heterogenität der jeweiligen Studienergebnisse wird mit dem Homogenitätstest von *Cochran* überprüft und mit dem Maß I^2 quantifiziert (Higgins et al. 2003). Da der Homogenitätstest – auch aufgrund der üblicherweise geringen Anzahl der eingeschlossenen Studien – eine geringe statistische Teststärke hat, wird ein Signifikanzniveau von 0,2 festgelegt. Zur Bewertung des Heterogenitätsmaßes I^2 können z. B. die vorgeschlagenen Kategorien von *Deeks et al.* verwendet werden (Higgins und Green 2008). Ab einem Heterogenitätsmaß von $\geq 70\%$ wird von einer erheblichen Heterogenität ausgegangen. Bei Vorliegen einer erheblichen

Heterogenität ($I^2 \geq 70\%$) sollten indirekte Vergleiche auf Basis der Einzelstudien und nicht auf Basis der Meta-Analyse berechnet werden.

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen Brodalumab und der zVT für die Population A1 vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Für die Berechnung des indirekten Vergleichs wurde die Software SAS Version 9.4 verwendet (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Der indirekte Vergleich wurde für alle Endpunkte durchgeführt, für die Ergebnisse sowohl für Brodalumab als auch für die zVT vorlagen.

Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt, da für die zVT nur eine Studie vorlag.

Population A2:

Für die Population A2 liegen direkt vergleichende Studien zur zVT vor, so dass für diese Population keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-1: 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): • 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): • Placebo • Brodalumab 140 oder 350 mg s.c. (Einzeldosis) • Placebo • Brodalumab: 700 mg IV (Einzeldosis)
Studie 20090062	nein	ja	abgeschlossen	22 Wochen	• 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 Ana- lyse 52 Wochen	Induktionsphase: • Placebo • Brodalumab 140 mg • Brodalumab 210 mg jeweils s.c. Q2W + Woche 1 (Tag 1 bis Woche 10) Entzugsphase: • Zuordnung zu Brodalumab 210 mg s.c. Q2W (Wochen 12 bis 266) • Re-Randomisierung auf: - o Placebo - o Brodalumab 140 mg oder 210 mg s.c. Q2W + Woche 13 (Woche 12 bis 266 oder unzureichendes Ansprechen) Wiederbehandlungspha- se: • 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) jeweils plus Placebo und Brodalumab 140 oder 210 mg Q2W in der Folge (bis Woche 266)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					oder unzureichendes Ansprechen) Rescuetherapie (bis Woche 52) • 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: • 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: • 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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					bis 40 oder unzureichendes Ansprechen bei Woche 16) Rescuetherapie: • Brodalumab 210 mg s.c. Q2W • Ustekinumab 45 oder 90 mg s.c. Q12W Offene Verlängerungsphase: • 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	Induktionsphase: • 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: • 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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					unzureichendes Ansprechen) • Ustekinumab 45 oder 90 mg s.c. Q12W (Wochen 16 bis 40 oder unzureichendes Ansprechen bei Woche 16) Rescuetherapie: • Brodalumab 210 mg s.c. Q2W • Ustekinumab 45 oder 90 mg s.c. Q12W Offene Verlängerungsphase: • 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)
IV: intravenös; QW: wöchentlich; Q2W: alle 2 Wochen; Q4W: alle 4 Wochen; Q8W: alle 8 Wochen; Q12W: alle 12 Wochen; s.c. subkutan					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen der Tabelle 4-1 entsprechen dem Stand 08.08.2017.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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
Population A2	
Studie 20060279	E5 nicht erfüllt
Studie 20090062	E5 nicht erfüllt
AMAGINE-1 (Studie 20120102)	E3 nicht erfüllt

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

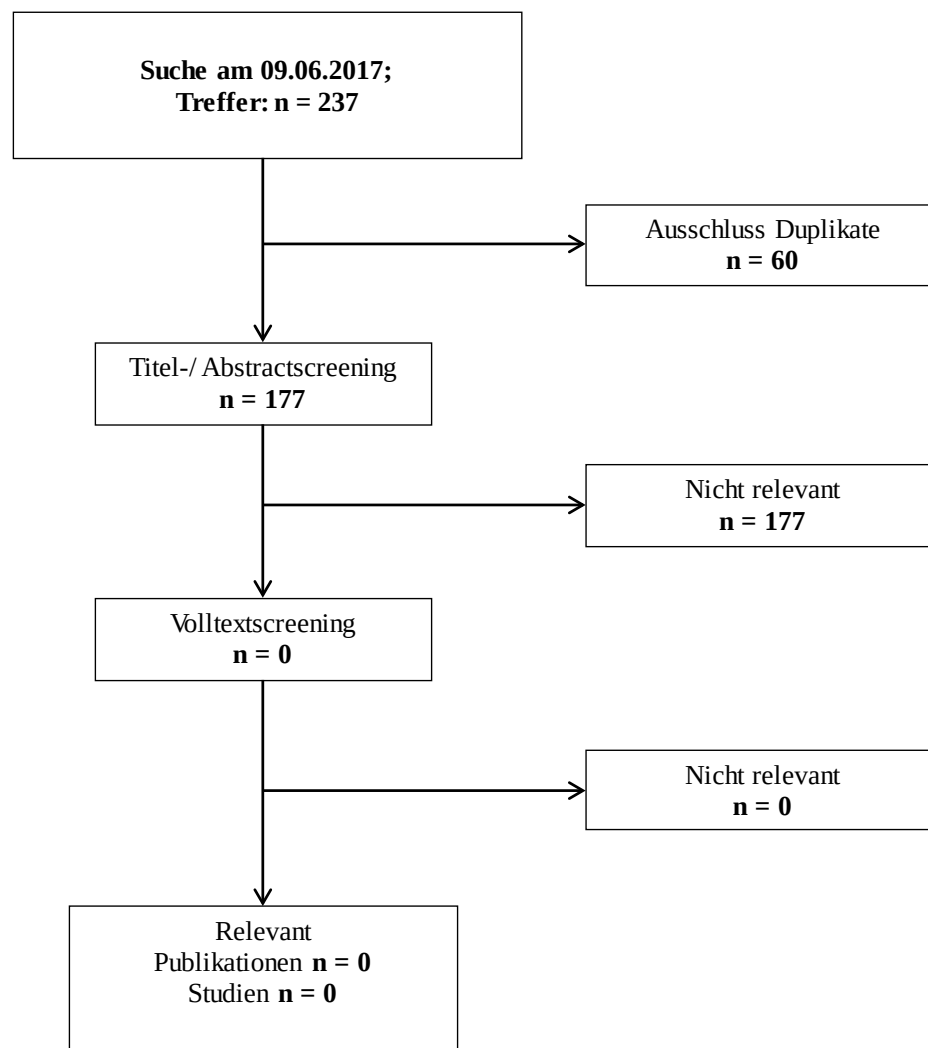


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population A1

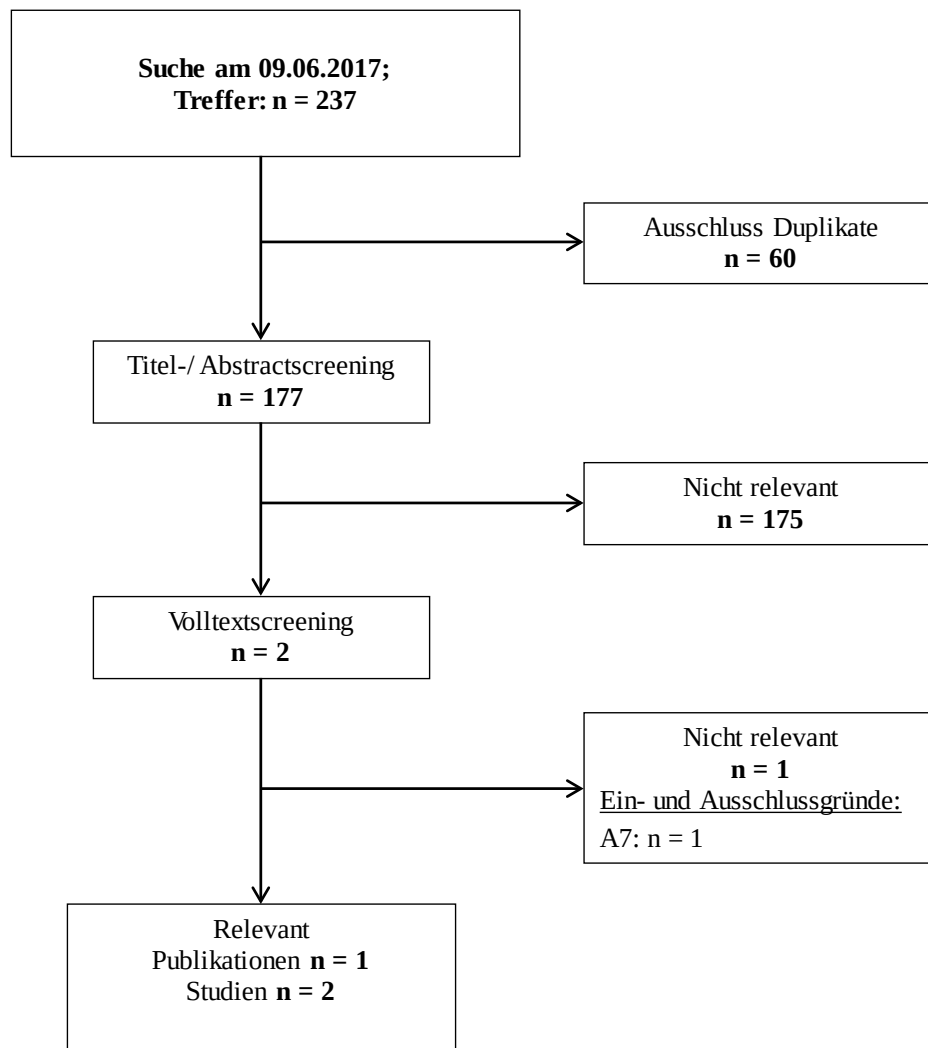


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population A2

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen wurde am 09.06.2017 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

Die bibliografische Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel Brodalumab ergab 237 Treffer, unter denen sich 60 Duplikate befanden. Der Ein- und Ausschluss erfolgte unter Berücksichtigung der Kriterien aus Abschnitt 4.2.2. Für Population A1 wurden alle 177 Treffer in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen (Abbildung 1). Für Population A2 wurden alle bis auf zwei Treffer in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen. Es wurde eine im Volltext gesichtete Publikation über die Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 als relevant erachtet (Lebwohl et al. 2015). Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen.

(Abbildung 2, Anhang 4-C). Der Ein- und Ausschluss erfolgte unter Berücksichtigung der Kriterien aus Abschnitt 4.2.2.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeuti- schen Unter- nehmers ent- halten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Li- teraturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Population A1				
Es wurde keine Studie identifiziert, die alle Einschlusskriterien erfüllt. Aus diesem Grund wird supportiv der Vergleich von Brodalumab 210 mg vs. Ustekinumab über 52 Wochen aus den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 dargestellt.				
Population A2				
AMAGINE-2	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.GOV 2015b) EU-CTR (EU-Clinical Trials Register 0000b) WHO (WHO ICTRP 2015a, 2016b)	ja	ja (Lebwohl et al. 2015)	Vorzeitig beendet

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeuti- schen Unter- nehmers ent- halten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Li- teraturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
AMAGINE-3	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.GOV 2015c, 2016) EU-CTR (EU-Clinical Trials Register 0000c) WHO (WHO ICTRP 2015b, 2016c, 2016d)	ja	ja (Lebwohl et al. 2015)	Vorzeitig beendet
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die der Tabelle 4-3 zugrundeliegenden Recherchen wurden am 06.06.2017 und am 07.06.2017 durchgeführt. Die Suchstrategien für die verwendeten Studienregister sind in Anhang 4-B angegeben. Es wurden insgesamt 45 Treffer zu 17 Studien identifiziert. Die ausgeschlossenen Studien aus der Studienregisterrecherche sind mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D angeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Population A1						
Es wurde keine Studie identifiziert, die alle Einschlusskriterien erfüllt. Aus diesem Grund wird supportiv der Vergleich von Brodalumab 210 mg vs. Ustekinumab über 52 Wochen aus den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 dargestellt.						
Population A2						
AMAGINE-2	ja	ja	nein	ja (Amgen 2015b, 2016b)	ja (ClinicalTrials.GOV 2015b; EU-Clinical Trials Register 0000b; WHO ICTRP 2015a, 2016b)	ja (Lebwohl et al. 2015)
AMAGINE-3	ja	ja	nein	ja (Amgen 2015a, 2016c)	ja (ClinicalTrials.GOV 2015c, 2016; EU-Clinical Trials Register 0000c; WHO ICTRP 2015b, 2016c, 2016d)	ja (Lebwohl et al. 2015)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign < RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
AMAGINE-2	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene, mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 %, PASI ≥ 12 und sPGA ≥ 3)	Brodalumab 210 mg (n=612) Brodalumab 140 mg (n=610) Ustekinumab (n=300) Placebo (n=309) [Die Angaben beziehen sich auf die Induktionsphase, zu Beginn der Erhaltungsphase erfolgte eine Rerandomisierung.]	Induktionsphase: 12 Wochen Erhaltungsphase: Woche 12 bis Woche 52 ab Woche 52: langfristige-Verlängerungs-Phase	Australien, Europa (Frankreich, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn), Nordamerika (Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika) 8/2012 – 10/2015	Primäre Endpunkte (je nach Vergleichstherapie): PASI, PASI 75, PASI 100, sPGA-Response Patientenrelevante sekundäre Endpunkte (je nach Vergleichstherapie), u.a.: PSI-Response, sPGA = 0, PASI50, BSA, NAPSI, DLQI, unerwünschte Ereignisse
AMAGINE-3	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene, mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 %, PASI ≥ 12 und sPGA ≥ 3)	Brodalumab 210 mg (n=624) Brodalumab 140 mg (n=629) Ustekinumab (n=313) Placebo (n=315) [Die Angaben beziehen sich auf die Induktionsphase, zu Beginn der Erhaltungsphase]	Induktionsphase: 12 Wochen Erhaltungsphase: Woche 12 bis Woche 52 ab Woche 52: langfristige-Verlängerungs-Phase	Australien, Europa (Belgien, Frankreich, Griechenland, Italien, Lettland, Polen, Russland, Ungarn), Nordamerika (Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika) 9/2012 – 10/2015	Primäre Endpunkte (je nach Vergleichstherapie): PASI, PASI 75, PASI 100, sPGA-Response Patientenrelevante sekundäre Endpunkte (je nach Vergleichstherapie), u.a.: PSI-Response, sPGA = 0, PASI50, BSA, NAPSI, DLQI,

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

Studie	Studiendesign < RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			erfolgte eine Rerandomisierung.]			unerwünschte Ereignisse
BSA: betroffene Körperfläche; DLQI: Dermatology Life Quality Index; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSI: Psoriasis Symptom Inventory; sPGA = static Physician's Global Assessment						
Quellen: Amgen 2015b, S. 132, 133, 165, 1, 304–316, 151; Amgen 2016b, S. 1; Amgen 2015a, S. 127, 128, 162, 1, 292– 304, 148; Amgen 2016c; S. 1						

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Brodalumab ¹	Ustekinumab ¹	Placebo ¹
AMAGINE-2	<u>Induktionsphase (bis Woche 12)</u> <u>Dosis 210 mg Q2W</u> Brodalumab 210 mg s.c. alle zwei Wochen bis Woche 12 mit zusätzlicher Dosis in Woche 1 oder <u>Dosis 140 mg Q2W</u> Brodalumab 210 mg s.c. alle zwei Wochen bis Woche 12 mit zusätzlicher Dosis in Woche 1 <u>Erhaltungsphase (bis Woche 52)</u> Rerandomisierung der beiden ursprünglichen Dosierungen auf die folgenden Gruppen. <u>Dosis 210 mg Q2W</u> Brodalumab 210 mg s.c. alle zwei Wochen bis Woche 52 oder <u>Dosis 140 mg Q2W</u> Brodalumab 210 mg s.c. alle zwei Wochen bis Woche oder <u>Dosis 140 mg Q4W</u> Brodalumab 210 mg s.c. alle vier Wochen bis Woche 52 oder <u>Dosis 140 mg Q8W</u> Brodalumab 210 mg s.c. alle acht Wochen bis Woche 52 jeweils mit zusätzlicher Dosis in Woche 13 und 17	<u>Induktionsphase/Erhaltungsphase (bis Woche 52):</u> Gewichtsabhängige Dosierung: - Gewicht ≤ 100 kg: Ustekinumab 45 mg s.c. - Gewicht > 100 kg: Ustekinumab 90 mg s.c. jeweils an Tag 1 und Woche 4, 16, 28 und 40	<u>Induktionsphase (bis Woche 12):</u> Placebo s.c. alle zwei Wochen bis Woche 12 mit zusätzlicher Dosis in Woche 1 <u>Erhaltungsphase:</u> Rerandomisierung auf Brodalumab 210 mg s.c. alle zwei Wochen

Studie	Brodalumab ¹	Ustekinumab ¹	Placebo ¹
AMAGINE-3	<u>Induktionsphase (bis Woche 12)</u> <u>Dosis 210 mg Q2W</u> Brodalumab 210 mg s.c. alle zwei Wochen bis Woche 12 mit zusätzlicher Dosis in Woche 1 oder <u>Dosis 140 mg Q2W</u> Brodalumab 210 mg s.c. alle zwei Wochen bis Woche 12 mit zusätzlicher Dosis in Woche 1 <u>Erhaltungsphase (bis Woche 52)</u> Rerandomisierung der beiden ursprünglichen Dosierungen auf die folgenden Gruppen. <u>Dosis 210 mg Q2W</u> Brodalumab 210 mg s.c. alle zwei Wochen bis Woche 52 oder <u>Dosis 140 mg Q2W</u> Brodalumab 210 mg s.c. alle zwei Wochen bis Woche oder <u>Dosis 140 mg Q4W</u> Brodalumab 210 mg s.c. alle vier Wochen bis Woche 52 oder <u>Dosis 140 mg Q8W</u> Brodalumab 210 mg s.c. alle acht Wochen bis Woche 52 jeweils mit zusätzlicher Dosis in Woche 13 und 17	<u>Induktionsphase/Erhaltungsphase (bis Woche 52):</u> Gewichtsabhängige Dosierung: - Gewicht ≤ 100 kg: Ustekinumab 45 mg s.c. - Gewicht > 100 kg: Ustekinumab 90 mg s.c. jeweils an Tag 1 und Woche 4, 16, 28 und 40	<u>Induktionsphase (bis Woche 12):</u> Placebo s.c. alle zwei Wochen bis Woche 12 mit zusätzlicher Dosis in Woche 1 <u>Erhaltungsphase:</u> Rerandomisierung auf Brodalumab 210 mg s.c. alle zwei Wochen
Hinweis: Im Rahmen dieses Moduls wird für nur die zugelassene Dosierung Brodalumab 210 mg alle zwei Wochen betrachtet. Bei Analysen über 12 Wochen hinaus nur die Patienten, die sowohl in der Induktionsphase als auch in der Erhaltungsphase die zugelassene Dosierung Brodalumab 210 mg alle zwei Wochen erhalten haben. 1: Da Brodalumab, Ustekinumab und Placebo nach unterschiedlichen Dosierungsschemata verabreicht werden, wurde zur Aufrechterhaltung der Verblindung ein Double-Dummy-Design eingesetzt. Brodalumab-Placebo und Ustekinumab-Placebo wurden so eingesetzt, dass die Behandlungsarme anhand der Dosierungsfrequenz identisch und nicht zu unterscheiden waren. kg: Körpergewicht in Kilogramm ; Q2W: alle zwei Wochen; Q4W: alle vier Wochen; Q8W: alle acht Wochen			

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Alterskategorie ≥ 65 Jahre, Geschlecht, Gewicht, BMI, Gewichtskategorie > 100 kg und Krankheitsdauer) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	Alterskategorie ≥ 65 Jahre n (%)	Geschlecht n (%)	Gewicht (kg) MW (SD)	BMI (kg/m ²) MW (SD)	Gewichtskategorie > 100 kg a (%)	Krankheitsdauer (Jahre) MW (SD)
AMAGINE-2								
Gesamtpopulation								
Brodalumab 210 mg	168	43,7 (13,5)	nein: 161 (95,8) ja: 7 (4,2)	w: 52 (31,0) m: 116 (69,0)	90,1 (21,8)	30,0 (6,8)	nein: 120 (71,4) ja: 48 (28,6)	16,9 (11,6)
Ustekinumab	289	45,7 (13,0)	nein: 268 (92,7) ja: 21 (7,3)	w: 90 (31,1) m: 199 (68,9)	91,6 (23,9)	30,7 (7,1) Fehlend: 1	nein: 205 (70,9) ja: 84 (29,1)	19,3 (12,8)
Population A1¹								
Brodalumab 210 mg	71	43,8 (13,4)	nein: 68 (95,8) ja: 3 (4,2)	w: 21 (29,6) m: 50 (70,4)	93,8 (22,1)	31,2 (6,7)	nein: 45 (63,4) ja: 26 (36,6)	13,0 (10,8)
Ustekinumab	121	43,9 (12,6)	nein: 115 (95,0) ja: 6 (5,0)	w: 34 (28,1) m: 87 (71,9)	90,1 (22,5)	30,0 (6,7) ⁴ Fehlend: 1	nein: 86 (71,1) ja: 35 (28,9)	16,1 (11,7)
Population A2²								
Brodalumab 210 mg	97	43,5 (13,7)	nein: 93 (95,9) ja: 4 (4,1)	w: 31 (32,0) m: 66 (68,0)	87,4 (21,3)	29,0 (6,7)	nein: 75 (77,3) ja: 22 (22,7)	19,8 (11,4)
Ustekinumab	168	47,0 (13,1)	nein: 153 (91,1) ja: 15 (8,9)	w: 56 (33,3) m: 112 (66,7)	92,7 (24,9)	31,2 (7,4)	nein: 119 (70,8) ja: 49 (29,2)	21,6 (13,0)
AMAGINE-3								
Gesamtpopulation								
Brodalumab 210 mg	171	45,4 (13,3)	nein: 159 (93,0) ja: 12 (7,0)	w: 57 (33,3) m: 114 (66,7)	90,6 (26,3)	30,5 (8,1)	nein: 126 (73,7) ja: 45 (26,3)	17,7 (11,9)
Ustekinumab	301	44,6 (13,1)	nein: 282 (93,7) ja: 19 (6,3)	w: 96 (31,9) m: 205 (68,1)	90,5 (21,8)	30,5 (6,9) ⁵ Fehlend: 1	nein: 219 (72,8) ja: 82 (27,2)	18,0 (11,7)

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

Behandlungsgruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	Alterskategorie ≥ 65 Jahre n (%)	Geschlecht n (%)	Gewicht (kg) MW (SD)	BMI (kg/m ²) MW (SD)	Gewichtskategorie > 100 kg a (%)	Krankheitsdauer (Jahre) MW (SD)
Population A1¹								
Brodalumab 210 mg	88	42,9 (12,3)	nein: 87 (98,9) ja: 1 (1,1)	w: 22 (25,0) m: 66 (75,0)	87,8 (18,5)	29,4 (6,2)	nein: 68 (77,3) ja: 20 (22,7)	14,7 (10,0)
Ustekinumab	155	44,9 (14,2)	nein: 143 (92,3) ja: 12 (7,7)	w: 47 (30,3) m: 108 (69,7)	89,1 (20,6)	30,1 (6,6) Fehlend: 1	nein: 117 (75,5) ja: 38 (24,5)	17,4 (12,8)
Population A2²								
Brodalumab 210 mg	83	48,0 (13,9)	nein: 72 (86,7) j: 11 (13,3)	w: 35 (42,2) m: 48 (57,8)	93,6 (32,4)	31,6 (9,7)	nein: 58 (69,9) ja: 25 (30,1)	20,8 (12,9)
Ustekinumab	146	44,2 (12,0)	nein: 139 (95,2) ja: 7 (4,8)	w: 49 (33,6) m: 97 (66,4)	92,0 (23,0)	30,9 (7,1)	nein: 102 (69,9) ja: 44 (30,1)	18,6 (10,3)
Meta-Analyse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3								
Gesamtpopulation								
Brodalumab 210 mg	339	44,5 (13,4)	nein: 320 (94,4) ja: 19 (5,6)	w: 109 (32,2) m: 230 (67,8)	90,4 (24,2)	30,2 (7,5)	nein: 246 (72,6) ja: 93 (27,4)	17,3 (11,7)
Ustekinumab	590	45,1 (13,0)	nein: 550 (93,2) ja: 40 (6,8)	w: 186 (31,5) m: 404 (68,5)	91,0 (22,9)	30,6 (7,0) ⁷ Fehlend: 2	nein: 424 (71,9) ja: 166 (28,1)	18,6 (12,2)
Population A1¹								
Brodalumab 210 mg	159	43,3 (12,8)	nein: 155 (97,5) ja: 4 (2,5)	w: 43 (27,0) m: 116 (73,0)	90,5 (20,4)	30,2 (6,5)	nein: 113 (71,1) ja: 46 (28,9)	13,9 (10,4)
Ustekinumab	276	44,5 (13,5)	nein: 258 (93,5) ja: 18 (6,5)	w: 81 (29,3) m: 195 (70,7)	89,5 (21,4)	30,0 (6,7) Fehlend: 2	nein: 203 (73,6) ja: 73 (26,4)	16,8 (12,3)

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

Behandlungsgruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	Alterskategorie ≥ 65 Jahre n (%)	Geschlecht n (%)	Gewicht (kg) MW (SD)	BMI (kg/m ²) MW (SD)	Gewichtskategorie > 100 kg a (%)	Krankheitsdauer (Jahre) MW (SD)
Population A2²								
Brodalumab 210 mg	180	45,6 (13,9)	nein: 165 (91,7) ja: 15 (8,3)	w: 66 (36,7) m: 114 (63,3)	90,3 (27,1)	30,2 (8,3)	nein: 133 (73,9) ja: 47 (26,1)	20,3 (12,1)
Ustekinumab	314	45,7 (12,6)	nein: 292 (93,0) ja: 22 (7,0)	w: 105 (33,4) m: 209 (66,6)	92,4 (24,0)	31,0 (7,3)	nein: 221 (70,4) ja: 93 (29,6)	20,2 (11,9)
BMI: Body-Mass-Index; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Merkmal; N: Anzahl Patienten gesamt; SD: Standardabweichung; w: weiblich 1: Population A1: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind. 2: Population A2: 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. Anmerkung: Die Betrachtung der demographischen Charakteristika erfolgt für die Studienteilnehmer, die eine konstante Behandlung über 52 Wochen mit Brodalumab 210 mg bzw. Ustekinumab erhalten haben.								

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (BSA, PASI, DLQI, NAPSI, sPGA, PSI) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	BSA MW (SD)	PASI MW (SD)	DLQI MW (SD)	NAPSI MW (SD)	sPGA MW (SD)	PSI MW (SD)
AMAGINE-2							
Gesamtpopulation							
Brodalumab 210 mg	168	25,4 (15,3)	20,2 (8,0)	14,9 (7,2) Fehlend: 4	9,5 (3,3) Fehlend: 114	3,5 (0,6)	18,9 (6,9) Fehlend: 9
Ustekinumab	289	26,9 (19,5)	20,0 (8,4)	15,1 (7,3) Fehlend: 8	10,0 (4,0) Fehlend: 207	3,5 (0,6)	18,8 (6,9) Fehlend: 17
Population A1¹							
Brodalumab 210 mg	71	23,9 (14,5)	19,7 (8,0)	12,8 (6,9) Fehlend: 2	9,0 (2,9) Fehlend: 50	3,5 (0,6)	17,2 (6,9) Fehlend: 4
Ustekinumab	121	25,8 (19,3)	20,0 (8,8)	15,1 (7,3) Fehlend: 5	11,1 (4,6) Fehlend: 95	3,6 (0,6)	18,5 (6,5) Fehlend: 5
Population A2²							
Brodalumab 210 mg	97	26,5 (15,8)	20,6 (8,1)	16,4 (7,2) Fehlend: 2	9,7 (3,6) Fehlend: 64	3,5 (0,6)	20,2 (6,6) Fehlend: 5
Ustekinumab	168	27,7 (19,6)	19,9 (8,2)	15,1 (7,3) Fehlend: 3	9,5 (3,6) Fehlend: 112	3,5 (0,6)	19,0 (7,2) Fehlend: 12
AMAGINE-3							
Gesamtpopulation							
Brodalumab 210 mg	171	28,6 (16,9)	20,6 (7,8)	14,7 (7,3) Fehlend: 9	9,2 (3,9) Fehlend: 121	3,4 (0,6)	19,2 (7,2) Fehlend: 19
Ustekinumab	301	28,2 (17,7)	20,0 (8,3)	14,7 (7,3) Fehlend: 6	9,8 (3,2) Fehlend: 204	3,4 (0,6)	18,6 (6,9) Fehlend: 16

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

Behandlungsgruppe	N	BSA MW (SD)	PASI MW (SD)	DLQI MW (SD)	NAPSI MW (SD)	sPGA MW (SD)	PSI MW (SD)
Population A1¹							
Brodalumab 210 mg	88	26,8 (15,6)	20,1 (7,4)	13,9 (7,1) Fehlend: 8	8,9 (2,8) Fehlend: 60	3,4 (0,5)	18,0 (7,4) Fehlend: 12
Ustekinumab	155	28,3 (17,7)	20,2 (8,7)	14,1 (7,2) Fehlend: 4	9,9 (3,3) Fehlend: 111	3,5 (0,6)	17,7 (7,0) Fehlend: 8
Population A2²							
Brodalumab 210 mg	83	30,5 (18,1)	21,1 (8,1)	15,5 (7,5) Fehlend: 1	9,6 (5,0) Fehlend: 61	3,4 (0,6)	20,4 (6,8) Fehlend: 7
Ustekinumab	146	28,2 (17,8)	19,9 (8,0)	15,3 (7,4) Fehlend: 2	9,8 (3,2) Fehlend: 93	3,4 (0,6)	19,5 (6,6) Fehlend: 8
Meta-Analyse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3							
Gesamtpopulation							
Brodalumab 210 mg	339	27,0 (16,2)	20,4 (7,9)	14,8 (7,3) Fehlend: 13	9,3 (3,6) Fehlend: 235	3,5 (0,6)	19,1 (7,0) Fehlend: 28
Ustekinumab	590	27,6 (18,6)	20,0 (8,4)	14,9 (7,3) Fehlend: 14	9,9 (3,6) Fehlend: 411	3,5 (0,6)	18,7 (6,9) Fehlend: 33
Population A1¹							
Brodalumab 210 mg	159	25,5 (15,1)	19,9 (7,6)	13,4 (7,0) Fehlend: 10	8,9 (2,8) Fehlend: 110	3,5 (0,6)	17,6 (7,1) Fehlend: 16
Ustekinumab	276	27,2 (18,4)	20,1 (8,7)	14,5 (7,3) Fehlend: 9	10,3 (3,9) Fehlend: 206	3,5 (0,6)	18,1 (6,8) Fehlend: 13
Population A2²							
Brodalumab 210 mg	180	28,3 (17,0)	20,9 (8,1)	16,0 (7,3) Fehlend: 3	9,7 (4,2) Fehlend: 125	3,5 (0,6)	20,3 (6,7) Fehlend: 12
Ustekinumab	314	27,9 (18,7)	19,9 (8,1)	15,2 (7,3) Fehlend: 5	9,6 (3,4) Fehlend: 205	3,5 (0,6)	19,3 (6,9) Fehlend: 20

Behandlungsgruppe	N	BSA MW (SD)	PASI MW (SD)	DLQI MW (SD)	NAPSI MW (SD)	sPGA MW (SD)	PSI MW (SD)
BMI: Body-Mass-Index; BSA: Anteil der von Psoriasis betroffenen Körperfläche (Body Surface Area); DLQI: Dermatology Life Quality Index; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten gesamt; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSI: Psoriasis Symptom Inventory (Wöchentlicher Durchschnitt der Schweregradbewertung von acht mit Psoriasis verbundenen Symptomen der letzten 24 Stunden (0–32, steigender Schweregrad) basierend auf einem Patient Reported Outcome); SD: Standardabweichung; sPGA: static Physician's Global Assessment; 1: Population A1: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind. 2: Population A2: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt. Anmerkung: Die Betrachtung der demographischen Charakteristika erfolgt für die Studienteilnehmer, die eine konstante Behandlung über 52 Wochen mit Brodalumab 210 mg bzw. Ustekinumab erhalten haben.							

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vorherige Erkrankung an psoriatischer Arthritis, Vorherige Therapie mit Biologika, Vorherige Therapie mit Corticosteroiden, Vorherige Phototherapie, Vorherige Therapie mit systemischem Wirkstoff, Versagen einer vorherigen Biologika-Therapie, Versagen einer vorherigen systemischen Therapie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	Erkrankung an psoriatischer Arthritis n (%)	Vortherapie mit Biologika n (%)	Vortherapie mit Corticosteroiden n (%)	Vorherige Phototherapie n (%)	Vortherapie mit systemischem Wirkstoff n (%)	Versagen einer vorherigen Biologika-Therapie n (%)	Versagen einer vorherigen systemischen Therapie n (%)
AMAGINE-2								
Gesamtpopulation								
Brodalumab 210 mg	168	nein: 130 (77,4) ja: 38 (22,6)	nein: 118 (70,2) ja: 50 (29,8)	nein: 46 (27,4) ja: 122 (72,6)	nein: 92 (54,8) ja: 76 (45,2)	nein: 65 (38,7) ja: 103 (61,3)	nein: 142 (84,5) ja: 26 (15,5)	nein: 105 (62,5) ja: 63 (37,5)
Ustekinumab	289	nein: 240 (83,0) ja: 49 (17,0)	nein: 207 (71,6) ja: 82 (28,4)	nein: 72 (24,9) ja: 217 (75,1)	nein: 142 (49,1) ja: 147 (50,9)	nein: 111 (38,4) ja: 178 (61,6)	nein: 251 (86,9) ja: 38 (13,1)	nein: 177 (61,2) ja: 112 (38,8)
Population A1¹								
Brodalumab 210 mg	71	nein: 63 (88,7) ja: 8 (11,3)	nein: 71 (100) ja: 0 (0)	nein: 20 (28,2) ja: 51 (71,8)	nein: 50 (70,4) ja: 21 (29,6)	nein: 59 (83,1) ja: 12 (16,9)	nein: 71 (100) ja: 0 (0)	nein: 71 (100) ja: 0 (0)
Ustekinumab	121	nein: 112 (92,6) ja: 9 (7,4)	nein: 121 (100) ja: 0 (0)	nein: 32 (26,4) ja: 89 (73,6)	nein: 83 (68,6) ja: 38 (31,4)	nein: 92 (76,0) ja: 29 (24,0)	nein: 121 (100) ja: 0 (0)	nein: 121 (100) ja: 0 (0)
Population A2²								
Brodalumab 210 mg	97	nein: 67 (69,1) ja: 30 (30,9)	nein: 47 (48,5) ja: 50 (51,5)	nein: 26 (26,8) ja: 71 (73,2)	nein: 42 (43,3) ja: 55 (56,7)	nein: 6 (6,2) ja: 91 (93,8)	nein: 71 (73,2) ja: 26 (26,8)	nein: 34 (35,1) ja: 63 (64,9)
Ustekinumab	168	nein: 128 (76,2) ja: 40 (23,8)	n: 86 (51,2) ja: 82 (48,8)	nein: 40 (23,8) ja: 128 (76,2)	nein: 59 (35,1) ja: 109 (64,9)	nein: 19 (11,3) ja: 149 (88,7)	nein: 130 (77,4) ja: 38 (22,6)	nein: 56 (33,3) ja: 112 (66,7)

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

Behandlungsgruppe	N	Erkrankung an psoriatrischer Arthritis n (%)	Vorthherapie mit Biologika n (%)	Vorthherapie mit Corticosteroiden n (%)	Vorherige Phototherapie n (%)	Vorthherapie mit systemi- schem Wirk- stoff n (%)	Versagen einer vorherigen Biologika- Therapie n (%)	Versagen einer vorherigen systemischen Therapie n (%)
AMAGINE-3								
Gesamtpopulation								
Brodalumab 210 mg	171	nein: 130 (76,0) ja: 41 (24,0)	nein: 125 (73,1) ja: 46 (26,9)	nein: 56 (32,7) ja: 115 (67,3)	nein: 105 (61,4) ja: 66 (38,6)	nein: 80 (46,8) ja: 91 (53,2)	nein: 151 (88,3) ja: 20 (11,7)	nein: 125 (73,1) ja: 46 (26,9)
Ustekinumab	301	nein: 240 (79,7) ja: 61 (20,3)	nein: 228 (75,7) ja: 73 (24,3)	nein: 106 (35,2) ja: 195 (64,8)	nein: 167 (55,5) ja: 134 (44,5)	nein: 139 (46,2) ja: 162 (53,8)	nein: 279 (92,7) ja: 22 (7,3)	nein: 201 (66,8) ja: 100 (33,2)
Population A1¹								
Brodalumab 210 mg	88	nein: 79 (89,8) ja: 9 (10,2)	nein: 87 (98,9) ja: 1 (1,1)	nein: 36 (40,9) ja: 52 (59,1)	nein: 63 (71,6) ja: 25 (28,4)	nein: 71 (80,7) ja: 17 (19,3)	n: 88 (100) ja: 0 (0)	nein: 88 (100) ja: 0 (0)
Ustekinumab	155	n: 133 (85,8) ja: 22 (14,2)	nein: 155 (100) ja: 0 (0)	nein: 56 (36,1) ja: 99 (63,9)	nein: 101 (65,2) ja: 54 (34,8)	nein: 121 (78,1) ja: 34 (21,9)	nein: 155 (100) ja: 0 (0)	nein: 155 (100) ja: 0 (0)
Population A2²								
Brodalumab 210 mg	83	nein: 51 (61,4) ja: 32 (38,6)	nein: 38 (45,8) ja: 45 (54,2)	nein: 20 (24,1) ja: 63 (75,9)	nein: 42 (50,6) ja: 41 (49,4)	nein: 9 (10,8) ja: 74 (89,2)	nein: 63 (75,9) ja: 20 (24,1)	nein: 37 (44,6) ja: 46 (55,4)
Ustekinumab	146	nein: 107 (73,3) ja: 39 (26,7)	nein: 73 (50,0) ja: 73 (50,0)	nein: 50 (34,2) ja: 96 (65,8)	nein: 66 (45,2) ja: 80 (54,8)	nein: 18 (12,3) ja: 128 (87,7)	nein: 124 (84,9) ja: 22 (15,1)	nein: 46 (31,5) ja: 100 (68,5)
Meta-Analyse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3								
Gesamtpopulation								
Brodalumab 210 mg	339	nein: 260 (76,7) ja: 79 (23,3)	nein: 243 (71,7) ja: 96 (28,3)	nein: 102 (30,1) ja: 237 (69,9)	nein: 197 (58,1) ja: 142 (41,9)	nein: 145 (42,8) ja: 194 (57,2)	nein: 293 (86,4) ja: 46 (13,6)	nein: 230 (67,8) ja: 109 (32,2)
Ustekinumab	590	nein: 480 (81,4) ja: 110 (18,6)	nein: 435 (73,7) ja: 155 (26,3)	nein: 178 (30,2) ja: 412 (69,8)	nein: 309 (52,4) ja: 281 (47,6)	nein: 250 (42,2) ja: 340 (57,6)	nein: 530 (89,8) ja: 60 (10,2)	nein: 378 (64,1) ja: 212 (35,9)

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

Behandlungsgruppe	N	Erkrankung an psoriatischer Arthritis n (%)	Vorthherapie mit Biologika n (%)	Vorthherapie mit Corticosteroiden n (%)	Vorherige Phototherapie n (%)	Vorthherapie mit systemischem Wirkstoff n (%)	Versagen einer vorherigen Biologika-Therapie n (%)	Versagen einer vorherigen systemischen Therapie n (%)
Population A1¹								
Brodalumab 210 mg	159	nein: 142 (89,3) ja: 17 (10,7)	nein: 158 (99,4) ja: 1 (0,6)	nein: 56 (35,2) ja: 103 (64,8)	nein: 113 (71,1) ja: 46 (28,9)	nein: 130 (81,8) ja: 29 (18,2)	nein: 159 (100) ja: 0 (0)	nein: 159 (100) ja: 0 (0)
Ustekinumab	276	nein: 245 (88,8) ja: 31 (11,2)	nein: 276 (100) ja: 0 (0)	nein: 88 (31,9) ja: 188 (68,1)	nein: 184 (66,7) ja: 92 (33,3)	nein: 213 (77,2) ja: 63 (22,8)	nein: 276 (100) ja: 0 (0)	nein: 276 (100) ja: 0 (0)
Population A2²								
Brodalumab 210 mg	180	nein: 118 (65,5) ja: 62 (34,4)	nein: 85 (47,2) ja: 95 (52,8)	nein: 46 (25,6) ja: 134 (74,4)	nein: 84 (46,7) ja: 96 (53,3)	nein: 15 (8,3) ja: 165 (91,7)	nein: 134 (74,4) ja: 46 (25,6)	nein: 71 (39,4) ja: 109 (60,6)
Ustekinumab	314	nein: 235 (74,8) ja: 79 (25,2)	nein: 159 (50,6) ja: 155 (49,4)	nein: 90 (28,7) ja: 224 (71,3)	nein: 125 (39,8) ja: 189 (60,2)	nein: 37 (11,8) ja: 277 (88,2)	nein: 254 (80,9) ja: 60 (19,1)	nein: 102 (32,5) ja: 212 (67,5)
n: Anzahl Patienten mit Merkmal; N: Anzahl Patienten gesamt 1: Population A1: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind. 2: Population A2: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt. Anmerkung: Die Betrachtung der demographischen Charakteristika erfolgt für die Studienteilnehmer, die eine konstante Behandlung über 52 Wochen mit Brodalumab 210 mg bzw. Ustekinumab erhalten haben.								

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (geographische Region und ethnische Herkunft) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungs- gruppe	N	Patienten aus geografischer Region n (%)				Ethnische Zugehörigkeit n (%)					
		Europa	Nord- amerika	Australien	Weiße	Asiaten	Schwarze ³	Amerik. Indianer ⁴	Pazifische Insel- bewohner ⁵	Mehrere Zugehörig- keiten	Andere Zugehörig- keit
AMAGINE-2											
Gesamtpopulation											
Brodalumab 210 mg	168	61 (36,4)	96 (57,1)	15 (8,9)	153 (91,1)	4 (2,4)	4 (2,4)	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)	4 (2,4)
Ustekinumab	289	102 (35,3)	167 (57,8)	32 (11,1)	261 (90,3)	12 (4,2)	6 (2,1)	1 (0,3)	0	3 (1,0)	6 (2,1)
Population A1 ¹											
Brodalumab 210 mg	71	20 (28,2)	48 (67,6)	3 (4,2)	65 (91,5)	1 (1,4)	2 (2,8)	0	1 (1,4)	0	2 (2,8)
Ustekinumab	121	39 (32,2)	72 (59,5)	10 (8,3)	110 (90,9)	4 (3,3)	2 (1,7)	0	0	2 (1,7)	3 (2,5)
Population A2 ²											
Brodalumab 210 mg	97	41 (42,3)	48 (49,5)	48 (49,5)	88 (90,7)	3 (3,1)	2 (2,1)	1 (1,0)	0	1 (1,0)	2 (2,1)
Ustekinumab	168	63 (37,6)	95 (56,5)	95 (56,5)	151 (89,9)	8 (4,8)	4 (2,4)	1 (0,6)	0	1 (0,6)	3 (1,8)
AMAGINE-3											
Gesamtpopulation											
Brodalumab	171	72 (42,2)	95 (55,5)	4 (2,3)	155 (90,6)	3 (1,8)	6 (3,5)	1 (0,6)	1 (0,6)	0	5 (2,9)
Ustekinumab	301	124 (41,3)	168 (55,9)	9 (3,0)	271 (90,0)	11 (3,7)	13 (4,3)	1 (0,3)	0	0	5 (1,7)
Population A1 ¹											
Brodalumab	88	41 (46,60)	45 (51,1)	2 (2,3)	76 (86,4)	3 (3,4)	4 (4,5)	0	0	0	5 (5,7)
Ustekinumab	155	57 (36,8)	94 (60,6)	4 (2,6)	138 (89,0)	8 (5,2)	6 (3,9)	0	0	0	3 (1,9)

Behandlungs- gruppe	N	Patienten aus geografischer Region n (%)				Ethnische Zugehörigkeit n (%)					
		Europa	Nord- amerika	Australien	Weiße	Asiaten	Schwarze ³	Amerik. Indianer ⁴	Pazifische Insel- bewohner ⁵	Mehrere Zugehörig- keiten	Andere Zugehörig- keit
Population A2 ²											
Brodalumab 210 mg	83	31 (37,3)	50 (60,2)	2 (2,4)	79 (95,2)	0	2 (2,4)	1 (1,2)	2 (2,4)	0	0
Ustekinumab	146	67 (45,9)	74 (50,7)	5 (3,4)	133 (91,1)	3 (2,1)	7 (4,8)	1 (0,7)	7 (4,8)	0	2 (1,4)
Meta-Analyse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3											
Gesamtpopulation											
Brodalumab 210 mg	339	133 (39,2)	191 (56,3)	15 (4,4)	308 (90,9)	7 (2,1)	10 (2,9)	2 (0,6)	2 (0,6)	1 (0,3)	9 (2,7)
Ustekinumab	590	226 (38,4)	335 (56,8)	29 (4,9)	532 (90,2)	23 (3,9)	19 (3,2)	2 (0,3)	0	3 (0,5)	11 (1,9)
Population A1 ¹											
Brodalumab 210 mg	159	61 (38,2)	93 (58,5)	5 (3,1)	141 (88,7)	4 (2,5)	6 (3,8)	0	1 (0,6)	0	7 (4,4)
Ustekinumab	276	96 (34,8)	166 (60,1)	14 (5,1)	248 (89,9)	12 (4,3)	8 (2,9)	0	0	2 (0,7)	6 (2,2)
Population A2 ²											
Brodalumab 210 mg	180	72 (40,2)	98 (54,4)	10 (5,6)	167 (92,8)	3 (1,7)	4 (2,2)	2 (1,1)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,1)
Ustekinumab	314	130 (41,4)	169 (53,8)	15 (4,8)	284 (90,4)	11 (3,5)	11 (3,5)	2 (0,6)	0	3 (0,3)	5 (1,6)
n: Anzahl Patienten mit Merkmal; N: Anzahl Patienten gesamt 1: Population A1: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind. 2: Population A2: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt. 3: Schwarze: schwarz oder afroamerikanisch 4: Amerikanische Indianer: Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas 5: Pazifische Inselbewohner: Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner Anmerkung: Die Betrachtung der demographischen Charakteristika erfolgt für die Studienteilnehmer, die eine konstante Behandlung über 52 Wochen mit Brodalumab 210 mg bzw. Ustekinumab erhalten haben.											

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

AMAGINE-2

Design

Die Studie AMAGINE-2 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie. In parallelen Gruppen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Brodalumab (140 mg und 210 mg) im Vergleich zu Ustekinumab und Placebo untersucht. Um eine Verblindung sicherzustellen, wurde die Studie im Double-Dummy-Design durchgeführt.

Nach einer Screening-Phase (≥ 7 Tage, ≥ 30 Tage), begann die Studie mit der Induktionsphase (Tag 1–Woche 12), in der insgesamt $N=1.831$ Patienten mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:1:1 (Brodalumab 210 mg Q2W : Brodalumab 140 mg Q2W : Ustekinumab : Placebo) randomisiert wurden. Stratifizierung erfolgte auf Basis des Gewichtes (≤ 100 kg, > 100 kg), vorheriger Biologika-Therapie (ja, nein), und geographischer Region (definiert als Land für alle Länder mit Ausnahme der USA und als geographische Region für die USA); der Anteil der Teilnehmer mit vorheriger Biologika-Therapie wurde auf 50% begrenzt). In der Erhaltungsphase (ab Woche 12 bis Woche 52) der Studie wurden die Gruppen der beiden Brodalumab-Arme gepoolt ($N=1.174$) und mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:2:1 (Brodalumab 210 mg Q2W : Brodalumab 140 mg Q2W : Brodalumab 140 mg Q4W : Brodalumab 140 mg Q8W) rerandomisiert. Stratifizierung erfolgte hier auf Basis des Gewichtes (≤ 100 kg, > 100 kg), der 12-Wochen-sPGA-Response (sPGA = 0, sPGA ≥ 1) und des vorigen Behandlungsarms (210 mg Q2W, 140 mg Q2W). Die Ustekinumab-Gruppe wurde in der Erhaltungsphase weiterhin mit Ustekinumab behandelt, während die Placebo-Gruppe mit Brodalumab 210 mg Q2W behandelt wurde. Ab Woche 52 begann die langfristige-Verlängerungs-Phase ($N=1.601$), in der auch die Ustekinumab-Gruppe Brodalumab 210 mg Q2W erhielt. Die anderen Behandlungsarme wurden entsprechend der bereits beschriebenen Behandlungsarme der Erhaltungsphase weiterbehandelt. Permutierte Blockrandomisierung innerhalb jedes Stratum mittels eines Sprachdialogsystems (engl. *Interactive Voice Response System*) sorgte jeweils für eine gleichmäßige Zuordnung der Patienten zu den Parallelarmen.

Alle Teilnehmer erhielten alle zwei, vier oder acht Wochen (mit zusätzlicher Dosis in den Wochen 1, 13, 17 und 53) Brodalumab s.c. 210 mg bzw 140 mg bzw. Brodalumab-Placebo s.c. (entsprechend der Zugehörigkeit zum jeweiligen Randomisierungsarm). Alle Teilnehmer erhielten an Tag 1 und in den Wochen 4, 16, 28 und 40 Ustekinumab s.c. (45 mg, wenn ≤ 100 kg an Baseline-Besuch; 90 mg, wenn > 100 kg an Baseline-Besuch) bzw. Ustekinumab-Placebo s.c. (entsprechend der Zugehörigkeit zum jeweiligen Randomisierungsarm). Wenn ein Teilnehmer ab Woche 16 einen sPGA von ≥ 3 oder einen sPGA von 2 über einen Zeitraum von vier Wochen aufwies, erhielt er eine sogenannte Rettungsbehandlung (in Woche 16 = Brodalumab 210 mg; Woche 16–52 = Brodalumab-Gruppe: 210 mg Brodalumab, Ustekinumab-Gruppe: weiterhin Ustekinumab).

Die primären Ziele der Studie waren: 1) die Überlegenheit von Brodalumab (in den Dosierungen 210 mg Q2W und 140 mg Q2W) in Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis anhand des Anteils der Teilnehmer, die in Woche 12 einen PASI 75 erreichten, im Vergleich zu Placebo zu zeigen, 2) die Überlegenheit von Brodalumab (in den Dosierungen 210 mg Q2W und 140 mg Q2W) in Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis anhand des Anteils der Teilnehmer, die in Woche 12 einen sPGA-Score = 0 oder 1 aufwiesen, im Vergleich zu Placebo zu zeigen und 3) die Überlegenheit von Brodalumab (in den Dosierungen 210 mg Q2W, und 140 mg Q2W für Teilnehmer ≤ 100 kg bzw. 210 mg Q2W für Teilnehmer > 100 kg) in Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis anhand des Anteils der Teilnehmer, die bis Woche 12 einen PASI 100 erreichten, im Vergleich zu Ustekinumab zu zeigen. Wichtige sekundäre Endpunkte (je nach Vergleichstherapie) waren unter anderem der PASI 100, sPGA = 0, PSI-Responder, PASI 75, PASI 90, PASI50, BSA, NAPSI, DLQI und unerwünschte Ereignisse. Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit waren u.a. unerwünschte Ereignisse, Ereignisse von besonderem Interesse und Antikörper gegen Brodalumab.

Die Auswertung der primären Endpunkte erfolgte mittels ANCOVA für prozentuale Verbesserung des PASI-Scores und Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test und logistischer Regressionsanalyse für PASI 75, PASI 100 und sPGA-Response, adjustiert nach Gewichtsgruppe (≤ 100 kg, > 100 kg), vorheriger Biologika-Therapie, geographischer Region und Baseline-Wert-Gruppe ($\leq$ Median, $>$ Median; Baseline-sPGA-Wert = 3, 4 oder 5). Sekundäre Endpunkte wurden mittels ANCOVA und CMH analysiert. Alle weiteren Wirksamkeits-Endpunkte wurden explorativ betrachtet. Für wesentliche Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurden darüber hinaus Subgruppenanalyse für folgende Faktoren bei Baseline geplant: Gewichtskategorie, Vorerkrankungen, Vorthérapien, Krankheitscharakteristika, physische Charakteristika, Begleittherapien und Immunogenität.

Endpunkte bis Woche 12 wurden primär im Full-Analysis-Set (FAS) ausgewertet, das alle Teilnehmer einschließt, die zu Beginn der Studie randomisiert wurden (N=1.831). Fehlende dichotome Werte wurden in diesem Set als *Non-Responder* imputiert, fehlende kontinuierliche Werte mittels multipler Imputation. Die Auswertung für Endpunkte nach der Rerandomisierung basiert auf dem Efficacy-Analysis Set für die Maintenance Phase, das alle Teilnehmer einschließt, die die ersten 12 Wochen behandelt wurden (N=1.760). Für Teilnehmer, die bis Woche 12 Placebo erhielten und in der Erhaltungsphase Brodalumab 210 mg erhielten, wurden keine Werte imputiert. Für alle anderen Teilnehmer wurden fehlende Werte als Non-Responder bzw. mittels LOCF imputiert. Die Auswertung für die Verträglichkeit basiert auf dem Safety Analysis Set (N=1.828), das alle Teilnehmer einschließt, die zu Beginn der Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Brodalumab, Ustekinumab oder Placebo erhielten. Das Per-Protocol-Analysis-Set (PPS) umfasst alle Patienten, die keine wesentliche Protokollverletzung begingen (N=1.287 bei Woche 52).

Studienpopulation

In die Studie AMAGINE-2 wurden Männer und Frauen mit dem Alter ≥ 18 und ≤ 75 zum Zeitpunkt des Screenings mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (≥ 6 Monate vor Beginn

der Induktionsphase diagnostiziert), mit $BSA \geq 10\%$, $PASI \geq 12$ und $sPGA \geq 3$ eingeschlossen. Wichtige Ausschlusskriterien waren u. a. Vorerkrankungen wie spezielle andere Hauterkrankungen, z.B. Psoriasis guttata, infektiöse Krankheiten oder Herzinfarkt.

Die Betrachtung der demographischen Charakteristika erfolgt für die Studienteilnehmer, die eine konstante Behandlung über 52 Wochen mit Brodalumab 210 mg bzw. Ustekinumab erhalten haben. Die Behandlungsarme Brodalumab 210 mg und Ustekinumab sind hinsichtlich demographischer Charakteristika sehr homogen. Dies gilt sowohl für die Gesamtpopulation als auch die Zielpopulationen unter Fragestellung A1 und Fragestellung A2. Das mittlere Alter lag in der Gesamtpopulation für die Gruppen Brodalumab 210 mg/ Ustekinumab bei 43,7 / 45,7 Jahren, in Population A1 bei 43,8 / 43,9 Jahren und in Population A2 bei 43,5 / 43,9 Jahren. Der überwiegende Teil der Studienteilnehmer gehört der Alterskategorie < 65 Jahre an (95,8 % / 92,7 % in der Gesamtpopulation, 95,8 % / 95,0 % in Population A1 und 95,9 % / 91,1 % in Population A2). Männlichen Geschlechts waren in der Gesamtpopulation 69,0 % / 68,9 %, in Population A1 70,4 % / 71,9 % und in Population A2 68,0 % / 66,7 %. Das mittlere Gewicht lag in der Gesamtpopulation bei 90,1 kg / 91,6 kg, in Population A1 bei 93,8 kg / 90,1 kg und in Population A2 bei 87,4 kg / 92,7 kg. Auch hinsichtlich BMI und Gewichtskategorie (≤ 100 kg, > 100 kg) waren die Behandlungsarme in den drei Populationen vergleichbar (Tabelle 4-7). Die Krankheitsdauer unterschied sich numerisch zwischen den beiden Armen und zwischen den beiden Populationen. Sie betrug in der Gesamtpopulation 16,9 / 19,3 Jahre, in Population A1 13,0 / 16,1 Jahre und in Population A2 19,8 / 21,6 Jahre (Tabelle 4-7). Bezüglich der soziodemographischen Charakteristika ethnischer Herkunft sowie geographischer Region waren die Populationen ebenfalls vergleichbar (Tabelle 4-10). Ethnisch weiß waren dabei 91,1 % / 90,3 % in der Gesamtpopulation, 91,5 % / 90,9 % in Population A1 und 90,7 % / 89,9 % in Population A2 (Tabelle 4-10). Es gab keine relevanten Unterschiede für die beiden Behandlungsarme zwischen der Gesamtpopulation, Population A1 und Population A2 bezüglich der Ausgangswerte für BSA und PSI (Tabelle 4-8). Auch die patientenrelevanten Endpunkte bei Baseline sind zwischen den Behandlungsarmen homogen. Der mittlere PASI-Wert lag in der Gesamtpopulation bei 20,2 / 20,0, in Population A1 bei 19,7 / 20,0 und in Population A2 bei 20,6 / 19,9. Der mittlere sPGA-Score lag in der Gesamtpopulation bei 3,5 / 3,5, in Population A1 bei 3,5 / 3,6 und in Population A2 bei 3,5 / 3,5. Der mittlere DLQI-Wert lag in der Gesamtpopulation bei 14,9 / 15,1, in Population A1 bei 12,8 / 15,1 und in Population A2 bei 16,4 / 15,1. Unter Teilnehmern mit Nagel-Psoriasis lag der mittlere NAPSI-Score in der Gesamtpopulation bei 9,5 / 10,0, in Population A1 bei 9,0 / 11,1 und in Population A2 bei 9,7 / 9,5 (Tabelle 4-8). Der Anteil der Teilnehmer mit einer Erkrankung an psoriatischer Arthritis und einer Vortherapie mit bestimmten Wirkstoffen unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Behandlungen. Aufgrund der Definitionen der Population A1 und A2 unterschieden sich diese relevant hinsichtlich einer Vortherapie mit Biologika und dem Versagen einer systemischen Vortherapie (Tabelle 4-9).

Insgesamt sind sowohl die demographischen als auch die klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen Brodalumab und Ustekinumab sehr homogen, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedliche Behandlung ermöglicht.

Für die Auswertung der Zielpopulationen wurden die Personen betrachtet, die den Behandlungsarmen für 52 zusammenhängende Wochen Brodalumab 210 mg Q2W bzw. Ustekinumab zugeordnet waren. Unter Population A1 wurden dabei die Personen eingeschlossen, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet waren und unter Population A2 die Personen, 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.

AMAGINE-3

Design

Die Studie AMAGINE-3 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie. In parallelen Gruppen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Brodalumab (140 mg und 210 mg) im Vergleich zu Ustekinumab und Placebo untersucht. Um eine Verblindung sicherzustellen, wurde die Studie im Double-Dummy-Design durchgeführt.

Nach einer Screening-Phase (≥ 7 Tage, ≥ 30 Tage), begann die Studie mit der Induktionsphase (Tag 1–Woche 12), in der insgesamt $N=1.881$ Patienten mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:1:1 (Brodalumab 210 mg Q2W : Brodalumab 140 mg Q2W : Ustekinumab : Placebo) randomisiert wurden. Stratifizierung erfolgte auf Basis des Gewichtes (≤ 100 kg, > 100 kg), vorheriger Biologika-Therapie (ja, nein), und geographischer Region (definiert als Land für alle Länder mit Ausnahme der USA und als geographische Region für die USA); der Anteil der Teilnehmer mit vorheriger Biologika-Therapie wurde auf 50% begrenzt). In der Erhaltungsphase (ab Woche 12 bis Woche 52) der Studie wurden die Gruppen der beiden Brodalumab-Arme gepoolt ($N=1.253$) und mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:2:1 (Brodalumab 210 mg Q2W : Brodalumab 140 mg Q2W : Brodalumab 140 mg Q4W : Brodalumab 140 mg Q8W) rerandomisiert. Stratifizierung erfolgte hier auf Basis des Gewichtes (≤ 100 kg, > 100 kg), der 12-Wochen-sPGA-Response ($sPGA = 0$, $sPGA \geq 1$) und des vorigen Behandlungsarms (210 mg Q2W, 140 mg Q2W). Die Ustekinumab-Gruppe wurde in der Erhaltungsphase weiterhin mit Ustekinumab behandelt, während die Placebo-Gruppe mit Brodalumab 210 mg Q2W behandelt wurde. Ab Woche 52 begann die langfristige-Verlängerungs-Phase ($N=1.095$), in der auch die Ustekinumab-Gruppe Brodalumab 210 mg Q2W erhielt. Die anderen Behandlungsarme wurden entsprechend der bereits beschriebenen Behandlungsarme der Erhaltungsphase weiterbehandelt. Permutierte Blockrandomisierung innerhalb jedes Stratum mittels eines Sprachdialogsystems sorgte jeweils für eine gleichmäßige Zuordnung der Patienten zu den Parallelarmen.

Alle Teilnehmer erhielten alle zwei, vier oder acht Wochen (mit zusätzlicher Dosis in den Wochen 1, 13, 17 und 53) Brodalumab s.c. 210 mg bzw. 140 mg bzw. Brodalumab-Placebo s.c. (entsprechend der Zugehörigkeit zum jeweiligen Randomisierungsarm). Alle Teilnehmer erhielten an Tag 1 und in den Wochen 4, 16, 28 und 40 Ustekinumab s.c. (45 mg, wenn ≤ 100 kg an Baseline-Besuch; 90 mg, wenn > 100 kg an Baseline-Besuch) bzw. Ustekinumab-Placebo s.c. (entsprechend der Zugehörigkeit zum jeweiligen Randomisierungsarm). Wenn ein Teilnehmer ab Woche 16 einen sPGA von ≥ 3 oder einen sPGA von 2 über einen Zeitraum von

vier Wochen aufwies, erhielt er eine sogenannte Rettungsbehandlung (in Woche 16 = Brodalumab 210 mg; Woche 16–52 = Brodalumab-Gruppe: 210 mg Brodalumab, Ustekinumab-Gruppe: weiterhin Ustekinumab).

Die primären Ziele der Studie waren: 1) die Überlegenheit von Brodalumab (in den Dosierungen 210 mg Q2W und 140 mg Q2W) in Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis anhand des Anteils der Teilnehmer, die in Woche 12 einen PASI 75 erreichten, im Vergleich zu Placebo zu zeigen, 2) die Überlegenheit von Brodalumab (in den Dosierungen 210 mg Q2W und 140 mg Q2W) in Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis anhand des Anteils der Teilnehmer, die in Woche 12 einen sPGA-Score = 0 oder 1 aufwiesen, im Vergleich zu Placebo zu zeigen und 3) die Überlegenheit von Brodalumab (in den Dosierungen 210 mg Q2W, und 140 mg Q2W für Teilnehmer ≤ 100 kg bzw. 210 mg Q2W für Teilnehmer > 100 kg) in Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis anhand des Anteils der Teilnehmer, die bis Woche 12 einen PASI 100 erreichten, im Vergleich zu Ustekinumab zu zeigen. Wichtige sekundäre Endpunkte (je nach Vergleichstherapie) waren unter anderem der PASI 100, sPGA = 0, PSI-Responder, PASI 75, PASI 90, PASI50, BSA, NAPSI, DLQI und unerwünschte Ereignisse. Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit waren u.a. unerwünschte Ereignisse, Ereignisse von besonderem Interesse und Antikörper gegen Brodalumab.

Die Auswertung der primären Endpunkte erfolgte mittels ANCOVA für prozentuale Verbesserung des PASI-Scores und Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test und logistischer Regressionsanalyse für PASI 75, PASI 100 und sPGA-Response, adjustiert nach Gewichtsgruppe (≤ 100 kg, > 100 kg), vorheriger Biologika-Therapie, geographischer Region und Baseline-Wert-Gruppe ($\leq$ Median, $>$ Median; Baseline-sPGA-Wert = 3, 4 oder 5). Sekundäre Endpunkte wurden mittels ANCOVA und CMH analysiert. Alle weiteren Wirksamkeits-Endpunkte wurden explorativ betrachtet. Für wesentliche Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurden darüber hinaus Subgruppenanalyse für folgende Faktoren bei Baseline geplant: Gewichtskategorie, Vorerkrankungen, Vorthérapien, Krankheitscharakteristika, physische Charakteristika, Begleittherapien und Immunogenität.

Endpunkte bis Woche 12 wurden primär im Full-Analysis-Set (FAS) ausgewertet, das alle Teilnehmer einschließt, die zu Beginn der Studie randomisiert wurden (N=1.881). Fehlende dichotome Werte wurden in diesem Set als *Non-Responder* imputiert, fehlende kontinuierliche Werte mittels multipler Imputation. Die Auswertung für Endpunkte nach der Rerandomisierung basiert auf dem Efficacy-Analysis Set für die Maintenance Phase, das alle Teilnehmer einschließt, die die ersten 12 Wochen behandelt wurden (N=1.799). Für Teilnehmer, die bis Woche 12 Placebo erhielten und in der Erhaltungsphase Brodalumab 210 mg erhielten wurden keine Werte imputiert. Für alle anderen Teilnehmer wurden fehlende Werte als Non-Responder bzw. mittels LOCF imputiert. Die Auswertung für die Verträglichkeit basiert auf dem Safety Analysis Set (N=1.874), das alle Teilnehmer einschließt, die zu Beginn der Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Brodalumab, Ustekinumab oder Placebo erhielten. Das Per-Protocol-Analysis-Set (PPS) umfasst alle Patienten, die keine wesentliche Protokollverletzung begingen (N=1.284 bei Woche 52).

Studienpopulation

In die Studie AMAGINE-3 wurden Männer und Frauen mit dem Alter ≥ 18 und ≤ 75 zum Zeitpunkt des Screenings mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (≥ 6 Monate vor Beginn der Induktionsphase diagnostiziert), mit BSA $\geq 10\%$, PASI ≥ 12 und sPGA ≥ 3 eingeschlossen. Wichtige Ausschlusskriterien waren u. a. Vorerkrankungen wie spezielle andere Hauterkrankungen, z.B. Psoriasis guttata, infektiöse Krankheiten oder Herzinfarkt.

Die Betrachtung der demographischen Charakteristika erfolgt für die Studienteilnehmer, die eine konstante Behandlung über 52 Wochen mit Brodalumab 210 mg bzw. Ustekinumab erhalten haben. Die Behandlungsarme Brodalumab 210 mg und Ustekinumab sind hinsichtlich demographischer Charakteristika sehr homogen.

Dies gilt sowohl für die Gesamtpopulation als auch die Zielpopulationen unter Fragestellung A1 und Fragestellung A2. Das mittlere Alter lag in der Gesamtpopulation für die Gruppen Brodalumab 210 mg / Ustekinumab bei 45,4 / 44,6 Jahren, in Population A1 bei 42,9 / 44,9 Jahren und in Population A2 bei 48,0 / 44,2 Jahren. Der überwiegende Teil der Studienteilnehmer gehört der Alterskategorie < 65 Jahre an (93,0 % / 93,7 % in der Gesamtpopulation, 98,9 % / 92,3 % in Population A1 und 86,7 % / 95,2 % in Population A2). Männlichen Geschlechts waren in der Gesamtpopulation 66,7 % / 68,1 %, in Population A1 75,0 % / 69,7 % und in Population A2 57,8 % / 66,4 %. Das mittlere Gewicht lag in der Gesamtpopulation bei 90,6 kg / 90,5 kg, in Population A1 bei 87,8 kg / 89,1 kg und in Population A2 bei 93,6 kg / 92,0 kg. Hinsichtlich BMI und Gewichtskategorie (≤ 100 kg, > 100 kg) waren die Behandlungsarme in den drei Populationen ebenfalls vergleichbar (Tabelle 4-7). Die Krankheitsdauer unterschied sich numerisch zwischen den beiden Armen und zwischen den Populationen. Sie betrug in der Gesamtpopulation 17,7 / 18,0 Jahre, in Population A1 14,7 / 17,4 Jahre und in Population A2 20,8 / 18,6 Jahre (Tabelle 4-7). Bezüglich der soziodemographischen Charakteristika ethnischer Herkunft sowie geographischer Region waren die Populationen ebenfalls vergleichbar (Tabelle 4-10). Ethnisch weiß waren dabei 90,6 % / 90,0 % in der Gesamtpopulation, 86,4 % / 89,0 % in Population A1 und 95,2 % / 91,1 % in Population A2 (Tabelle 4-10).

Es gab keine relevanten Unterschiede für die beiden Behandlungsarme innerhalb der Gesamtpopulation, Population A1 und Population A2 bezüglich der Ausgangswerte für BSA und PSI (Tabelle 4-8). Auch die patientenrelevanten Endpunkte bei Baseline sind zwischen den Behandlungsarmen homogen. Der mittlere PASI-Wert lag in der Gesamtpopulation bei 20,6 / 20,0, in Population A1 bei 20,1 / 20,2 und in Population A2 bei 21,1 / 19,9. Der mittlere sPGA-Score lag in der Gesamtpopulation bei 3,4 / 3,4, in Population A1 bei 3,4 / 3,5 und in Population A2 bei 3,4 / 3,4. Der mittlere DLQI-Wert lag in der Gesamtpopulation bei 14,7 / 14,7, in Population A1 bei 13,9 / 14,1 und in Population A2 bei 15,5 / 15,3. Unter Teilnehmern mit Nagel-Psoriasis lag der mittlere NAPS-Score in der Gesamtpopulation bei 9,2 / 9,8, in Population A1 bei 8,9 / 9,9 und in Population A2 bei 9,6 / 9,8 (Tabelle 4-8). Der Anteil der Teilnehmer mit einer Erkrankung an psoriatischer Arthritis und einer Vortherapie mit bestimmten Wirkstoffen unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Behandlungen. Aufgrund der Definitionen der Population A1 und A2 unterschieden sich diese relevant

hinsichtlich einer Vortherapie mit Biologika und dem Versagen einer systemischen Vortherapie (Tabelle 4-9).

Insgesamt sind sowohl die demographischen als auch die klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen Brodalumab und Ustekinumab sehr homogen, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedliche Behandlung ermöglicht.

Für die Auswertung der Zielpopulationen wurden die Personen betrachtet, die den Behandlungsarmen für 52 zusammenhängende Wochen Brodalumab 210 mg Q2W bzw. Ustekinumab zugeordnet waren. In Population A1 wurden dabei die Personen eingeschlossen, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet waren und in Population A2 die Personen, 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.

Meta-Analyse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3

Für dieses Modul wurde zusätzlich eine Meta-Analyse auf Basis der gepoolten Studiendaten für die relevanten Interventionen (konstante Behandlung über 52 Wochen mit Brodalumab 210 mg bzw. Ustekinumab) durchgeführt.

Die Behandlungsarme Brodalumab 210 mg und Ustekinumab sind hinsichtlich demographischer Charakteristika sehr homogen. Dies gilt sowohl für die Gesamtpopulation als auch die Zielpopulationen der Fragestellung A1 und Fragestellung A2. Das mittlere Alter lag in der Gesamtpopulation für die Gruppen Brodalumab 210 mg/ Ustekinumab bei 44,5 / 45,1 Jahren, in Population A1 bei 43,3 / 44,5 Jahren und in Population A2 bei 45,6 / 45,7 Jahren. Der überwiegende Teil der Studienteilnehmer gehört der Alterskategorie < 65 Jahre an (94,4 % / 93,2 % in der Gesamtpopulation, 97,5 % / 93,5 % in Population A1 und 91,7 % / 93,0 % in Population A2). Männlichen Geschlechts waren in der Gesamtpopulation 67,8 % / 68,5 %, in Population A1 73,0 % / 70,7 % und in Population A2 63,3 % / 66,6 %. Das mittlere Gewicht lag in der Gesamtpopulation bei 90,4 kg / 91,0 kg, in Population A1 bei 90,5 kg / 89,5 kg und in Population A2 bei 90,3 kg / 92,4 kg. Hinsichtlich BMI und Gewichtskategorie (≤ 100 kg, > 100 kg) waren die Behandlungsarme in den drei Populationen ebenfalls vergleichbar (Tabelle 4-7). Die Krankheitsdauer unterschied sich numerisch zwischen den beiden Armen und zwischen den Populationen. Sie betrug in der Gesamtpopulation 17,3 / 18,6 Jahre, in Population A1 13,9 / 16,8 Jahre und in Population A2 20,3 / 20,2 Jahre (Tabelle 4-7). Bezüglich der soziodemographischen Charakteristika ethnischer Herkunft sowie geographischer Region waren die Populationen ebenfalls vergleichbar (Tabelle 4-10). Ethnisch weiß waren dabei 90,9 % / 90,2 % in der Gesamtpopulation, 88,7 % / 89,9 % in Population A1 und 92,8 % / 90,4 % in Population A2 (Tabelle 4-10).

Es gab keine relevanten Unterschiede für die beiden Behandlungsarme innerhalb der Gesamtpopulation, Population A1 und Population A2 bezüglich der Ausgangswerte für BSA und PSI (Tabelle 4-8). Die patientenrelevanten Endpunkte bei Baseline sind zwischen den

Behandlungsarmen überwiegend homogen. Der mittlere PASI-Wert lag in der Gesamtpopulation bei 20,4 / 20,0, in Population A1 bei 19,9 / 20,1 und in Population A2 bei 20,9 / 19,9. Der mittlere sPGA-Score lag in der Gesamtpopulation bei 3,5 / 3,5, in Population A1 bei 3,5 / 3,5 und in Population A2 bei 3,5 / 3,5. Der mittlere DLQI-Wert lag in der Gesamtpopulation bei 14,8 / 14,9, in Population A1 bei 13,4 / 14,5 und in Population A2 bei 16,0 / 15,2. Unter Teilnehmern mit Nagel-Psoriasis lag der mittlere NAPSI-Score in der Gesamtpopulation bei 9,3 / 9,9, in Population A1 bei 8,9 / 10,3 und in Population A2 bei 9,7 / 9,6 (Tabelle 4-8). Der Anteil der Teilnehmer mit einer Erkrankung an psoriatischer Arthritis und einer Vortherapie mit bestimmten Wirkstoffen unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Behandlungen. Aufgrund der Definitionen der Populationen A1 und A2 unterschieden sich diese relevant hinsichtlich einer Vortherapie mit Biologika und dem Versagen einer systemischen Vortherapie (Tabelle 4-9).

Insgesamt sind sowohl die demographischen als auch die klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen Brodalumab und Ustekinumab sehr homogen, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedliche Behandlung ermöglicht.

Unterschiede AMAGINE-2 und AMAGINE-3

Die beiden eingeschlossenen Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 sind identisch in Bezug auf Ein- und Ausschlusskriterien, sowie Studiendesign und analytische Auswertung der Ergebnisse. Die betrachteten geographischen Regionen sind ebenfalls gleich, es gibt lediglich Unterschiede der betrachteten Ländern (Tabelle 4-5).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse von AMAGINE-2 und AMAGINE-3 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 sind aus mehreren Gründen gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zum einen wurden die Studien in westlichen Industrieländern (Australien, Europa, Nordamerika [USA und Kanada]) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt und ca. 90 % der gesamten Studienpopulation über die Studien hinweg zählten zur ethnischen Gruppe „weiß“ (Tabelle 4-10).

Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

Desweiteren ist das Subgruppenmerkmal Region kein Effektmodifikator (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Es gibt demnach keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
AMAGINE-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMAGINE-3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie AMAGINE-2 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte kontrollierte, mehrarmige Phase III Studie. Die Randomisierung wurde mittels eines Sprachdialogsystems (engl. *Interactive Voice Response System*) durchgeführt. Damit sind eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung zu den Gruppen sichergestellt. Patienten und behandelnde Personen waren verblindet. Endpunkte wurden gemäß des Studienprotokolls berichtet, eine ergebnisunabhängige Berichterstattung liegt dementsprechend vor. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial daher als niedrig eingeschätzt.

Die Studie AMAGINE-3 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte kontrollierte, mehrarmige Phase III Studie. Die Randomisierung wurde mittels eines Sprachdialogsystems (engl. *Interactive Voice Response System*) durchgeführt. Damit sind eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung zu den Gruppen sichergestellt. Patienten und behandelnde Personen waren verblindet. Endpunkte wurden gemäß des Studienprotokolls berichtet, eine ergebnisunabhängige Berichterstattung liegt dementsprechend vor. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial daher als niedrig eingeschätzt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität		Morbidität		Gesundheits- bezogene Lebens- qualität ²	Verträglichkeit ³
	Tödliche UE	PASI- Responder- analysen ¹	sPGA	NAPSI		
AMAGINE-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja
AMAGINE-3	ja	ja	ja	ja	ja	ja
DLQI: Dermatology Life Quality Index; NAPSI: Nail Psoriasis Quality of Life; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; sPGA: static Physicians Global Assessment; UE: unerwünschte Ereignisse						
1: PASI-Responderanalysen beinhalteten die Endpunkte PASI 100, PASI 90 und PASI 75 2: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des Dermatology Life Quality Index (DLQI) operationalisiert. 3: Als Sicherheitsendpunkte wurden die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegenden UE (SUE), Therapieabbruch wegen UE, Studienabbruch wegen UE und UE von indikationsspezifischem Interesse (Morbus Crohn, Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ), Hypersensibilität (SMQ), Reaktion an der Injektionsstelle, ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen (SMQ), ischämische Herzkrankheit (SMQ), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Neutropenie, Candidose des Oropharynx, psychiatrische Erkrankungen (SOC), schwerwiegende Infektion (SOC), Suizid/Selbstverletzendes Verhalten (SMQ)) erfasst.						

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

Im Folgenden werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse jedes einzelnen patientenrelevanten Endpunkts in einem separaten Abschnitt betrachtet. Die Analysen beziehen auf die Studienteilnehmer, die eine konstante Behandlung über 52 Wochen mit Brodalumab 210 mg bzw. Ustekinumab erhalten haben.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.1 Mortalität– RCT

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
AMAGINE-2	Rate an fatalen Ereignissen, die im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichtet wurden: tödliche UE. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 52 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-3	Rate an fatalen Ereignissen, die im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichtet wurden: tödliche UE. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 52 Wochen nach Start der Therapie.

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

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

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität (tödliche UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AMAGINE-2-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde 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 sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

AMAGINE-3-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde 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 sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Population A1

Tabelle 4-15: Ergebnisse für Endpunkt tödliche UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Studie	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
Tödliche UE, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	0/71 (0,0)	0/121 (0,0)	a	a	a	a
AMAGINE-3	0/88 (0,0)	0/155 (0,0)	a	a	a	a
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	0/159 (0,0)	0/276 (0,0)	a	a	a	a
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis						
p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata						
a: 0 oder 100 % in beiden Gruppen, keine Effektmaße berechnet						

Für Population A1 (Patienten, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind) ereigneten sich in den supportiv dargestellten Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 bis Woche 52 weder im Brodalumab-Arm noch im Ustekinumab-Arm Todesfälle (tödliche UE) (Tabelle 4-15).

Population A2

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Endpunkt tödliche UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
Tödliche UE, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	0/97 (0,0)	2/168 (1,2)	0,34 [0,02;7,19] ^a	0,34 [0,02;7,11] ^a	-0,01 [-0,03;0,01] ^a	^a
AMAGINE-3	0/83 (0,0)	0/146 (0,0)	^b	^b	^b	^b
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	0/180 (0,0)	2/314 (0,6)	0,35 [0,02;7,25] ^b	0,35 [0,02;7,21] ^b	-0,01 [-0,02;0,01] ^b	^a
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata						
a: 0 oder 100 % in einer Gruppe, +0,5-Regel für OR, RR und RD, kein p-Wert berechnet b: 0 oder 100 % in beiden Gruppen, keine Effektmaße berechnet						

Bei Betrachtung der Population A2 traten während 52 Wochen nur im Ustekinumab-Arm der Studie AMAGINE-2 zwei Todesfälle (tödliche UE) auf. Bei den Patienten mit Brodalumab 210 mg über 52 Wochen in den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 und bei Patienten mit Ustekinumab in der Studie AMAGINE-3 wurden keine Todesfälle beobachtet (Tabelle 4-16). Insgesamt ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf tödliche UE zwischen der Behandlung mit Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 0,35 (95 % KI [0,02; 7,21]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusätzlich zur Meta-Analyse mit festen Effekten wurde eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten auf Basis der aggregierten Ergebnisse der Einzelstudien berechnet. Da für die Population A1 keine Ereignisse auftraten, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Die Forest-plots der Meta-Analyse der Population A2 sind im Folgenden für die Effektmaße OR und RR dargestellt.

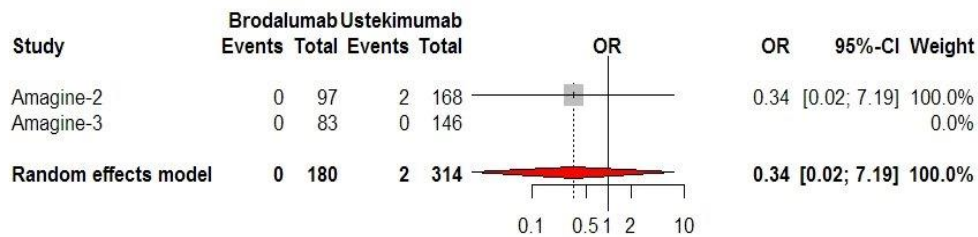


Abbildung 3: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für tödliche UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

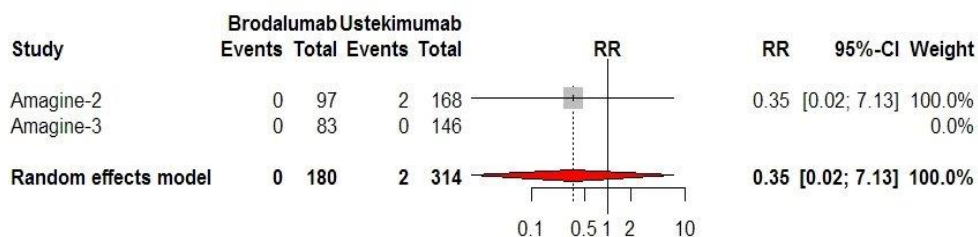


Abbildung 4: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für tödliche UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Eine Bewertung der Heterogenität war aufgrund der geringen Zahl der Ereignisse nicht möglich. Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab gezeigt mit einem RR von 0,35 (95 % KI [0,02; 7,13]).

Die Ergebnisse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

4.3.1.3.1.2 PASI – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Studie	Operationalisierung
AMAGINE-2	• PASI 100-Responder Verbesserung Psoriasis Area and Severity Index (PASI) um 100 % im Vergleich zum Ausgangswert • PASI 90-Responder Verbesserung Psoriasis Area and Severity Index (PASI) um mindestens 90 % im Vergleich zum Ausgangswert • PASI 75-Responder: Verbesserung Psoriasis Area and Severity Index (PASI) um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert Die Analyse basiert auf der ITT Population zum Zeitpunkt 26 und 52 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-3	• PASI 100-Responder Verbesserung Psoriasis Area and Severity Index (PASI) um 100 % im Vergleich zum Ausgangswert • PASI 90-Responder Verbesserung Psoriasis Area and Severity Index (PASI) um mindestens 90 % im Vergleich zum Ausgangswert • PASI 75-Responder: Verbesserung Psoriasis Area and Severity Index (PASI) um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert Die Analyse basiert auf der ITT Population zum Zeitpunkt 26 und 52 Wochen nach Start der Therapie.

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AMAGINE-2-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde 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 sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

AMAGINE-3-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde 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 sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Population A1

Tabelle 4-19: Ergebnisse für PASI Responder-Analysen (Erreichen eines PASI 100, PASI 90 bzw. PASI 75) zu Woche 52 bzw. 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
PASI 100, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	35/71 (49,3)	47/121 (38,8)	1,53 [0,85;2,77]	1,27 [0,92;1,76]	0,10 [-0,04;0,25]	0,1722
AMAGINE-3	50/88 (56,8)	51/155 (32,9)	2,68 [1,57;4,60]	1,73 [1,29;2,31]	0,24 [0,11;0,37]	0,0005
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	85/159 (53,5)	98/276 (35,5)	2,09 [1,40;3,10]	1,51 [1,21;1,87]	0,18 [0,08;0,28]	0,0004 ^a
PASI 90, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	47/71 (66,2)	69/121 (57,0)	1,48 [0,80;2,71]	1,16 [0,93;1,46]	0,09 [-0,05;0,23]	0,2197
AMAGINE-3	59/88 (67,0)	79/155 (51,0)	1,96 [1,14;3,37]	1,32 [1,06;1,63]	0,16 [0,03;0,29]	0,0236
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	106/159 (66,7)	148/276 (53,6)	1,73 [1,15;2,60]	1,24 [1,06;1,45]	0,13 [0,04;0,22]	0,0113 ^a
PASI 75, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	48/71 (67,6)	73/121 (60,3)	1,37 [0,74;2,54]	1,12 [0,90;1,39]	0,07 [-0,07;0,21]	0,3076
AMAGINE-3	63/88 (71,6)	83/155 (53,5)	2,19 [1,25;3,83]	1,34 [1,10;1,63]	0,18 [0,06;0,30]	0,0096
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	111/159 (69,8)	156/276 (56,5)	1,78 [1,18;2,69]	1,24 [1,07;1,43]	0,13 [0,04;0,23]	0,0091 ^a
PASI 100, Woche 26, ITT-Population						
AMAGINE-2	37/71 (52,1)	52/121 (43,0)	1,44 [0,80;2,60]	1,21 [0,90;1,64]	0,09 [-0,05;0,24]	0,2061
AMAGINE-3	45/88 (51,1)	53/155 (34,2)	2,01 [1,18;3,43]	1,50 [1,11;2,02]	0,17 [0,04;0,30]	0,0172
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	82/159 (51,6)	105/276 (38,0)	1,73 [1,17;2,57]	1,36 [1,10;1,68]	0,14 [0,04;0,23]	0,0087 ^a

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
PASI 90, Woche 26, ITT-Population						
AMAGINE-2	45/71 (63,4)	79/121 (65,3)	0,92 [0,50;1,70]	0,97 [0,78;1,21]	-0,02 [-0,16;0,12]	0,8847
AMAGINE-3	60/88 (68,2)	92/155 (59,4)	1,47 [0,85;2,55]	1,15 [0,95;1,39]	0,09 [-0,04;0,21]	0,3153
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	105/159 (66,0)	171/276 (62,0)	1,19 [0,79;1,80]	1,07 [0,92;1,23]	0,04 [-0,05;0,13]	0,4884 ^a
PASI 75, Woche 26, ITT-Population						
AMAGINE-2	51/71 (71,8)	85/121 (70,2)	1,08 [0,57;2,06]	1,02 [0,85;1,23]	0,02 [-0,12;0,15]	0,7700
AMAGINE-3	63/88 (71,6)	104/155 (67,1)	1,24 [0,70;2,19]	1,07 [0,90;1,27]	0,04 [-0,07;0,16]	0,6775
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	114/159 (71,7)	189/276 (68,5)	1,17 [0,76;1,79]	1,05 [0,92;1,19]	0,03 [-0,06;0,12]	0,6008 ^a
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata						
a: Modell enthält den Faktor Studie als festen Effekt						

Für Population A1 (Patienten, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind) wird der Vergleich Brodalumab vs. Ustekinumab in den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 supportiv dargestellt. Insgesamt erreichten signifikant mehr Patienten im Brodalumab-Arm ein Therapieansprechen als unter Ustekinumab.

Die PASI 100-Responderraten zeigten nach 52 Wochen einen signifikanten Vorteil für Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 1,51 (95 % KI [1,21; 1,87]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. In den Einzelstudien war der Effekt gleichgerichtet, jedoch nur in der Studie AMAGINE-3 signifikant. Das Ergebnis für die Responderanalysen des PASI 90 und PASI 75 ist mit RR von 1,24 (95 % KI [1,06; 1,45]) bzw. 1,24 (95 % KI [1,07; 1,43]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten vergleichbar (Tabelle 4-19). Auch hier war der Effekt in den Einzelstudien gleichgerichtet, jedoch nur in der Studie AMAGINE-3 signifikant.

Als Sensitivitätsanalysen wird der Auswertungszeitpunkt 26 Wochen betrachtet. Die PASI 100-Responderraten zeigten nach 26 Wochen ebenfalls einen signifikanten Vorteil für Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 1,36 (95 % KI [1,10; 1,68]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. In den Einzelstudien war der Effekt gleichgerichtet, jedoch nur in der Studie AMAGINE-3 signifikant. Für PASI 90 bzw. PASI 75 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede mit RR von 1,07 (95 % KI [0,92; 1,23]) bzw. 1,05 (95 % KI [0,92; 1,19]) in der

Meta-Analyse mit festen Effekten. In den Einzelstudien war der Effekt überwiegend gleichgerichtet und ebenfalls nicht signifikant (Tabelle 4-19).

Population A2

Tabelle 4-20: Ergebnisse für PASI Responder-Analysen (Erreichen eines PASI 100, PASI 90 bzw. PASI 75) zu Woche 52 bzw. 26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
PASI 100, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	50/97 (51,5)	37/168 (22,0)	3,77 [2,19; 6,46]	2,34 [1,66; 3,30]	0,30 [0,18; 0,41]	<0,0001
AMAGINE-3	38/83 (45,8)	31/146 (21,2)	3,13 [1,74; 5,63]	2,16 [1,46; 3,19]	0,25 [0,12; 0,37]	<0,0001
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	88/180 (48,9)	68/314 (21,7)	3,46 [2,33; 5,15]	2,26 [1,74; 2,92]	0,27 [0,19; 0,36]	<0,0001 ^a
PASI 90, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	61/97 (62,9)	55/168 (32,7)	3,48 [2,06; 5,87]	1,92 [1,47; 2,50]	0,30 [0,18; 0,42]	<0,0001
AMAGINE-3	47/83 (56,6)	49/146 (33,6)	2,58 [1,49; 4,50]	1,69 [1,26; 2,27]	0,23 [0,10; 0,36]	0,0001
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	108/180 (60,0)	104/314 (33,1)	3,03 [2,07; 4,43]	1,81 [1,49; 2,21]	0,27 [0,18; 0,36]	<0,0001 ^a
PASI 75, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	63/97 (64,9)	67/168 (39,9)	2,79 [1,66; 4,69]	1,63 [1,29; 2,06]	0,25 [0,13; 0,37]	<0,0001
AMAGINE-3	48/83 (57,8)	61/146 (41,8)	1,91 [1,11; 3,30]	1,38 [1,06; 1,80]	0,16 [0,03; 0,29]	0,0095
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	111/180 (61,7)	128/314 (40,8)	2,34 [1,61; 3,40]	1,51 [1,27; 1,80]	0,21 [0,12; 0,30]	<0,0001 ^a
PASI 100, Woche 26, ITT-Population						
AMAGINE-2	48/97 (49,5)	45/168 (26,8)	2,68 [1,58; 4,52]	1,85 [1,34; 2,55]	0,23 [0,11; 0,35]	0,0002
AMAGINE-3	39/83 (47,0)	38/146 (26,0)	2,52 [1,43; 4,44]	1,81 [1,26; 2,58]	0,21 [0,08; 0,34]	0,0008
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	87/180 (48,3)	83/314 (26,4)	2,60 [1,77; 3,83]	1,83 [1,44; 2,32]	0,22 [0,13; 0,31]	<0,0001 ^a

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
PASI 90, Woche 26, ITT-Population						
AMAGINE-2	64/97 (66,0)	75/168 (44,6)	2,40 [1,43; 4,04]	1,48 [1,19; 1,84]	0,21 [0,09; 0,33]	0,0006
AMAGINE-3	48/83 (57,8)	64/146 (43,8)	1,76 [1,02; 3,03]	1,32 [1,02; 1,71]	0,14 [0,01; 0,27]	0,0274
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	112/180 (62,2)	139/314 (44,3)	2,07 [1,43; 3,02]	1,41 [1,19; 1,66]	0,18 [0,09; 0,27]	<0,0001 ^a
PASI 75, Woche 26, ITT-Population						
AMAGINE-2	72/97 (74,2)	86/168 (51,2)	2,75 [1,59; 4,74]	1,45 [1,20; 1,75]	0,23 [0,12; 0,35]	0,0002
AMAGINE-3	56/83 (67,5)	78/146 (53,4)	1,81 [1,03; 3,17]	1,26 [1,02; 1,56]	0,14 [0,01; 0,27]	0,0282
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	128/180 (71,1)	164/314 (52,2)	2,25 [1,52; 3,33]	1,36 [1,18; 1,57]	0,19 [0,10; 0,28]	<0,0001 ^a
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata a: Modell enthält den Faktor Studie als festen Effekt						

Auch in Population A2 erreichten signifikant mehr Patienten im Brodalumab-Arm ein Therapieansprechen als unter Ustekinumab (Tabelle 4-20).

Die PASI 100-Responderraten zeigten nach 52 Wochen einen signifikanten Vorteil für Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 2,26 (95 % KI [1,74; 2,92]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich signifikante Vorteile für Brodalumab. Die Responderanalysen des PASI 90 und PASI 75 zeigt mit RR von 1,81 (95 % KI [1,49; 2,21]) bzw. 1,51 (95 % KI [1,27; 1,80]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten ebenfalls signifikante Vorteile für Brodalumab. Dies gilt auch für beide Einzelstudien (Tabelle 4-20).

Auch in den Sensitivitätsanalysen nach 26 Wochen zeigten sich signifikante Vorteile von Brodalumab vs. Ustekinumab sowohl in der Meta-Analyse mit festen Effekten als auch in den Einzelstudien (PASI 100: 1,83 (95 % KI [1,44; 2,32]), PASI 90: 1,41 (95 % KI [1,19; 1,66]), PASI 75: 1,36 (95 % KI [1,18; 1,57])); jeweils für die Meta-Analyse mit festen Effekten (Tabelle 4-20).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusätzlich zur Meta-Analyse mit festen Effekten wurde eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten auf Basis der aggregierten Ergebnisse der Einzelstudien berechnet. Die Forestplots sind im Folgenden für die Effektmaße OR und RR dargestellt.

Population A1

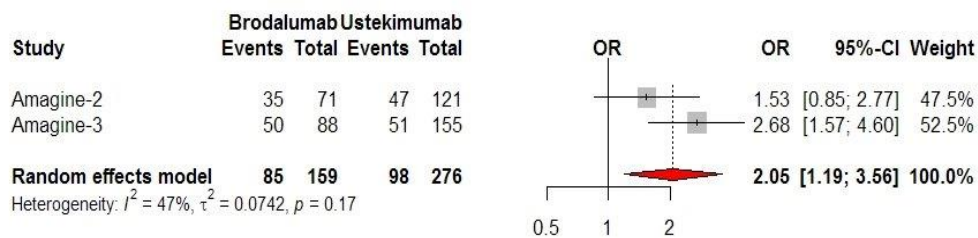


Abbildung 5: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 100) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

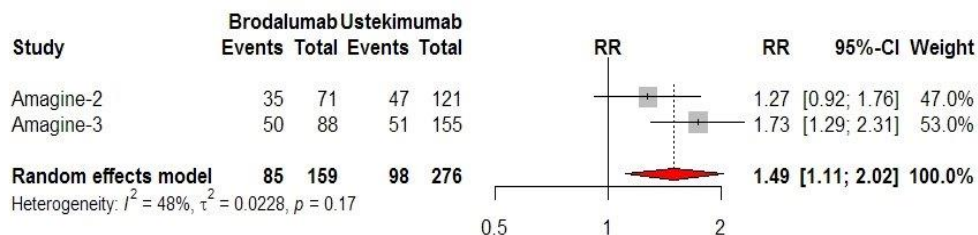


Abbildung 6: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 100) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

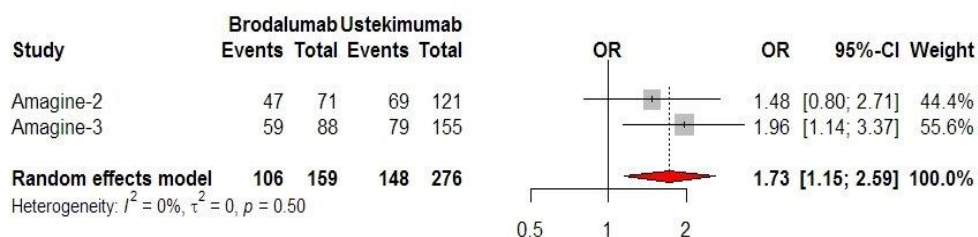


Abbildung 7: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 90) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

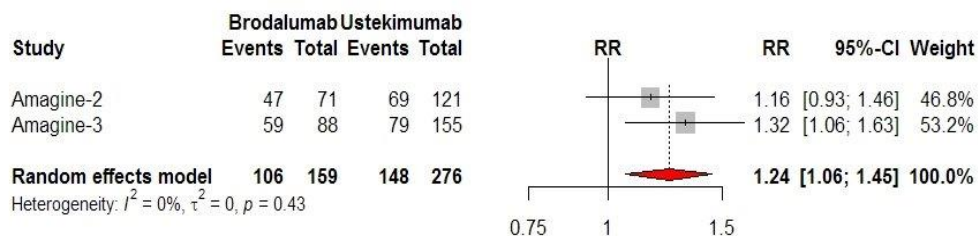


Abbildung 8: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 90) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

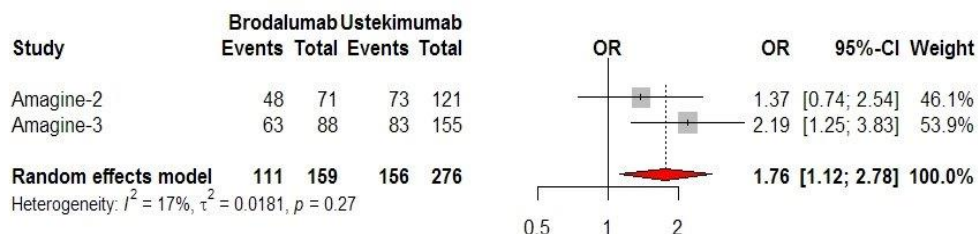


Abbildung 9: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 75) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

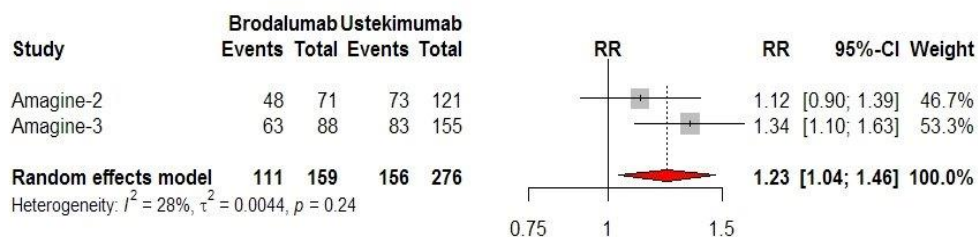


Abbildung 10: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 75) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

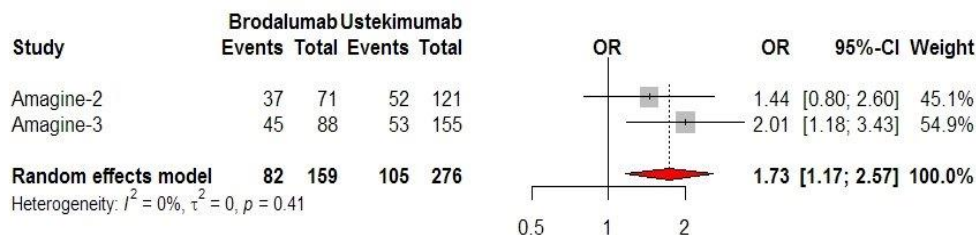


Abbildung 11: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 100) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

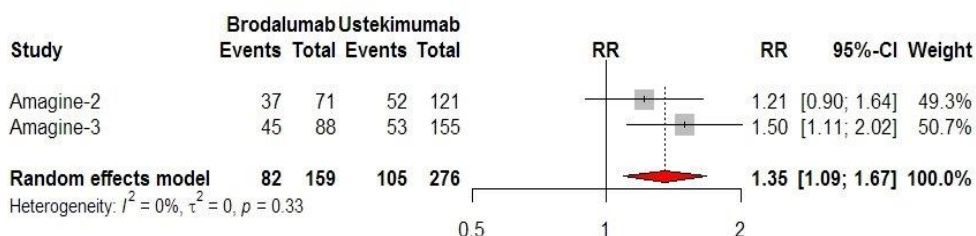


Abbildung 12: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 100) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

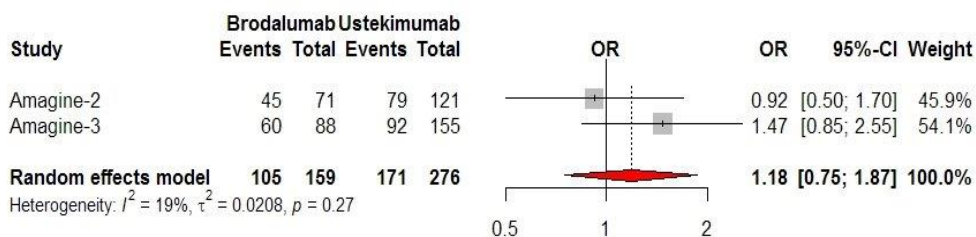


Abbildung 13: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 90) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

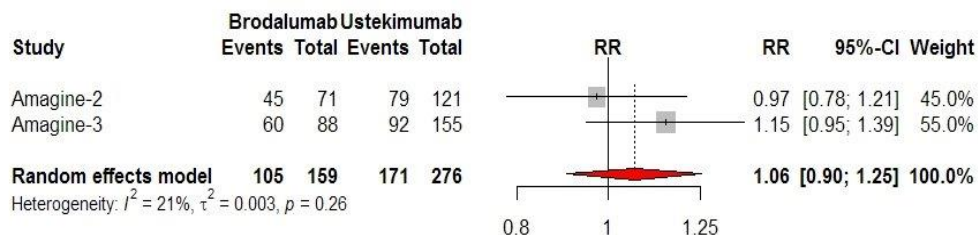


Abbildung 14: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 90) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

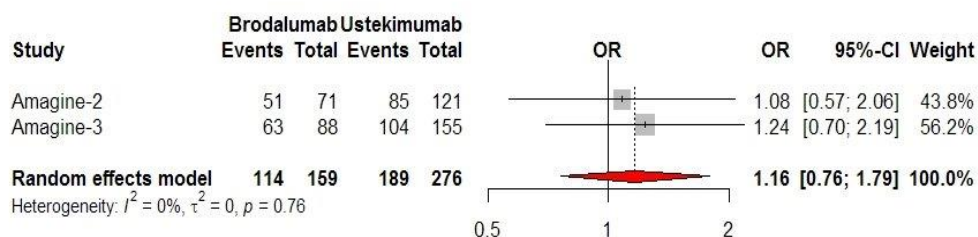


Abbildung 15: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 75) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

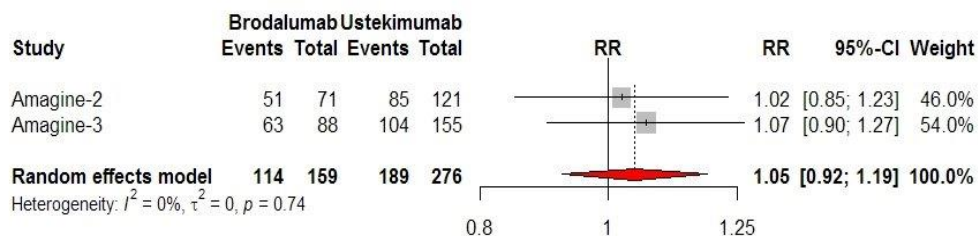


Abbildung 16: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 75) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zeigte sich für die supportiv dargestellten Ergebnisse der Population A1 in den Analysen nach 52 Wochen ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 1,49 (95 % KI [1,11; 2,02] für den PASI 100, mit einem RR von 1,24 (95 % KI [1,06; 1,45] für den PASI 90 und mit einem RR von 1,23 (95 % KI [1,04; 1,46] für den PASI 75 (jeweils nach 52 Wochen). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien für beide Effektmaße (Angaben nach 52 Wochen: für PASI 100-Responderanalyse: OR: $I^2=47\%$, $p=0,17$, RR: $I^2=48\%$, $p=0,17$; für PASI 90-Responderanalyse: $I^2=0\%$, $p\geq 0,43$; für PASI 75-Responderanalyse: OR: $I^2=17\%$, $p=0,27$, RR: $I^2=28\%$, $p=0,24$) (Abbildung 5, Abbildung 6, Abbildung 7, Abbildung 8, Abbildung 9, Abbildung 10). Damit kann die Meta-Analyse zur Interpretation herangezogen werden. Für die Sensitivitätsanalysen nach 26 Wochen zeigte sich ebenfalls keine relevante Heterogenität für beide Effektmaße (Angaben jeweils für RR nach 26 Wochen: für PASI 100-Responderanalyse: $I^2=0\%$, $p=0,33$; für PASI 90-Responderanalyse: $I^2=21\%$, $p=0,26$; für PASI 75-Responderanalyse $I^2=0\%$, $p=0,74$), so dass die Ergebnisse der Meta-Analyse herangezogen werden können. In der Analyse nach 26 Wochen ergaben sich statistisch signifikante Vorteile von Brodalumab gegenüber Ustekinumab im Erreichen des PASI 100 mit einem RR von 1,35 (95 % KI [1,09; 1,67], für die Kriterien PASI 90 und PASI 75 konnte in der Analyse nach 26 Wochen kein Unterschied nachgewiesen werden mit einem RR von 1,06 (95 % KI [0,90; 1,25] für den PASI 90 und mit einem RR von 1,05 (95 % KI [0,92; 1,19] für den PASI 75 (Abbildung 11, Abbildung 12, Abbildung 13, Abbildung 14, Abbildung 15 und Abbildung 16). Die Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten entsprechen denen der Meta-Analyse mit fixen Effekten (Tabelle 4-19).

Population A2

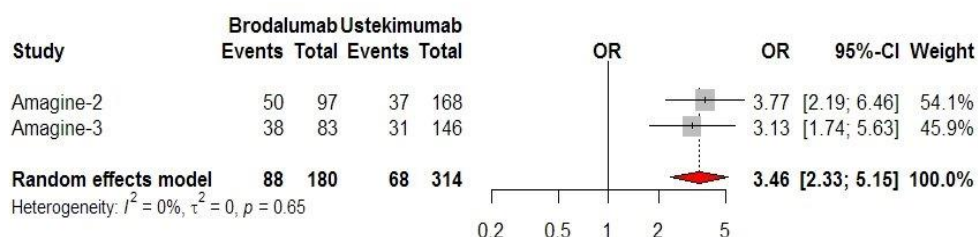


Abbildung 17: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 100) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

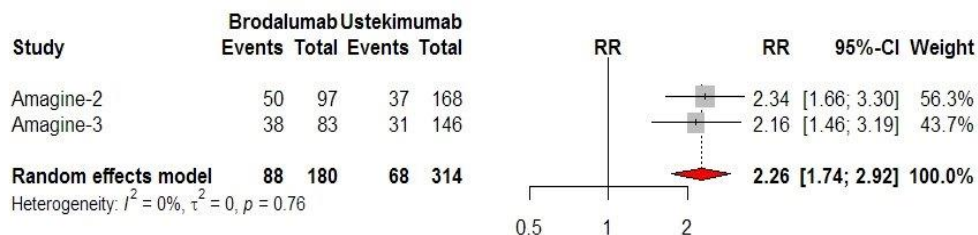


Abbildung 18: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 100) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

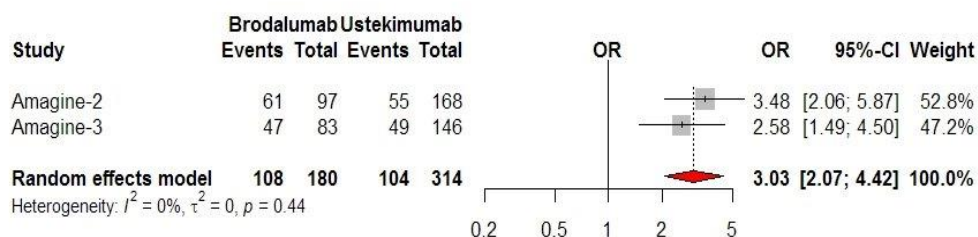


Abbildung 19: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 90) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

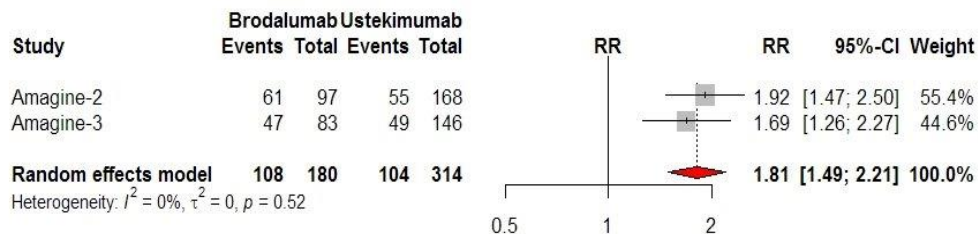


Abbildung 20: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 90) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

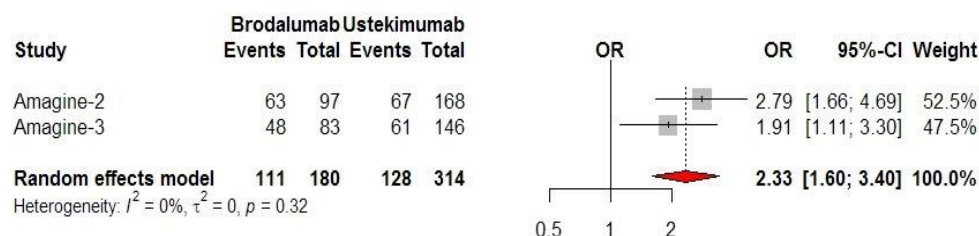


Abbildung 21: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 75) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

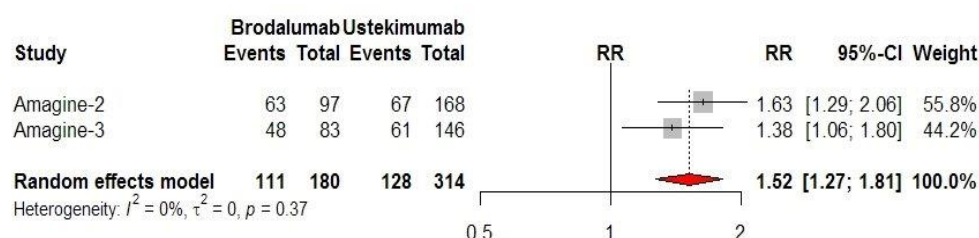


Abbildung 22: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 75) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

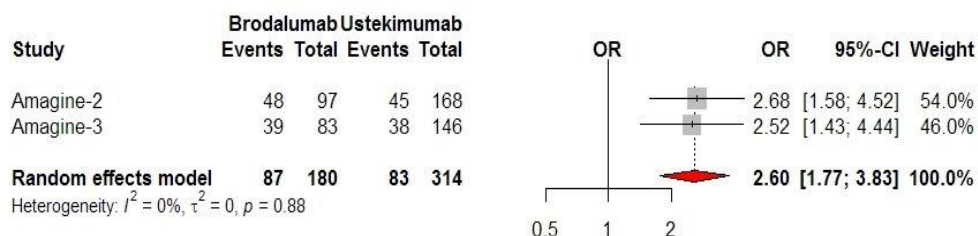


Abbildung 23: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 100) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

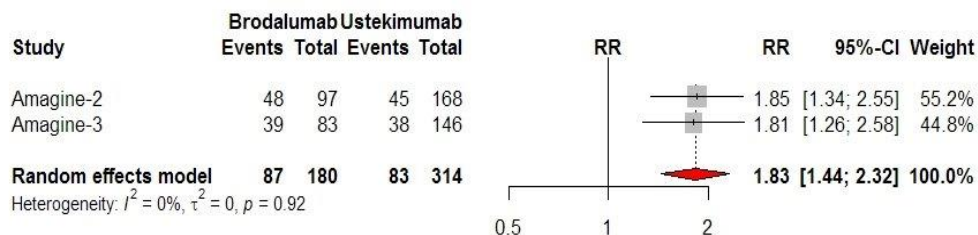


Abbildung 24: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 100) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

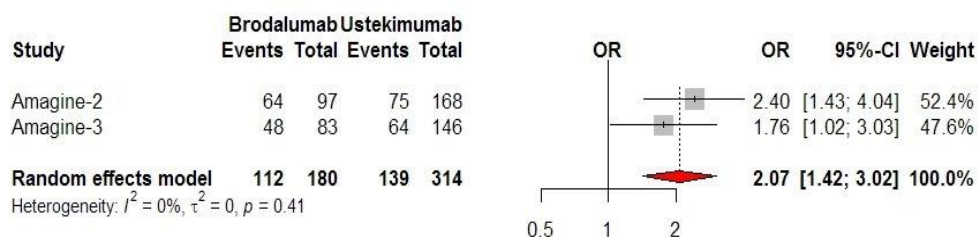


Abbildung 25: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 90) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

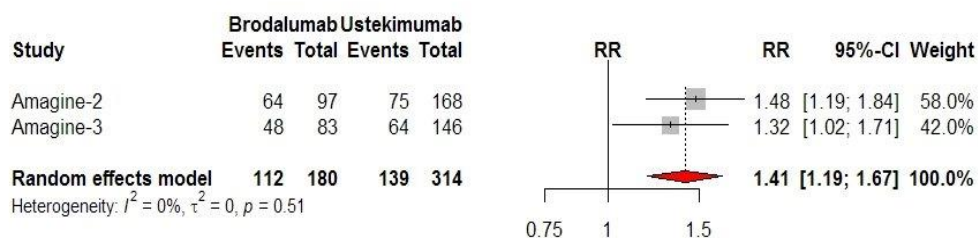


Abbildung 26: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 90) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

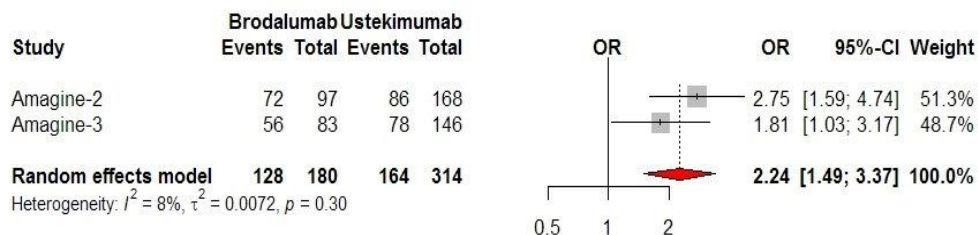


Abbildung 27: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 75) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

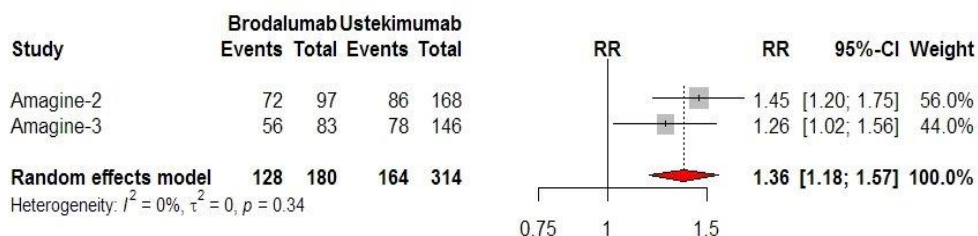


Abbildung 28: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PASI Responder Analysen (Erreichen eines PASI 75) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zeigte sich für Population A2 für beide Auswertungszeitpunkte ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab in allen PASI-Responderanalysen mit einem RR von 2,26 (95 % KI [1,74; 2,92] für den PASI 100, mit einem RR von 1,81 (95 % KI [1,49; 2,21] für den PASI 90 und mit einem RR von 1,52 (95 % KI [1,27; 1,81] für den PASI 75 (jeweils nach 52 Wochen) und mit einem RR von 1,83 (95 % KI [1,44; 2,32] für den PASI 100, mit einem RR von 1,41 (95 % KI [1,19; 1,67] für den PASI 90 und mit einem RR von 1,36 (95 % KI [1,18; 1,57] für den PASI 75 (jeweils nach 26 Wochen). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien für beide Effektmaße (für PASI 100-Responderanalyse: $I^2=0\%$, $p \geq 0,30$; für PASI 90-Responderanalyse: $I^2=0\%$, $p \geq 0,41$; für PASI 75-Responderanalyse $I^2=0\%$, $p \geq 0,30$) (Abbildung 17, Abbildung 18, Abbildung 19, Abbildung 20, Abbildung 21, Abbildung 22, Abbildung 23, Abbildung 24, Abbildung 25, Abbildung 26, Abbildung 27 und Abbildung 28). Damit kann die Meta-Analyse zur Interpretation herangezogen werden. Die Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten entsprechen denen der Meta-Analyse mit fixen Effekten (Tabelle 4-20).

Die Ergebnisse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

4.3.1.3.1.3 sPGA – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von static Physicians Global Assessment (sPGA)

Studie	Operationalisierung
AMAGINE-2	Anteil Patienten, die einen Score zu Woche 52 bzw. Woche 26 von 0 (klar) oder 1 (fast klar) erreicht haben. Die Analyse basiert auf der ITT Population zum Zeitpunkt 52 Wochen bzw. 26 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-3	Anteil Patienten, die einen Score zu Woche 52 bzw. Woche 26 von 0 (klar) oder 1 (fast klar) erreicht haben. Die Analyse basiert auf der ITT Population zum Zeitpunkt 52 Wochen bzw. 26 Wochen nach Start der Therapie.

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für sPGA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AMAGINE-2-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde 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 sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

AMAGINE-3-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde 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 sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Population A1

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 52 bzw. 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Studie	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
sPGA-Response (sPGA-Wert von 0 oder 1), Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	46/71 (64,8)	69/121 (57,0)	1,39 [0,76; 2,54]	1,14 [0,90; 1,43]	0,08 [-0,06; 0,22]	0,2986
AMAGINE-3	63/88 (71,6)	82/155 (52,9)	2,24 [1,28; 3,93]	1,35 [1,11; 1,65]	0,19 [0,06; 0,31]	0,0073
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	109/159 (68,6)	151/276 (54,7)	1,80 [1,20; 2,72]	1,25 [1,08; 1,46]	0,14 [0,05; 0,23]	0,0066 ^a
sPGA-Response (sPGA-Wert von 0 oder 1), Woche 26, ITT-Population						
AMAGINE-2	49/71 (69,0)	81/121 (66,9)	1,10 [0,59; 2,06]	1,03 [0,84; 1,26]	0,02 [-0,12; 0,16]	0,6915
AMAGINE-3	62/88 (70,5)	98/155 (63,2)	1,39 [0,79; 2,43]	1,11 [0,93; 1,34]	0,07 [-0,05; 0,19]	0,3930
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	111/159 (69,8)	179/276 (64,9)	1,25 [0,82; 1,91]	1,08 [0,94; 1,23]	0,05 [-0,04; 0,14]	0,3607 ^a

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
und AMAGINE-3)						
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; sPGA: static Physician's Global Assessment p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata						
a: Modell enthält den Faktor Studie als festen Effekt						

Für Population A1 (Patienten, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind) wird der Vergleich Brodalumab vs. Ustekinumab in den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 supportiv dargestellt. Insgesamt erreichten signifikant mehr Patienten im Brodalumab-Arm eine sPGA-Response (sPGA-Wert von 0 oder 1) als unter Ustekinumab.

Die sPGA-Responderraten (sPGA-Wert von 0 oder 1) zeigten nach 52 Wochen einen signifikanten Vorteil für Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 1,25 (95 % KI [1,08; 1,46]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. In den Einzelstudien war der Effekt gleichgerichtet, jedoch nur in der Studie AMAGINE-3 signifikant (Tabelle 4-23).

Als Sensitivitätsanalysen wird der Auswertungszeitpunkt 26 Wochen betrachtet. Die sPGA-Responderraten zeigten nach 26 Wochen keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 1,08 (95 % KI [0,94; 1,23]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. In den Einzelstudien war der Effekt gleichgerichtet und ebenfalls nicht signifikant (Tabelle 4-23).

Population A2

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer static Physician's Global Assessment (sPGA)-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 52 bzw. 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
sPGA-Response (sPGA-Wert von 0 oder 1), Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	63/97 (64,9)	60/168 (35,7)	3,34 [1,98; 5,63]	1,82 [1,42; 2,34]	0,29 [0,17; 0,41]	<0,0001
AMAGINE-3	48/83 (57,8)	56/146 (38,4)	2,20 [1,27; 3,82]	1,51 [1,14; 1,99]	0,19 [0,06; 0,33]	0,0013
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	111/180 (61,7)	116/314 (36,9)	2,75 [1,88; 4,01]	1,67 [1,39; 2,01]	0,25 [0,16; 0,34]	<0,0001 ^a

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
sPGA-Response (sPGA-Wert von 0 oder 1), Woche 26, ITT-Population						
AMAGINE-2	67/97 (69,1)	82/168 (48,8)	2,34 [1,38; 3,96]	1,42 [1,15; 1,74]	0,20 [0,08; 0,32]	0,0012
AMAGINE-3	54/83 (65,1)	72/146 (49,3)	1,91 [1,10; 3,34]	1,32 [1,05; 1,66]	0,16 [0,03; 0,29]	0,0168
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	121/180 (67,2)	154/314 (49,0)	2,13 [1,45; 3,12]	1,37 [1,18; 1,60]	0,18 [0,09; 0,27]	<0,0001 ^a
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; sPGA = static Physician's Global Assessment p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata						
a: Modell enthält den Faktor Studie als festen Effekt						

Für Population A2 erreichten signifikant mehr Patienten im Brodalumab-Arm eine sPGA Response (sPGA-Wert von 0 oder 1) als unter Ustekinumab (Tabelle 4-24).

Die sPGA-Responderraten (sPGA-Wert von 0 oder 1) zeigten nach 52 Wochen einen signifikanten Vorteil für Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 1,67 (95 % KI [1,39; 2,01]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. In den Einzelstudien war der Effekt gleichgerichtet und ebenfalls signifikant (Tabelle 4-24). Auch in der Sensitivitätsanalyse nach 26 Wochen ergaben sich signifikant höhere sPGA-Responderraten für Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 1,37 (95 % KI [1,18; 1,60]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. In den Einzelstudien war der Effekt gleichgerichtet und ebenfalls signifikant (Tabelle 4-24).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusätzlich zur Meta-Analyse mit festen Effekten wurde eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten auf Basis der aggregierten Ergebnisse der Einzelstudien berechnet. Die Forestplots sind im Folgenden für die Effektmaße OR und RR dargestellt.

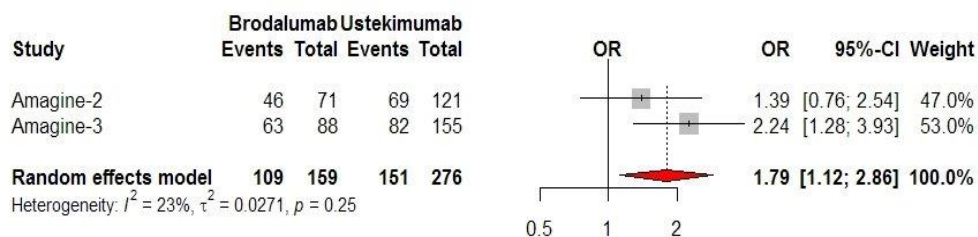
Population A1

Abbildung 29: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

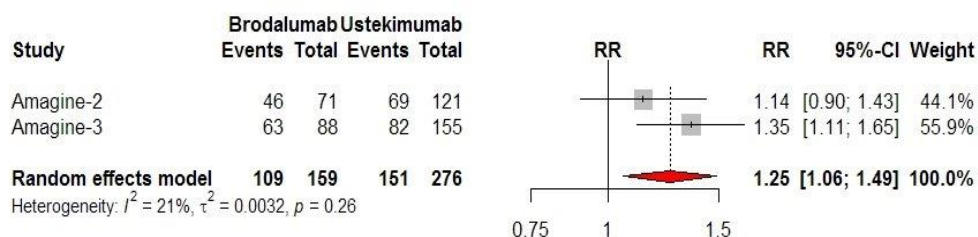


Abbildung 30: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

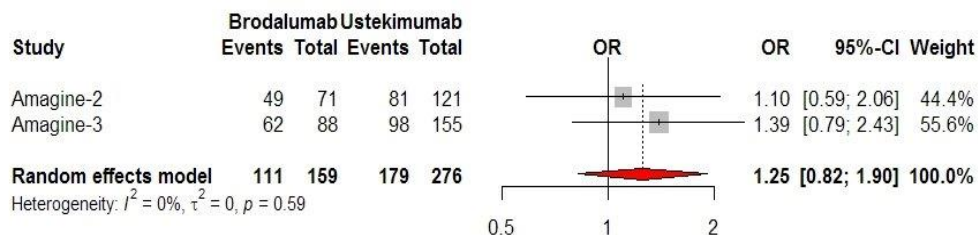


Abbildung 31: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

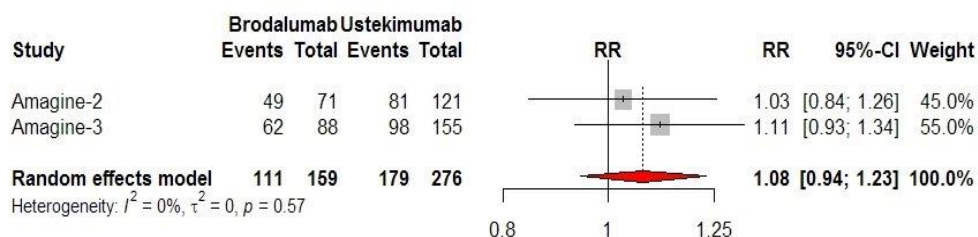


Abbildung 32: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zeigte sich für die supportiv dargestellten Ergebnisse der Population A1 in den Analysen nach 52 Wochen ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 1,25 (95 % KI [1,06; 1,49]) (Abbildung 29 und Abbildung 30). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien für beide Effektmaße (OR: $I^2=23\%$, $p=0,25$; RR: $I^2=21\%$, $p=0,26$). Damit kann die Meta-Analyse zur Interpretation herangezogen werden. Für die Sensitivitätsanalyse nach 26 Wochen zeigte sich ebenfalls keine relevante Heterogenität für beide Effektmaße ($I^2=0\%$, $p \geq 0,57$), so dass die Ergebnisse der Meta-Analyse herangezogen werden können. In der Analyse nach 26 Wochen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Brodalumab und Ustekinumab im Erreichen einer sPGA-Response mit einem RR von 1,08 (95 % KI [0,94; 1,23]) (Abbildung 31 und Abbildung 32). Die Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten entsprechen denen der Meta-Analyse mit fixen Effekten (Tabelle 4-23).

Population A2

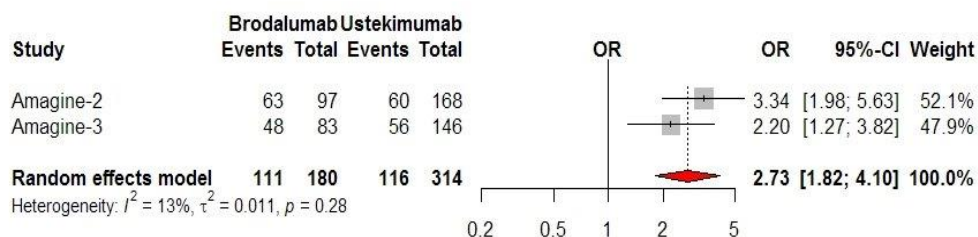


Abbildung 33: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

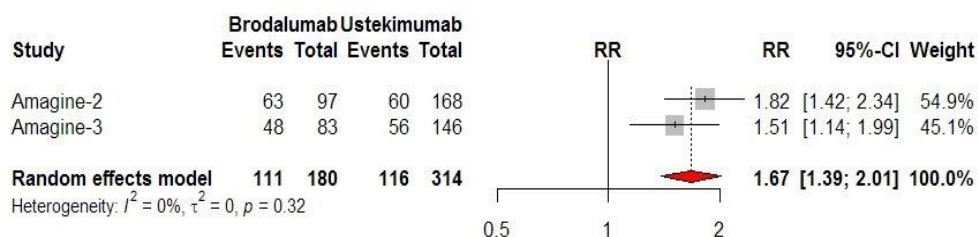


Abbildung 34: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

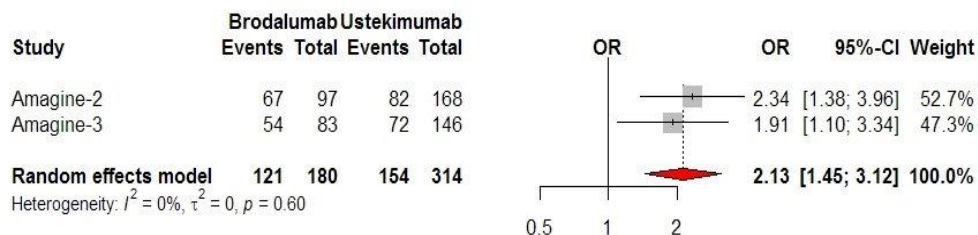


Abbildung 35: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

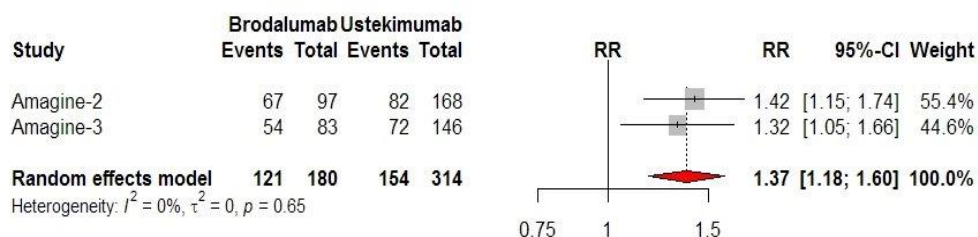


Abbildung 36: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zeigte sich in Population A2 für beide Auswertungszeitpunkte ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab in der sPGA-Response mit mit einem RR von 1,67 (95 % KI [1,39; 2,01] für 52 Wochen und mit einem RR von 1,37 (95 % KI [1,18; 1,60]). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien für beide Effektmaße (OR (nach 52 Wochen): $I^2=13\%$, $p=0,28$; RR (nach 52 Wochen): $I^2=0\%$, $p=0,32$; nach 26 Wochen: $I^2=0\%$, $p\geq 0,60$) (Abbildung 33, Abbildung 34, Abbildung 35 und Abbildung 36). Damit kann die Meta-Analyse zur Interpretation herangezogen werden. Die Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten entsprechen denen der Meta-Analyse mit fixen Effekten (Tabelle 4-24).

Die Ergebnisse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die

Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

4.3.1.3.1.4 NAPSI – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI)

Studie	Operationalisierung
AMAGINE-2	Absolute Veränderung des Scores zu Woche 52. Die Analyse basiert auf der ITT Population zum Zeitpunkt 52 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-3	Absolute Veränderung des Scores zu Woche 52. Die Analyse basiert auf der ITT Population zum Zeitpunkt 52 Wochen nach Start der Therapie.

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMAGINE-2	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
AMAGINE-3	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AMAGINE-2-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde 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 und sowohl zu Studienbeginn als auch zu 52 Wochen Angaben zum Endpunkt hatten. Für Ustekinumab wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu 52 Wochen Angaben zum Endpunkt hatten. Es erfolgte eine Aufteilung nach der jeweiligen Population. Da die Rücklaufquote teilweise unter 70% war, ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

AMAGINE-3-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde 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 und sowohl zu Studienbeginn als auch zu 52 Wochen Angaben zum Endpunkt hatten. Für Ustekinumab wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu 52 Wochen Angaben zum Endpunkt hatten. Es erfolgte eine Aufteilung nach der jeweiligen Population. Da die Rücklaufquote teilweise unter 70% war, ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Population A1

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Veränderung im Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI) von Baseline bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Studie	Brodalumab			Ustekinumab			Brodalumab vs. Ustekinumab	
	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) zum Auswertungzeitpunkt	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) zum Auswertungzeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 % KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 % KI]
Veränderung im NAPSI von Baseline, Woche 52, ITT-Population								
AMAGINE-2	16	9,44 (3,098)	-8,5 (1,266)	21	11 (4,583)	-8,11 (1,012)	-0,38 [-2,99; 2,22] 0,7658	0,23 [-0,43; 0,88]
AMAGINE-3	26	8,88 (2,917)	-8,06 (1,341)	31	9,61 (2,963)	-7,36 (1,394)	-0,7 [-1,99; 0,59] 0,2823	-0,03 [-0,56; 0,49]

	Brodalumab			Ustekinumab			Brodalumab vs. Ustekinumab	
Studie	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) zum Auswertungzeitpunkt	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) zum Auswertungzeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 % KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 % KI]
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	42	9,1 (2,962)	-8,73 (1,537)	52	10,17 (3,724)	-8,16 (1,568)	-0,57 [-1,78; 0,64] 0,3539	0,10 [-0,31; 0,5]
Endpunkt basiert auf LOCF-Imputation								
KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g								

Für Population A1 (Patienten, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind) wird der Vergleich Brodalumab vs. Ustekinumab in den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 supportiv dargestellt. Es ergab sich kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied in der Veränderung des NAPSI von Baseline bis Woche 52 zwischen der Behandlung mit Brodalumab und Ustekinumab mit einer LS-MWD von -0,57 (95 % KI [-1,78; 0,64]) und mit einer SMD von 0,10 (95 % KI [-0,31; 0,50]) (Tabelle 4-27).

Population A2

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Veränderung im Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI) von Baseline bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

	Brodalumab			Ustekinumab			Brodalumab vs. Ustekinumab	
Studie	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) zum Auswertungzeitpunkt	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) zum Auswertungzeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 % KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 % KI]
Veränderung im NAPSI von Baseline, Woche 52, ITT-Population								
AMAGINE-2	25	9,68 (3,092)	-7,12 (0,771)	36	9,58 (3,857)	-6,99 (0,661)	-0,13 [-1,82; 1,56] 0,8781	-0,10 [-0,61; 0,41]
AMAGINE-3	17	10 (5,568)	-8,22 (1,004)	29	10,03 (3,386)	-7,34 (0,835)	-0,88 [-2,71; 0,95] 0,3382	-0,20 [-0,8; 0,4]
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	42	9,81 (4,209)	-7,73 (0,582)	65	9,78 (3,634)	-7,22 (0,493)	-0,51 [-1,73; 0,7] 0,4024	-0,14 [-0,53; 0,25]

	Brodalumab			Ustekinumab			Brodalumab vs. Ustekinumab	
Studie	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) zum Auswertungzeitpunkt	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) zum Auswertungzeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 % KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 % KI]
Endpunkt basiert auf LOCF-Imputation								
KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g								

Auch für Population A2 ergab sich kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied in der Veränderung des NAPSI von Baseline bis Woche 52 zwischen der Behandlung mit Brodalumab und Ustekinumab mit einer LS-MWD von $-0,51$ (95 % KI $[-1,73; 0,70]$) und mit einer SMD von $-0,14$ (95 % KI $[-0,53; 0,25]$) (Tabelle 4-28).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusätzlich zur Meta-Analyse mit festen Effekten wurde eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten auf Basis der aggregierten Ergebnisse der Einzelstudien berechnet. Die Forestplots sind im Folgenden dargestellt.

Population A1

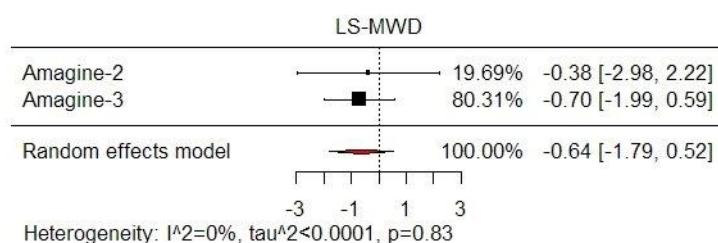


Abbildung 37: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertsdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für Veränderung im NAPSI von Baseline zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

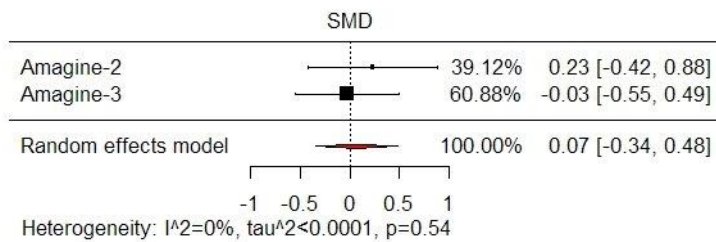


Abbildung 38: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertsdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für Veränderung im NPSI von Baseline zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zeigte sich für die supportiv dargestellten Ergebnisse der Population A1 in den Analysen nach 52 Wochen kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einer LS-MWD von $-0,64$ (95 % KI $[-1,79; 0,52]$) und mit einer SMD von $0,07$ (95 % KI $[-0,34; 0,48]$). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien für beide Effektmaße ($I^2=0\%$, $p\geq 0,54$) (Abbildung 37 und Abbildung 38). Damit können die Ergebnisse der Meta-Analyse zur Interpretation herangezogen werden. Die Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten entsprechen denen der Meta-Analyse mit fixen Effekten (Tabelle 4-27).

Population A2

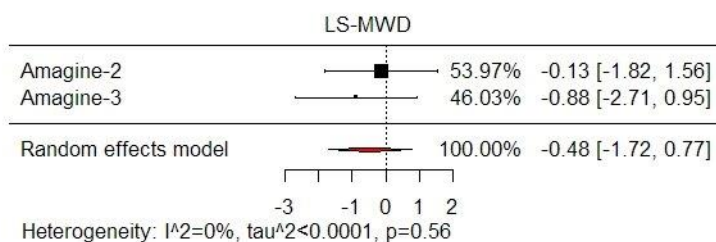


Abbildung 39: Ergebnisse der Meta-Analyse der Mittelwertsdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für Veränderung im NPSI von Baseline zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

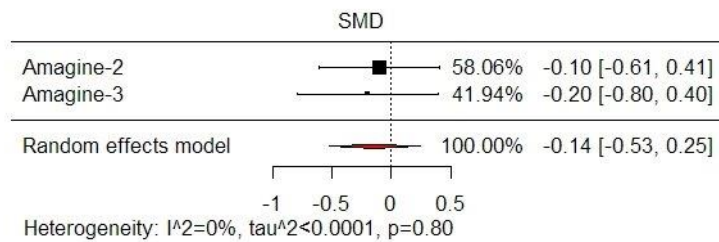


Abbildung 40: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertsdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für Veränderung im NPSI von Baseline zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zeigte sich in Population A2 kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einer LS-MWD von $-0,48$ (95 % KI $[-1,72; 0,77]$) und mit einer SMD von $-0,14$ (95 % KI $[-0,53; 0,25]$). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien für beide Effektmaße ($I^2=0\%$, $p\geq 0,56$) (Abbildung 39 und Abbildung 40). Damit können die Ergebnisse der Meta-Analyse zur Interpretation herangezogen werden. Die Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten entsprechen denen der Meta-Analyse mit fixen Effekten (Tabelle 4-28).

Die Ergebnisse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – DLQI – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Studie	Operationalisierung
AMAGINE-2	Anteil an Patienten, die zu Woche 52 bzw. 24 einen Wert von 0 oder 1 erreicht haben, welcher einer hohen Lebensqualität entspricht. Die Analyse basiert auf der ITT Population zum Zeitpunkt 52 Wochen bzw. 24 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-3	Anteil an Patienten, die zu Woche 52 bzw. 24 einen Wert von 0 oder 1 erreicht haben, welcher einer hohen Lebensqualität entspricht. Die Analyse basiert auf der ITT Population zum Zeitpunkt 52 Wochen bzw. 24 Wochen nach Start der Therapie

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dermatology Life Quality Index (DLQI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AMAGINE-2-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde 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 sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

AMAGINE-3-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde 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 sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Population A1

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Responder-Analyse der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 (entsprechend keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Hauterkrankung) zu Woche 52 bzw. 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
DLQI-Wert von 0 oder 1, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	42/71 (59,2)	61/121 (50,4)	1,42 [0,79; 2,58]	1,17 [0,90; 1,52]	0,09 [-0,06; 0,23]	0,2566
AMAGINE-3	51/88 (58,0)	66/155 (42,6)	1,86 [1,09; 3,16]	1,36 [1,05; 1,76]	0,15 [0,02; 0,28]	0,0342
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	93/159 (58,5)	127/276 (46,0)	1,65 [1,11; 2,45]	1,27 [1,06; 1,53]	0,12 [0,03; 0,22]	0,0170 ^a
DLQI-Wert von 0 oder 1, Woche 24, ITT-Population						
AMAGINE-2	45/71 (63,4)	67/121 (55,4)	1,39 [0,76; 2,55]	1,14 [0,90; 1,45]	0,08 [-0,06; 0,22]	0,2288
AMAGINE-3	49/88 (55,7)	73/155 (47,1)	1,41 [0,83; 2,39]	1,18 [0,92; 1,52]	0,09 [-0,04; 0,22]	0,2565
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMA- GINE-3)	94/159 (59,1)	140/276 (50,7)	1,40 [0,95; 2,08]	1,17 [0,98; 1,39]	0,08 [-0,01; 0,18]	0,1174 ^a

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata a: Modell enthält den Faktor Studie als festen Effekt						

Für Population A1 (Patienten, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind) wird der Vergleich Brodalumab vs. Ustekinumab in den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 supportiv dargestellt. Insgesamt erreichten signifikant mehr Patienten im Brodalumab-Arm einen DLQI-Wert von 0 oder 1 als unter Ustekinumab.

Die DLQI-Responderraten (DLQI-Wert von 0 oder 1) zeigten nach 52 Wochen einen signifikanten Vorteil für Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 1,27 (95 % KI [1,06; 1,53]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. In den Einzelstudien war der Effekt gleichgerichtet, jedoch nur in der Studie AMAGINE-3 signifikant (Tabelle 4-31). Als Sensitivitätsanalyse wird der Auswertungszeitpunkt 24 Wochen betrachtet. Die DLQI-Responderraten zeigten nach 24 Wochen keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 1,17 (95 % KI [0,98; 1,39]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. In den Einzelstudien war der Effekt gleichgerichtet und ebenfalls nicht signifikant (Tabelle 4-31).

Population A2

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Responder-Analyse der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 (entsprechend keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Hauterkrankung) zu Woche 52 bzw. 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
DLQI-Wert von 0 oder 1, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	51/97 (52,6)	55/168 (32,7)	2,28 [1,36; 3,80]	1,61 [1,20; 2,14]	0,20 [0,08; 0,32]	0,0027
AMAGINE-3	42/83 (50,6)	52/146 (35,6)	1,85 [1,07; 3,20]	1,42 [1,05; 1,93]	0,15 [0,02; 0,28]	0,0141
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	93/180 (51,7)	107/314 (34,1)	2,07 [1,42; 3,01]	1,52 [1,23; 1,87]	0,18 [0,09; 0,27]	<0,0001 ^a
DLQI-Wert von 0 oder 1, Woche 24, ITT-Population						
AMAGINE-2	61/97 (62,9)	71/168 (42,3)	2,31 [1,39; 3,87]	1,49 [1,18; 1,88]	0,21 [0,08; 0,33]	0,0016

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
AMAGINE-3	45/83 (54,2)	66/146 (45,2)	1,44 [0,84; 2,47]	1,20 [0,92; 1,57]	0,09 [-0,04; 0,22]	0,1810
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	106/180 (58,9)	137/314 (43,6)	1,85 [1,28; 2,68]	1,35 [1,13; 1,61]	0,15 [0,06; 0,24]	0,0011 ^a
DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata						
a: Modell enthält den Faktor Studie als festen Effekt						

In Population A2 erreichten signifikant mehr Patienten im Brodalumab-Arm eine DLQI Response (DLQI-Wert von 0 oder 1) als unter Ustekinumab (Tabelle 4-32).

Die DLQI-Responderraten (DLQI-Wert von 0 oder 1) zeigten nach 52 Wochen einen signifikanten Vorteil für Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 1,52 (95 % KI [1,23; 1,87]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. In den Einzelstudien war der Effekt gleichgerichtet und ebenfalls signifikant (Tabelle 4-32). Auch in der Sensitivitätsanalyse nach 24 Wochen ergaben sich signifikant höhere DLQI-Responderraten für Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 1,35 (95 % KI [1,13; 1,61]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. In den Einzelstudien war der Effekt gleichgerichtet und ebenfalls signifikant (Tabelle 4-32).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusätzlich zur Meta-Analyse mit festen Effekten wurde eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten auf Basis der aggregierten Ergebnisse der Einzelstudien berechnet. Die Forestplots sind im Folgenden für die Effektmaße OR und RR dargestellt.

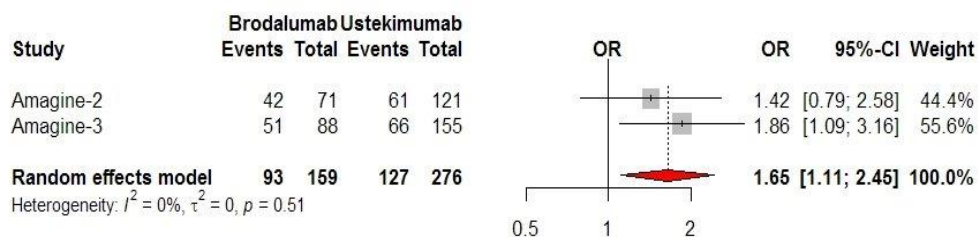
Population A1

Abbildung 41: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für die Responder-Analysen der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

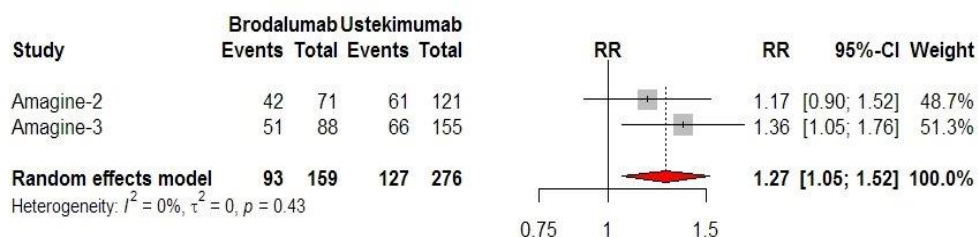


Abbildung 42: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für die Responder-Analysen der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

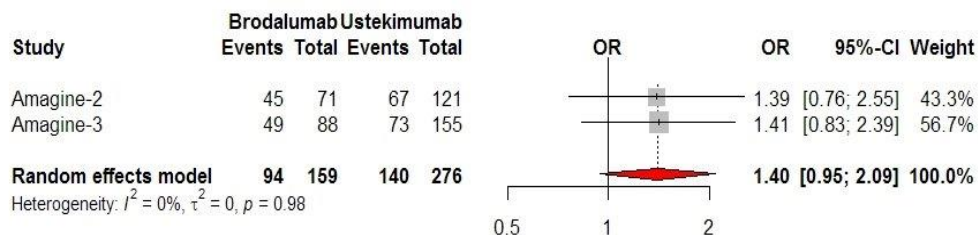


Abbildung 43: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für die Responder-Analysen der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

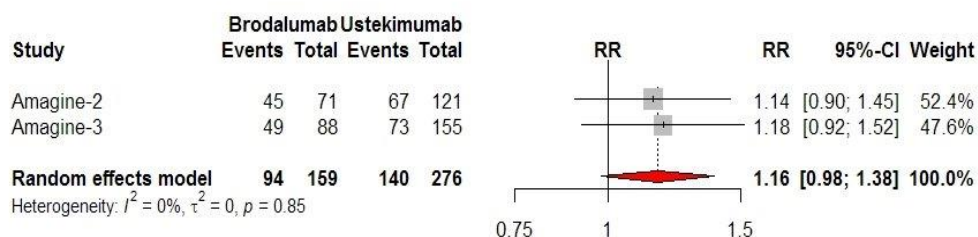


Abbildung 44: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für die Responder-Analysen der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zeigte sich für die supportiv dargestellten Ergebnisse der Population A1 in den Analysen nach 52 Wochen ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 1,27 (95 % KI [1,05; 1,52]) (Abbildung 41 und Abbildung 42). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien für beide Effektmaße ($I^2=0\%$, $p \geq 0,43$). Damit kann die Meta-Analyse zur Interpretation herangezogen werden. Für die Sensitivitätsanalyse nach 24 Wochen zeigte sich ebenfalls keine relevante Heterogenität für beide Effektmaße ($I^2=0\%$, $p \geq 0,85$), so dass die Ergebnisse der Meta-Analyse herangezogen werden können. In der Analyse nach 24 Wochen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Brodalumab und Ustekinumab im Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 mit einem RR von 1,16 (95 % KI [0,98; 1,38]) (Abbildung 43 und Abbildung 44). Die Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten entsprechen denen der Meta-Analyse mit fixen Effekten (Tabelle 4-31).

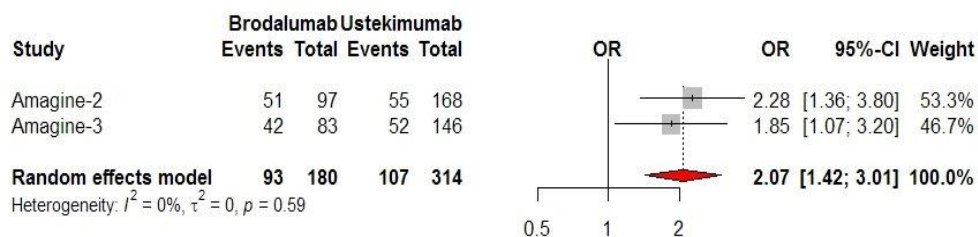
Population A2

Abbildung 45: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für die Responder-Analysen der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

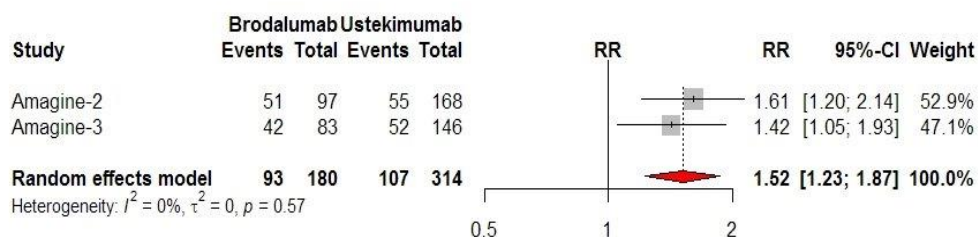


Abbildung 46: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für die Responder-Analysen der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

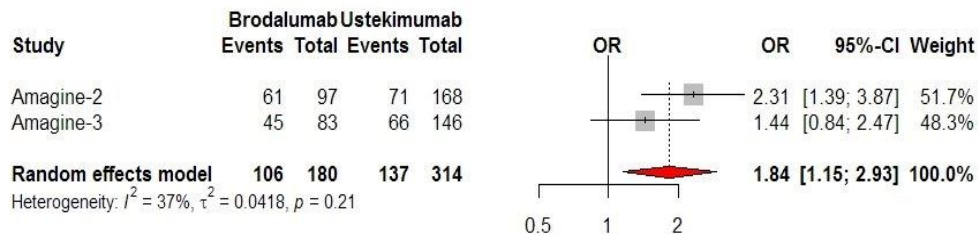


Abbildung 47: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für die Responder-Analysen der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

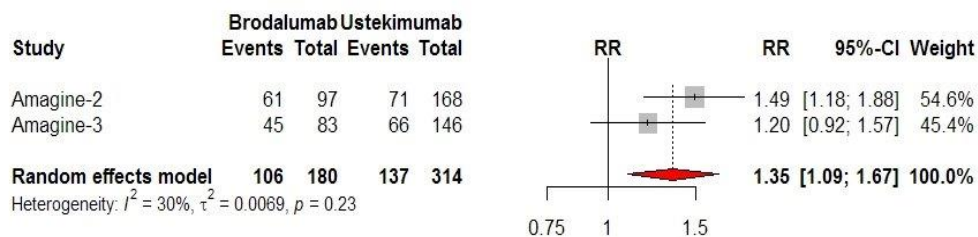


Abbildung 48: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für die Responder-Analysen der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zeigte sich in Population A2 für beide Auswertungszeitpunkte ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab in der DLQI-Responderrate (DLQI-Wert von 0 oder 1) mit mit einem RR von 1,52 (95 % KI [1,23; 1,87] für 52 Wochen und mit einem RR von 1,35 (95 % KI [1,09; 1,67])). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien für beide Effektmaße (52 Wochen $I^2=0\%$, $p \geq 0,57$; 24 Wochen: OR: $I^2=37\%$, $p=0,21$; RR: $I^2=30\%$, $p=0,23$) (Abbildung 45, Abbildung 46, Abbildung 47 und Abbildung 48). Damit kann die Meta-Analyse zur Interpretation herangezogen werden. Die Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten entsprechen denen der Meta-Analyse mit fixen Effekten (Tabelle 4-32).

Die Ergebnisse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die

Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

4.3.1.3.1.6 Verträglichkeit – RCT

4.3.1.3.1.6.1 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
AMAGINE-2	Die unerwünschten Ereignisse wurden im gesamten Behandlungszeitraum nach Studienphase erhoben. Die Analyse beruht auf den Ereignissen bis Woche 52. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 52 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-3	Die unerwünschten Ereignisse wurden im gesamten Behandlungszeitraum nach Studienphase erhoben. Die Analyse beruht auf den Ereignissen bis Woche 52. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 52 Wochen nach Start der Therapie.

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AMAGINE-2-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde 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 sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

AMAGINE-3-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde 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 sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Population A1

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
UE, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	62/71 (87,3)	101/121 (83,5)	1,36 [0,58;3,18]	1,05 [0,93;1,18]	0,04 [-0,06;0,14]	0,5039
AMAGINE-3	68/88 (77,3)	128/155 (82,6)	0,72 [0,37;1,37]	0,94 [0,82;1,07]	-0,05 [-0,16;0,05]	0,3889
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	130/159 (81,8)	229/276 (83,0)	0,92 [0,55;1,53]	0,99 [0,90;1,08]	-0,01 [-0,09;0,06]	0,8381 ^a
KI: Konfidenzintervall;n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis						
p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata						
a: Modell enthält den Faktor Studie als festen Effekt						

Für Population A1 (Patienten, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind) wird der Vergleich Brodalumab vs. Ustekinumab in den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 supportiv dargestellt.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die Gesamtrate UE nach 52 Wochen zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 0,99 (95 % KI [0,90; 1,08]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. In den Einzelstudien war der Effekt ebenfalls nicht signifikant (Tabelle 4-35).

Population A2

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
UE, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	82/97 (84,5)	144/168 (85,7)	0,91 [0,45; 1,83]	0,99 [0,89; 1,10]	-0,01 [-0,10; 0,08]	0,5806
AMAGINE-3	72/83 (86,7)	117/146 (80,1)	1,62 [0,76; 3,45]	1,08 [0,96; 1,22]	0,07 [-0,03; 0,16]	0,1777
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	154/180 (85,6)	261/314 (83,1)	1,20 [0,72; 2,00]	1,03 [0,95; 1,11]	0,02 [-0,04; 0,09]	0,4788 ^a
KI: Konfidenzintervall;n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata a: Modell enthält den Faktor Studie als festen Effekt						

Auch in Population A2 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die Gesamtrate UE nach 52 Wochen zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 1,03 (95 % KI [0,95; 1,11]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. In den Einzelstudien war der Effekt ebenfalls nicht signifikant (Tabelle 4-36).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusätzlich zur Meta-Analyse mit festen Effekten wurde eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten auf Basis der aggregierten Ergebnisse der Einzelstudien berechnet. Die Forestplots sind im Folgenden für die Effektmaße OR und RR dargestellt.

Population A1

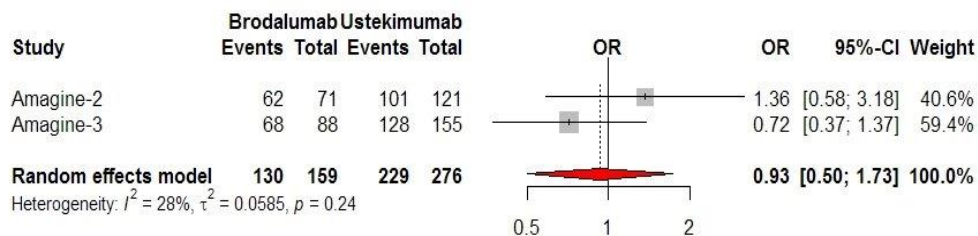


Abbildung 49: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für die Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

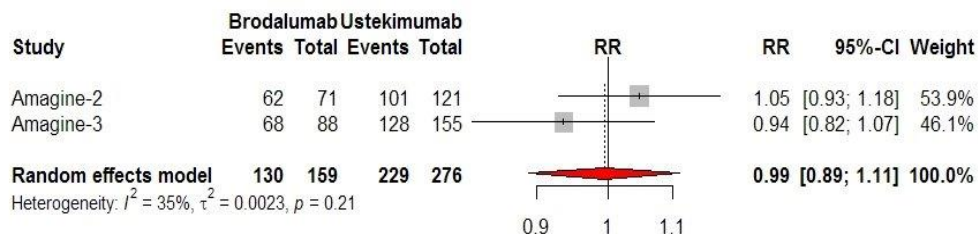


Abbildung 50: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für die Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zeigte sich für die supportiv dargestellten Ergebnisse der Population A1 in den Analysen nach 52 Wochen kein signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 0,99 (95 % KI [0,89; 1,11]). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien für beide Effektmaße (OR: $I^2 = 28\%$, $p = 0,24$; RR: $I^2 = 35\%$, $p = 0,21$) (Abbildung 49 und Abbildung 50). Damit kann die Meta-Analyse zur Interpretation herangezogen werden. Die Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten entsprechen denen der Meta-Analyse mit fixen Effekten (Tabelle 4-35).

Population A2

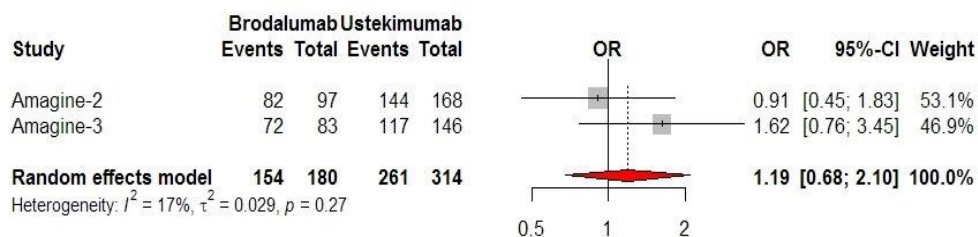


Abbildung 51: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für die Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

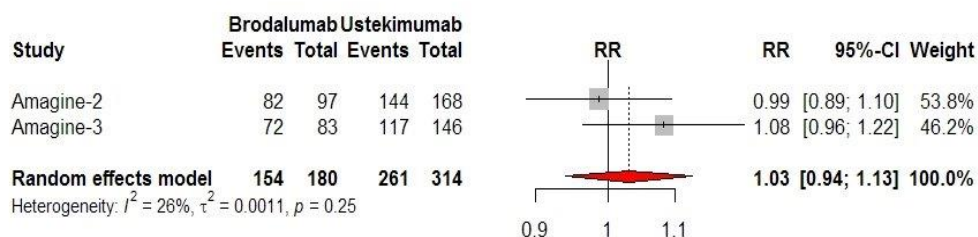


Abbildung 52: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für die Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zeigte sich in Population A2 in den Analysen nach 52 Wochen kein signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 1,03 (95 % KI [0,94; 1,13]). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien für beide Effektmaße (OR: $I^2 = 17\%$, $p = 0,27$; RR: $I^2 = 26\%$, $p = 0,25$) (Abbildung 51 und Abbildung 52). Damit kann die Meta-Analyse zur Interpretation herangezogen werden. Die Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten entsprechen denen der Meta-Analyse mit fixen Effekten (Tabelle 4-36).

Die Ergebnisse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

4.3.1.3.1.6.2 SUE – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von SUE

Studie	Operationalisierung
AMAGINE-2	Die SUE wurden im gesamten Behandlungszeitraum nach Studienphase erhoben. Die Analyse beruht auf den Ereignissen bis Woche 52. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 52 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-3	Die SUE wurden im gesamten Behandlungszeitraum nach Studienphase erhoben. Die Analyse beruht auf den Ereignissen bis Woche 52. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 52 Wochen nach Start der Therapie.

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SUE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AMAGINE-2-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde 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 sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

AMAGINE-3-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde 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 sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Population A1

Tabelle 4-39: Ergebnisse für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
SUE, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	4/71 (5,6)	6/121 (5,0)	1,14 [0,31;4,20]	1,14 [0,33;3,89]	0,01 [-0,06;0,07]	0,6325
AMAGINE-3	5/88 (5,7)	5/155 (3,2)	1,81 [0,51;6,42]	1,76 [0,52;5,92]	0,02 [-0,03;0,08]	0,3896
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	9/159 (5,7)	11/276 (4,0)	1,45 [0,59;3,57]	1,42 [0,60;3,35]	0,02 [-0,03;0,06]	0,3946 ^a
KI: Konfidenzintervall;n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata						
a: Modell enthält den Faktor Studie als festen Effekt						

Für Population A1 (Patienten, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind) wird der Vergleich Brodalumab vs. Ustekinumab in den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 supportiv dargestellt.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für SUE nach 52 Wochen zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 1,42 (95 % KI [0,60; 3,35]) in der Meta-

Analyse mit festen Effekten. In den Einzelstudien war der Effekt ebenfalls nicht signifikant (Tabelle 4-39).

Population A2

Tabelle 4-40: Ergebnisse für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Studie	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
SUE, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	5/97 (5,2)	14/168 (8,3)	0,60 [0,21;1,71]	0,62 [0,23;1,66]	-0,03 [-0,09;0,03]	0,3319
AMAGINE-3	7/83 (8,4)	3/146 (2,1)	4,39 [1,10;17,47]	4,10 [1,09;15,45]	0,06 [-0,00;0,13]	0,0263
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	12/180 (6,7)	17/314 (5,4)	1,25 [0,58;2,68]	1,23 [0,60;2,52]	0,01 [-0,03;0,06]	0,5759 ^a
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata						
a: Modell enthält den Faktor Studie als festen Effekt						

In Population A2 zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied für SUE nach 52 Wochen zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 1,23 (95 % KI [0,60; 2,52]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. In der Studie AMAGINE-3 war der Effekt gleichgerichtet, jedoch signifikant und in Studie AMAGINE-2 war der Effekt entgegengerichtet (Tabelle 4-40).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusätzlich zur Meta-Analyse mit festen Effekten wurde eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten auf Basis der aggregierten Ergebnisse der Einzelstudien berechnet. Die Forestplots sind im Folgenden für die Effektmaße OR und RR dargestellt.

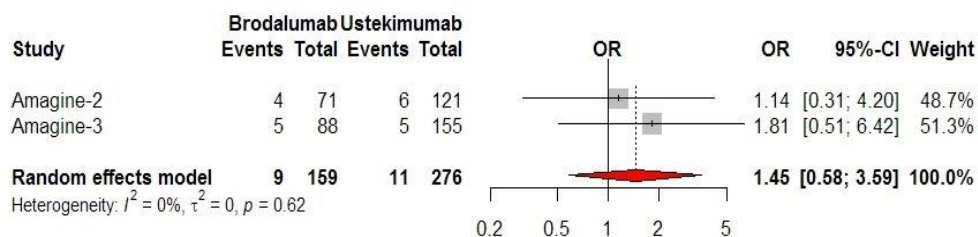
Population A1

Abbildung 53: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

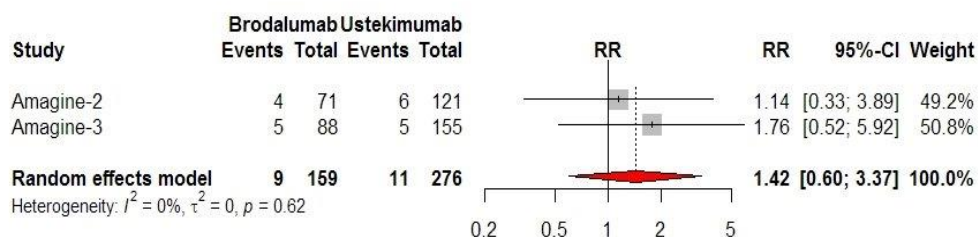


Abbildung 54: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zeigte sich für die supportiv dargestellten Ergebnisse der Population A1 in den Analysen nach 52 Wochen kein signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 1,42 (95 % KI [0,60; 3,37]). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien für beide Effektmaße ($I^2=0\%$, $p=0,62$) (Abbildung 53 und Abbildung 54). Damit kann die Meta-Analyse zur Interpretation herangezogen werden. Die Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten entsprechen denen der Meta-Analyse mit fixen Effekten (Tabelle 4-39).

Population A2

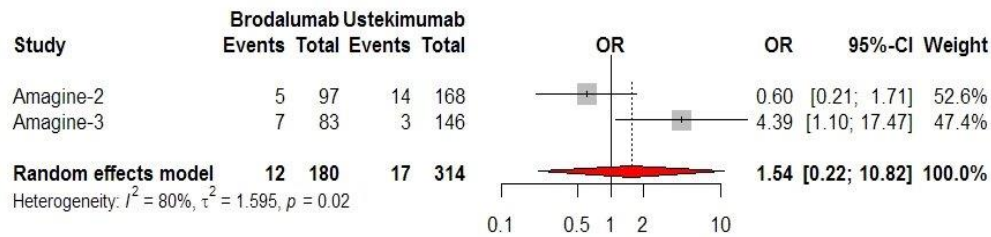


Abbildung 55: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

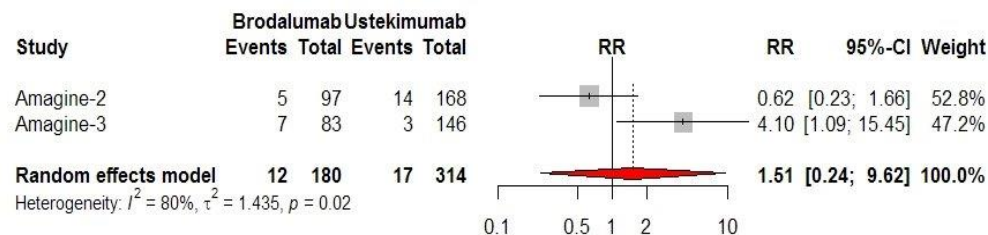


Abbildung 56: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zeigte sich in Population A2 in den Analysen nach 52 Wochen kein signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 1,51 (95 % KI [0,24; 9,62]). Es ergaben sich allerdings Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien für beide Effektmaße ($I^2=80\%$, $p=0,02$) (Abbildung 55 und Abbildung 56), so dass die Meta-Analyse nur eingeschränkt zur Interpretation herangezogen werden kann. Während sich in der Studie AMAGINE-2 mit einem RR von 0,62 (95 % KI [0,23; 1,66]) kein Unterschied in Bezug auf SUE zwischen Brodalumab und Ustekinumab feststellen ließ, zeigte sich in Studie AMAGINE-3 eine signifikant höhere Rate von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 4,10 (95 % KI [1,09; 15,45]) (Tabelle 4-40). Dabei waren die beobachteten Ereignisse in beiden Behandlungsrmen im Allgemeinen typisch für die zugrundeliegende Erkrankung und es zeigte sich kein Muster für bestimmte Ereignisse.

Die Ergebnisse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in mit Deutschland vergleichbaren westlichen

Industrielländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

4.3.1.3.1.6.3 Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE

Studie	Operationalisierung
AMAGINE-2	Anteil der Studienteilnehmer, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studienmedikation bis Woche 52 abgesetzt haben. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 52 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-3	Anteil der Studienteilnehmer, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studienmedikation bis Woche 52 abgesetzt haben. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 52 Wochen nach Start der Therapie.

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AMAGINE-2-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde 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 sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

AMAGINE-3-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde 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 sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Population A1

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	4/71 (5,6)	2/121 (1,7)	3,55 [0,63;19,91]	3,41 [0,64;18,14]	0,04 [-0,02;0,10]	0,1071
AMAGINE-3	1/88 (1,1)	1/155 (0,6)	1,77 [0,11;28,65]	1,76 [0,11;27,81]	0,00 [-0,02;0,03]	0,6985
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGI- NE-3)	5/159 (3,1)	3/276 (1,1)	2,95 [0,70;12,53]	2,89 [0,70;11,95]	0,02 [-0,01;0,05]	0,1115 ^a
KI: Konfidenzintervall;n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata a: Modell enthält den Faktor Studie als festen Effekt						

Für Population A1 (Patienten, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind) wird der Vergleich Brodalumab vs. Ustekinumab in den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 supportiv dargestellt.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE nach 52 Wochen zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 2,89 (95 % KI [0,70; 11,95]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. In den Einzelstudien war der Effekt ebenfalls nicht signifikant (Tabelle 4-43).

Population A2

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	3/97 (3,1)	6/168 (3,6)	0,86 [0,21;3,53]	0,87 [0,22;3,38]	-0,00 [-0,05;0,04]	0,7501
AMAGINE-3	2/83 (2,4)	1/146 (0,7)	3,58 [0,32;40,09]	3,52 [0,32;38,21]	0,02 [-0,02;0,05]	0,3081
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGI- NE-3)	5/180 (2,8)	7/314 (2,2)	1,25 [0,39;4,01]	1,25 [0,40;3,87]	0,01 [-0,02;0,03]	0,7951 ^a
KI: Konfidenzintervall;n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata						
a: Modell enthält den Faktor Studie als festen Effekt						

In Population A2 zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied für Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE nach 52 Wochen zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 1,25 (95 % KI [0,40; 3,87]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. In den Einzelstudien war der Effekt ebenfalls nicht signifikant (Tabelle 4-44).

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

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

Zusätzlich zur Meta-Analyse mit festen Effekten wurde eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten auf Basis der aggregierten Ergebnisse der Einzelstudien berechnet. Die Forestplots sind im Folgenden für die Effektmaße OR und RR dargestellt.

Population A1

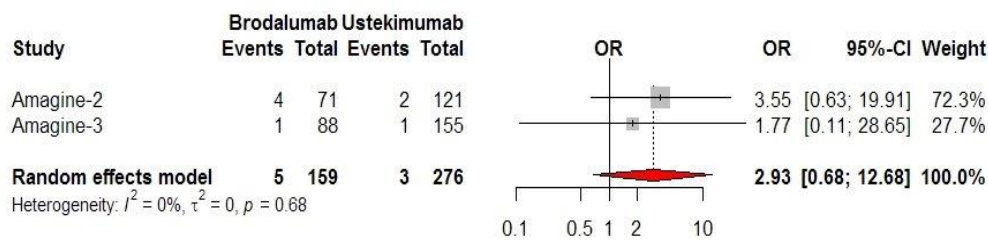


Abbildung 57: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

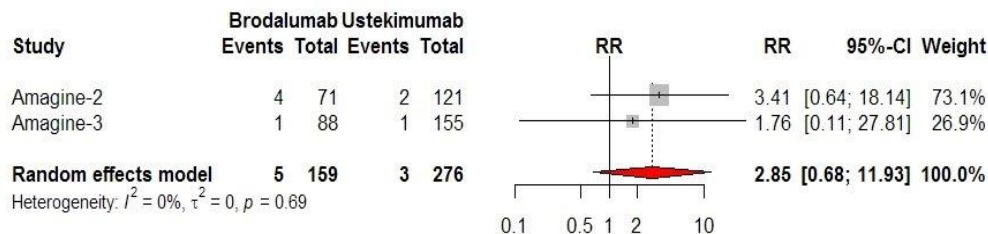


Abbildung 58: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zeigte sich für die supportiv dargestellten Ergebnisse der Population A1 in den Analysen nach 52 Wochen kein signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 2,85 (95 % KI [0,68; 11,93]). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien für beide Effektmaße ($I^2=0\%$, $p \geq 0,68$) (Abbildung 57 und Abbildung 58). Damit kann die Meta-Analyse zur

Interpretation herangezogen werden. Die Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten entsprechen denen der Meta-Analyse mit fixen Effekten (Tabelle 4-43).

Population A2

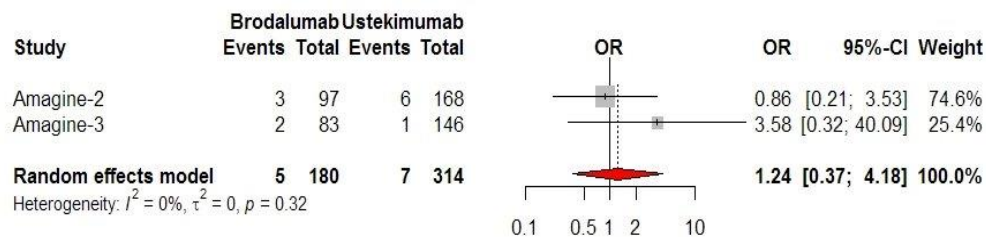


Abbildung 59: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

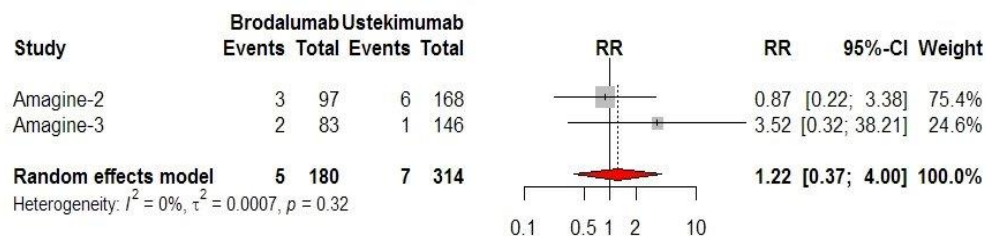


Abbildung 60: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zeigte sich in Population A2 in den Analysen nach 52 Wochen kein signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 1,22 (95 % KI [0,37; 4,00]). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien für beide Effektmaße ($I^2=0\%$, $p=0,32$) (Abbildung 59 und Abbildung 60). Damit kann die Meta-Analyse zur Interpretation herangezogen werden. Die Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten entsprechen denen der Meta-Analyse mit fixen Effekten (Tabelle 4-44).

Die Ergebnisse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

4.3.1.3.1.6.4 Studienabbruch aufgrund von UE – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Studienabbruch aufgrund von UE

Studie	Operationalisierung
AMAGINE-2	Anteil der Studienteilnehmer, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studienteilnahme bis Woche 52 abgebrochen haben Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 52 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-3	Anteil der Studienteilnehmer, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studienteilnahme bis Woche 52 abgebrochen haben Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 52 Wochen nach Start der Therapie.

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch aufgrund von UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AMAGINE-2-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde 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 sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

AMAGINE-3-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde 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 sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Population A1

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
Studienabbruch aufgrund von UE, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	3/71 (4,2)	0/121 (0,0)	12,42 [0,63;243,90] ^b	11,86 [0,62;226,4] ^b	0,04 [-0,01;0,10] ^b	^b
AMAGINE-3	1/88 (1,1)	1/155 (0,6)	1,77 [0,11;28,65]	1,76 [0,11;27,81]	0,00 [-0,02;0,03]	0,6985
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGI- NE-3)	4/159 (2,5)	1/276 (0,4)	7,10 [0,79;64,06]	6,94 [0,78;61,58]	0,02 [-0,00;0,05]	0,0231 ^a
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata a: Modell enthält den Faktor Studie als festen Effekt						

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
b: 0 oder 100 % in einer Gruppe, +0,5-Regel für OR, RR und RD, kein p-Wert berechnet						

Für Population A1 (Patienten, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind) wird der Vergleich Brodalumab vs. Ustekinumab in den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 supportiv dargestellt.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für Studienabbruch aufgrund von UE nach 52 Wochen zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 6,94 (95 % KI [0,78; 61,58]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. In den Einzelstudien war der Effekt ebenfalls nicht signifikant (Tabelle 4-47).

Population A2

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
Studienabbruch aufgrund von UE, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	2/97 (2,1)	1/168 (0,6)	3,52 [0,31;39,29]	3,46 [0,32;37,71]	0,01 [-0,02;0,05]	0,2805
AMAGINE-3	2/83 (2,4)	1/146 (0,7)	3,58 [0,32;40,09]	3,52 [0,32;38,21]	0,02 [-0,02;0,05]	0,2735
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGI- NE-3)	4/180 (2,2)	2/314 (0,6)	3,55 [0,64;19,55]	3,49 [0,65;18,86]	0,02 [-0,01;0,04]	0,1284 ^a
KI: Konfidenzintervall;n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata						
a: Modell enthält den Faktor Studie als festen Effekt						

In Population A2 zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied für Studienabbruch aufgrund von UE nach 52 Wochen zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 3,49 (95 % KI [0,65; 18,86]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. In den Einzelstudien war der Effekt gleichgerichtet und ebenfalls nicht signifikant (Tabelle 4-48).

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusätzlich zur Meta-Analyse mit festen Effekten wurde eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten auf Basis der aggregierten Ergebnisse der Einzelstudien berechnet. Die Forestplots sind im Folgenden für die Effektmaße OR und RR dargestellt.

Population A1

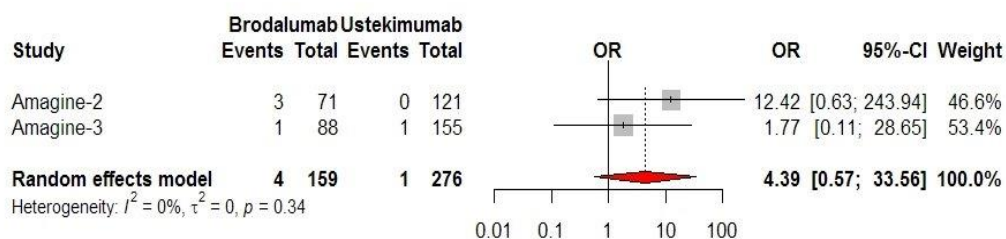


Abbildung 61: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

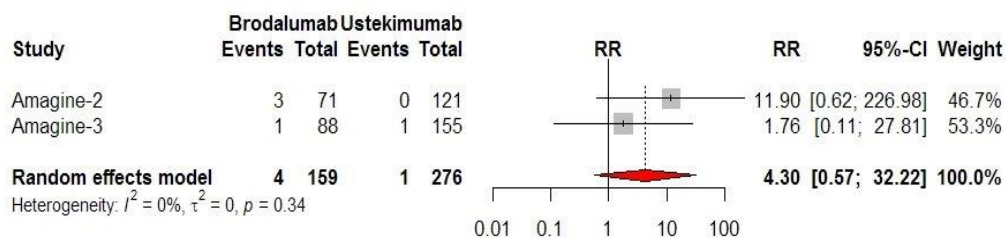


Abbildung 62: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zeigte sich für die supportiv dargestellten Ergebnisse der Population A1 in den Analysen nach 52 Wochen kein signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 4,30 (95 % KI [0,57; 32,22]). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien für beide Effektmaße

($I^2=0\%$, $p=0,34$) (Abbildung 61 und Abbildung 62). Damit kann die Meta-Analyse zur Interpretation herangezogen werden. Die Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten entsprechen denen der Meta-Analyse mit fixen Effekten (Tabelle 4-47).

Population A2

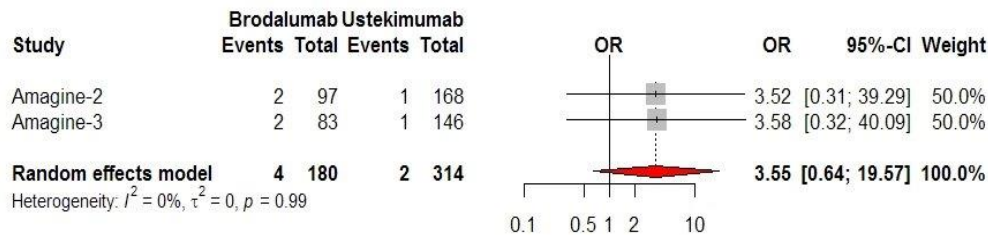


Abbildung 63: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

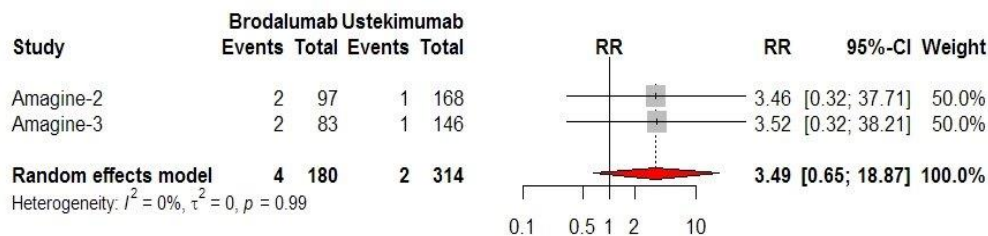


Abbildung 64: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zeigte sich in Population A2 in den Analysen nach 52 Wochen kein signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 3,49 (95 % KI [0,65; 18,87]). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien für beide Effektmaße ($I^2=0\%$, $p=0,99$) (Abbildung 63 und Abbildung 64). Damit kann die Meta-Analyse zur Interpretation herangezogen werden. Die Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten entsprechen denen der Meta-Analyse mit fixen Effekten (Tabelle 4-48).

Die Ergebnisse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

4.3.1.3.1.6.5 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Studie	Operationalisierung
AMAGINE-2	Rate an unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse, die im Rahmen aller unerwünschten Ereignisse berichtet wurden. UE wurden im gesamten Behandlungszeitraum nach Studienphase erhoben. Die Analyse beruht auf den Ereignissen bis Woche 52. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 52 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-3	Rate an unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse, die im Rahmen aller unerwünschten Ereignisse berichtet wurden. UE wurden im gesamten Behandlungszeitraum nach Studienphase erhoben. Die Analyse beruht auf den Ereignissen bis Woche 52. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 52 Wochen nach Start der Therapie.

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AMAGINE-2-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde 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 sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

AMAGINE-3-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde 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 sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Population A1

Tabelle 4-51: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
Morbus Crohn, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	0/71 (0,0)	0/121 (0,0)	c	c	c	c
AMAGINE-3	0/88 (0,0)	0/155 (0,0)	c	c	c	c
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	0/159 (0,0)	0/276 (0,0)	c	c	c	c
Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ), Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	1/71 (1,4)	9/121 (7,4)	0,18 [0,02;1,43]	0,19 [0,02;1,46]	-0,06 [-0,11;-0,01]	0,0781
AMAGINE-3	1/88 (1,1)	1/155 (0,6)	1,77 [0,11;28,65]	1,76 [0,11;27,81]	0,00 [-0,02;0,03]	0,7216
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	2/159 (1,3)	10/276 (3,6)	0,34 [0,07;1,57]	0,35 [0,08;1,56]	-0,02 [-0,05;0,00]	0,1691 ^a
Hypersensibilität (SMQ), Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	1/71 (1,4)	5/121 (4,1)	0,33 [0,04;2,90]	0,34 [0,04;2,86]	-0,03 [-0,07;0,02]	0,3248
AMAGINE-3	3/88 (3,4)	1/155 (0,6)	5,44 [0,56;53,07]	5,28 [0,56;50,03]	0,03 [-0,01;0,07]	0,0856
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	4/159 (2,5)	6/276 (2,2)	1,16 [0,32;4,18]	1,16 [0,33;4,04]	0,00 [-0,03;0,03]	0,8087 ^a
Reaktion an der Injektionsstelle, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	0/71 (0,0)	3/121 (2,5)	0,24 [0,01;4,65] ^b	0,24 [0,01;4,62] ^b	-0,02 ^b [-0,06;0,01]	^b
AMAGINE-3	2/88 (2,3)	6/155 (3,9)	0,58 [0,11;2,92]	0,59 [0,12;2,85]	-0,02 [-0,06;0,03]	0,5729
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	2/159 (1,3)	9/276 (3,3)	0,38 [0,08;1,77]	0,39 [0,08;1,76]	-0,02 [-0,05;0,01]	0,1903 ^a
Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen (SMQ), Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	1/71 (1,4)	0/121 (0,0)	5,17 [0,21;128,6] ^b	5,08 [0,21;123,1] ^b	0,02 [-0,02;0,05] ^b	^b

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
AMAGINE-3	0/88 (0,0)	0/155 (0,0)	c	c	c	c
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	1/159 (0,6)	0/276 (0,0)	5,23 [0,21;129,2] ^b	5,19 [0,21;126,7] ^b	0,01 [-0,01;0,02] ^b	b
Ischämische Herzkrankheit (SMQ), Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	0/71 (0,0)	1/121 (0,8)	0,56 [0,02;13,98] ^b	0,56 [0,02;13,68] ^b	-0,01 [-0,03;0,02] ^b	b
AMAGINE-3	0/88 (0,0)	0/155 (0,0)	c	c	c	c
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	0/159 (0,0)	1/276 (0,4)	0,58 [0,02;14,22] ^b	0,58 [0,02;14,08] ^b	-0,00 [-0,01;0,01] ^b	b
Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	10/71 (14,1)	21/121 (17,4)	0,78 [0,34;1,77]	0,81 [0,41;1,62]	-0,03 [-0,14;0,07]	0,7555
AMAGINE-3	18/88 (20,5)	20/155 (12,9)	1,74 [0,86;3,49]	1,59 [0,89;2,83]	0,08 [-0,02;0,17]	0,0684
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	28/159 (17,6)	41/276 (14,9)	1,23 [0,72;2,07]	1,19 [0,76;1,84]	0,03 [-0,05;0,10]	0,3758 ^a
Neutropenie, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	2/71 (2,8)	4/121 (3,3)	0,85 [0,15;4,75]	0,85 [0,16;4,54]	-0,00 [-0,05;0,05]	0,9147
AMAGINE-3	1/88 (1,1)	2/155 (1,3)	0,88 [0,08;9,84]	0,88 [0,08;9,57]	-0,00 [-0,03;0,03]	0,8216
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	3/159 (1,9)	6/276 (2,2)	0,87 [0,21;3,51]	0,87 [0,22;3,42]	-0,00 [-0,03;0,02]	0,8267 ^a
Candidose des Oropharynx, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	6/71 (8,5)	3/121 (2,5)	3,63 [0,88;15,00]	3,41 [0,88;13,21]	0,06 [-0,01;0,13]	0,0875
AMAGINE-3	8/88 (9,1)	5/155 (3,2)	3,00 [0,95;9,47]	2,82 [0,95;8,35]	0,06 [-0,01;0,12]	0,0639
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	14/159 (8,8)	8/276 (2,9)	3,23 [1,33;7,89]	3,04 [1,30;7,08]	0,06 [0,01;0,11]	0,0074 ^a

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
Psychiatrische Erkrankungen (SOC), Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	2/71 (2,8)	10/121 (8,3)	0,32 [0,07;1,51]	0,34 [0,08;1,51]	-0,05 [-0,12;0,01]	0,1459
AMAGINE-3	4/88 (4,5)	4/155 (2,6)	1,80 [0,44;7,37]	1,76 [0,45;6,87]	0,02 [-0,03;0,07]	0,4336
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	6/159 (3,8)	14/276 (5,1)	0,73 [0,28;1,95]	0,74 [0,29;1,90]	-0,01 [-0,05;0,03]	0,6034 ^a
Schwerwiegende Infektion (SOC), Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	1/71 (1,4)	2/121 (1,7)	0,85 [0,08;9,55]	0,85 [0,08;9,23]	-0,00 [-0,04;0,03]	0,9422
AMAGINE-3	3/88 (3,4)	2/155 (1,3)	2,70 [0,44;16,48]	2,64 [0,45;15,51]	0,02 [-0,02;0,06]	0,266
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	4/159 (2,5)	4/276 (1,4)	1,75 [0,43;7,12]	1,74 [0,44;6,85]	0,01 [-0,02;0,04]	0,432 ^a
Suizid/Selbstverletzendes Verhalten (SMQ), Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	1/71 (1,4)	0/121 (0,0)	5,17 ^b [0,21;128,6]	5,08 ^b [0,21;123,1]	0,02 ^b [-0,02;0,05]	^b
AMAGINE-3	0/88 (0,0)	0/155 (0,0)	^c	^c	^c	^c
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	1/159 (0,6)	0/276 (0,0)	5,23 ^b [0,21;129,2]	5,19 ^b [0,21;126,7]	0,01 ^b [-0,01;0,02]	^b
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Queries); SOC: Systemorganklasse p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata						
a: Modell enthält den Faktor Studie als festen Effekt b: 0 oder 100 % in einer Gruppe, +0,5-Regel für OR, RR und RD, kein p-Wert berechnet c: 0 oder 100 % in beiden Gruppen, keine Effektmaße berechnet						

Für Population A1 (Patienten, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind) wird der Vergleich Brodalumab vs. Ustekinumab in den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 supportiv dargestellt.

Morbus Crohn

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab, da in keiner der Studien Ereignisse auftraten. Auf die Berechnung von Effektschätzern wurde verzichtet.

Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 0,35 (95 % KI [0,08; 1,56]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Hypersensibilität (SMQ)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 1,16 (95 % KI [0,33; 4,04]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Reaktion an der Injektionsstelle

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 0,39 (95 % KI [0,08; 1,76]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen (SMQ)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 5,19 (95 % KI [0,21; 126,70]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Ischämische Herzkrankheit (SMQ)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 0,58 (95 % KI [0,02; 14,08]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 1,19 (95 % KI [0,76; 1,84]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Neutropenie

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 0,87 (95 % KI [0,22; 3,42]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Candidose des Oropharynx

Die Ereignisraten zeigten ein signifikanter Nachteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 3,04 (95 % KI [1,30; 7,08]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Die Effekte in den Einzelstudien waren gleichgerichtet, jedoch nicht signifikant.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 0,74 (95 % KI [0,29; 1,90]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Schwerwiegende Infektion (SOC)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 1,74 (95 % KI [0,44; 6,85]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Suizid/Selbstverletzendes Verhalten (SMQ)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 5,19 (95 % KI [0,21; 126,70]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Population A2

Tabelle 4-52: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
Morbus Crohn, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	1/97 (1,0)	0/168 (0,0)	5,24 [0,21;129,8] ^b	5,17 [0,21;125,8] ^b	0,01 [-0,01;0,04] ^b	^b
AMAGINE-3	0/83 (0,0)	0/146 (0,0)	^c	^c	^c	^c
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	1/180 (0,6)	0/314 (0,0)	5,26 [0,21;129,7] ^b	5,22 [0,21;127,5] ^b	0,01 [-0,01;0,02] ^b	^b
Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ), Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	1/97 (1,0)	7/168 (4,2)	0,24 [0,03;1,98]	0,25 [0,03;1,98]	-0,03 [-0,07;0,00]	0,1545
AMAGINE-3	1/83 (1,2)	2/146 (1,4)	0,88 [0,08;9,83]	0,88 [0,08;9,55]	-0,00 [-0,03;0,03]	0,9534
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	2/180 (1,1)	9/314 (2,9)	0,38 [0,08;1,78]	0,39 [0,08;1,77]	-0,02 [-0,04;0,01]	0,1818 ^a
Hypersensibilität (SMQ), Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	6/97 (6,2)	1/168 (0,6)	11,01 [1,31;92,87]	10,39 [1,27;85,05]	0,06 [0,01;0,11]	0,0093

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
AMAGINE-3	4/83 (4,8)	2/146 (1,4)	3,65 [0,65;20,35]	3,52 [0,66;18,80]	0,03 [-0,02;0,08]	0,1025
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	10/180 (5,6)	3/314 (1,0)	6,10 [1,66;22,46]	5,81 [1,62;20,85]	0,05 [0,01;0,08]	0,0024 ^a
Reaktion an der Injektionsstelle, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	2/97 (2,1)	4/168 (2,4)	0,86 [0,16;4,80]	0,87 [0,16;4,64]	-0,00 [-0,04;0,03]	0,8425
AMAGINE-3	0/83 (0,0)	8/146 (5,5)	0,10 [0,01;1,71] ^b	0,10 [0,01;1,76] ^b	-0,05 [-0,09;-0,01] ^b	^b
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	2/180 (1,1)	12/314 (3,8)	0,28 [0,06;1,28]	0,29 [0,07;1,28]	-0,03 [-0,05;-0,00]	0,0548 ^a
Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen (SMQ), Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	0/97 (0,0)	1/168 (0,6)	0,57 [0,02;14,19] ^b	0,57 [0,02;13,97] ^b	-0,00 [-0,02;0,02] ^b	^b
AMAGINE-3	0/83 (0,0)	0/146 (0,0)	^c	^c	^c	^c
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	0/180 (0,0)	1/314 (0,3)	0,58 [0,02;14,29] ^b	0,58 [0,02;14,17] ^b	-0,00 [-0,01;0,01] ^b	^b
Ischämische Herzkrankheit (SMQ), Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	2/97 (2,1)	3/168 (1,8)	1,16 [0,19;7,05]	1,15 [0,20;6,79]	0,00 [-0,03;0,04]	0,7645
AMAGINE-3	1/83 (1,2)	0/146 (0,0)	5,33 [0,21;132,3] ^b	5,25 [0,22;127,4] ^b	0,01 [-0,02;0,04] ^b	^b
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	3/180 (1,7)	3/314 (1,0)	1,76 [0,35;8,80]	1,74 [0,36;8,55]	0,01 [-0,01;0,03]	0,4522 ^a
Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	18/97 (18,6)	27/168 (16,1)	1,19 [0,62;2,30]	1,15 [0,67;1,98]	0,02 [-0,07;0,12]	0,6264
AMAGINE-3	11/83 (13,3)	16/146 (11,0)	1,24 [0,55;2,82]	1,21 [0,59;2,48]	0,02 [-0,07;0,11]	0,5958
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	29/180 (16,1)	43/314 (13,7)	1,21 [0,73;2,02]	1,18 [0,76;1,82]	0,02 [-0,04;0,09]	0,4665 ^a

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
Neutropenie, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	0/97 (0,0)	0/168 (0,0)	c	c	c	c
AMAGINE-3	3/83 (3,6)	1/146 (0,7)	5,44 [0,56;53,14]	5,28 [0,56;49,92]	0,03 [-0,01;0,07]	0,1152
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	3/180 (1,7)	1/314 (0,3)	5,31 [0,55;51,38]	5,23 [0,55;49,94]	0,01 [-0,01;0,03]	0,1152 ^a
Candidose des Oropharynx, Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	7/97 (7,2)	5/168 (3,0)	2,54 [0,78;8,22]	2,42 [0,79;7,43]	0,04 [-0,02;0,10]	0,1305
AMAGINE-3	9/83 (10,8)	7/146 (4,8)	2,42 [0,86;6,75]	2,26 [0,87;5,85]	0,06 [-0,01;0,14]	0,063
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	16/180 (8,9)	12/314 (3,8)	2,46 [1,13;5,31]	2,33 [1,13;4,81]	0,05 [0,00;0,10]	0,0229 ^a
Psychiatrische Erkrankungen (SOC), Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	9/97 (9,3)	14/168 (8,3)	1,13 [0,47;2,71]	1,11 [0,50; 2,48]	0,01 [-0,06;0,08]	0,7255
AMAGINE-3	4/83 (4,8)	5/146 (3,4)	1,43 [0,37;5,47]	1,41 [0,39; 5,10]	0,01 [-0,04;0,07]	0,4936
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	13/180 (7,2)	19/314 (6,1)	1,21 [0,58;2,51]	1,19 [0,60; 2,36]	0,01 [-0,03;0,06]	0,5645 ^a
Schwerwiegende Infektion (SOC), Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	1/97 (1,0)	0/168 (0,0)	5,24 [0,21;129,8] ^b	5,17 [0,21; 125,8] ^b	0,01 [-0,01;0,04] ^b	^b
AMAGINE-3	1/83 (1,2)	0/146 (0,0)	5,33 [0,21;132,3] ^b	5,25 [0,22; 127,4] ^b	0,01 [-0,02;0,04] ^b	^b
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	2/180 (1,1)	0/314 (0,0)	8,81 [0,42;184,5] ^b	8,70 [0,42; 180,3] ^b	0,01 [-0,01;0,03] ^b	^b
Suizid/Selbstverletzendes Verhalten (SMQ), Woche 52, ITT-Population						
AMAGINE-2	1/97 (1,0)	1/168 (0,6)	1,74 [0,11;28,13]	1,73 [0,11; 27,38]	0,00 [-0,02;0,03]	0,6814
AMAGINE-3	0/83 (0,0)	1/146 (0,7)	0,58 [0,02;14,42] ^b	0,58 [0,02; 14,16] ^b	-0,00 [-0,03;0,02] ^b	^b
Meta-Analyse (AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	1/180 (0,6)	2/314 (0,6)	0,87 [0,08;9,68]	0,87 [0,08; 9,55]	-0,00 [-0,01;0,01]	0,907 ^a

	Broda- lu- mab	Ustekinu- mab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
und AMAGINE-3)						
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Queries); SOC: Systemorganklasse p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata						
a: Modell enthält den Faktor Studie als festen Effekt b: 0 oder 100 % in einer Gruppe, +0,5-Regel für OR, RR und RD, kein p-Wert berechnet c: 0 oder 100 % in beiden Gruppen, keine Effektmaße berechnet						

Morbus Crohn

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 5,22 (95 % KI [0,21; 127,50]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 0,39 (95 % KI [0,08; 1,77]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Hypersensibilität (SMQ)

Die Ereignisraten zeigten ein signifikanter Nachteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 5,81 (95 % KI [1,62; 20,85]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Die Effekte in den Einzelstudien waren gleichgerichtet, jedoch nur in der Studie AMAGINE-2 signifikant.

Reaktion an der Injektionsstelle

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 0,29 (95 % KI [0,07; 1,28]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen (SMQ)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 0,58 (95 % KI [0,02; 14,17]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Ischämische Herzkrankheit (SMQ)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 1,74 (95 % KI [0,36; 8,55]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 1,18 (95 % KI [0,76; 1,82]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Neutropenie

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 5,23 (95 % KI [0,55; 49,94]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Candidose des Oropharynx

Die Ereignisraten zeigten ein signifikanter Nachteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 2,33 (95 % KI [1,13; 4,81]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Die Effekte in den Einzelstudien waren gleichgerichtet, jedoch nicht signifikant.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 1,19 (95 % KI [0,60; 2,36]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Schwerwiegende Infektion (SOC)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 8,70 (95 % KI [0,42; 180,30]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Suizid/Selbstverletzendes Verhalten (SMQ)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 0,87 (95 % KI [0,08; 9,55]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusätzlich zur Meta-Analyse mit festen Effekten wurde eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten auf Basis der aggregierten Ergebnisse der Einzelstudien berechnet. Die Forestplots sind im Folgenden für die Effektmaße OR und RR dargestellt.

Population A1

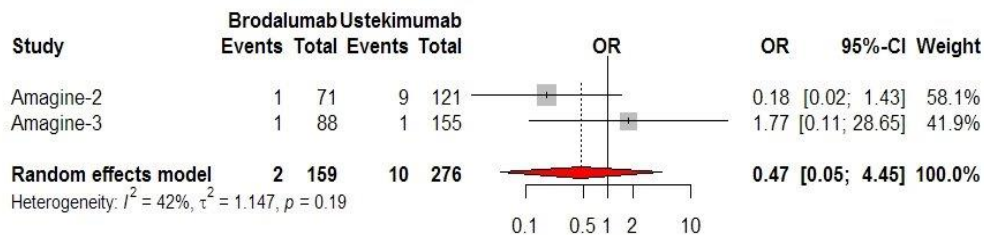


Abbildung 65: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ) während 52 Wochen aus RCT – Population A1

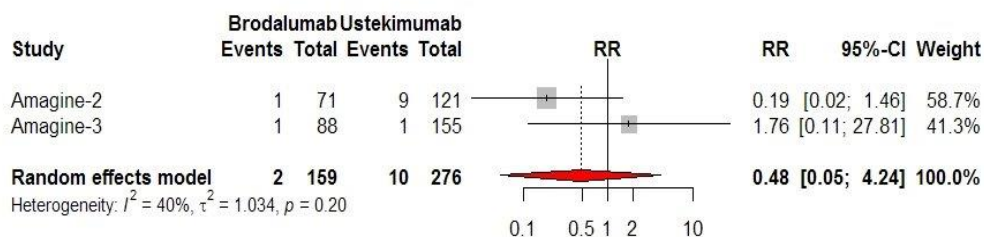


Abbildung 66: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

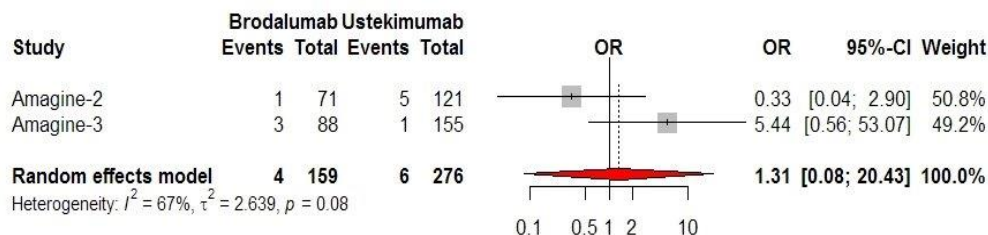


Abbildung 67: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Hypersensibilität (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

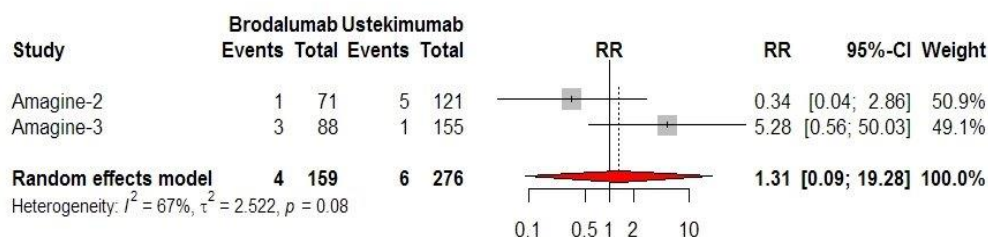


Abbildung 68: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Hypersensibilität (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

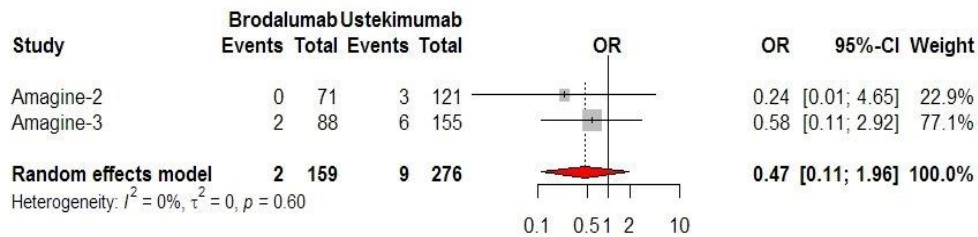


Abbildung 69: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reaktion an der Injektionsstelle während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

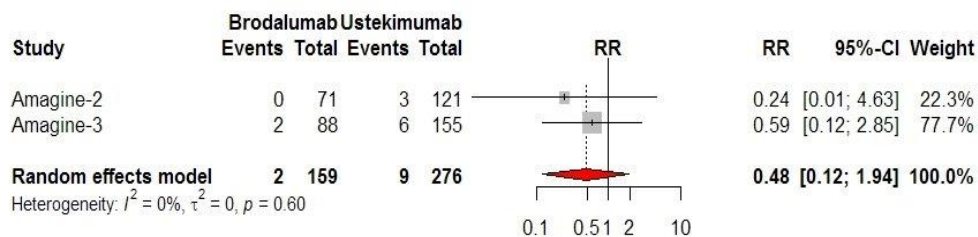


Abbildung 70: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reaktion an der Injektionsstelle während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

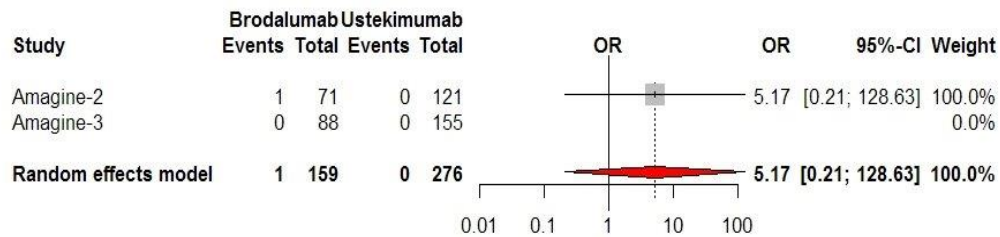


Abbildung 71: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

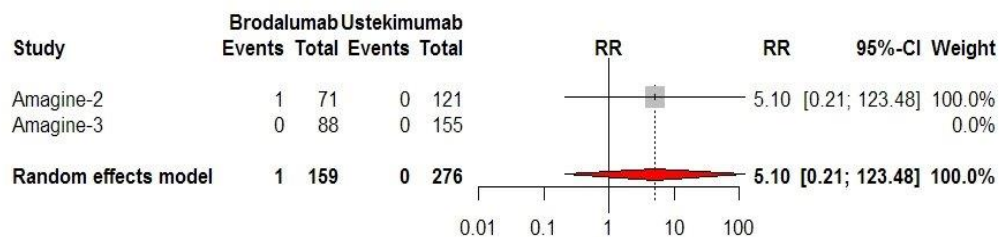


Abbildung 72: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

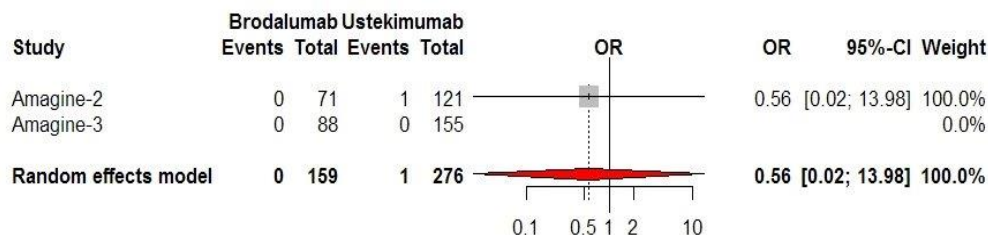


Abbildung 73: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Ischämische Herzkrankheit (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

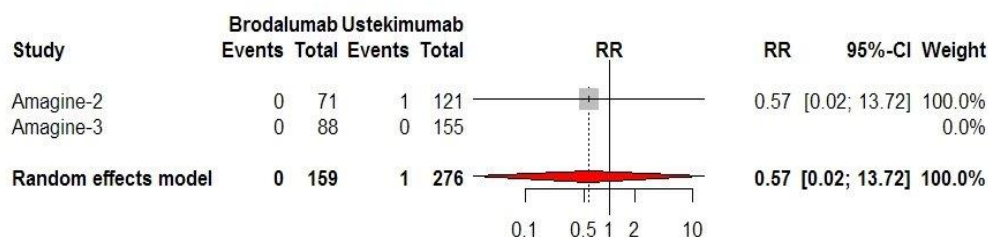


Abbildung 74: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Ischämische Herzkrankheit (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

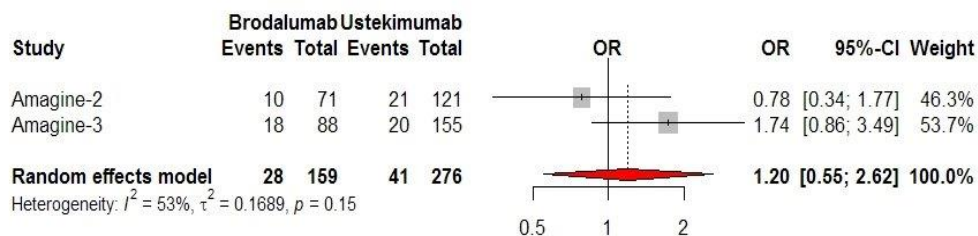


Abbildung 75: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

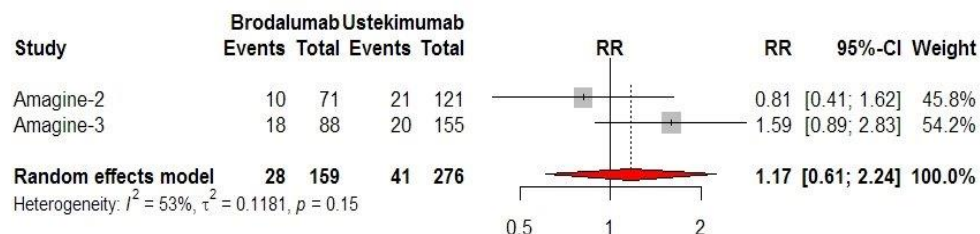


Abbildung 76: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

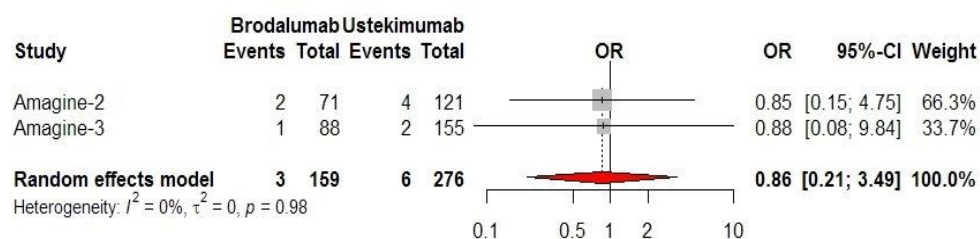


Abbildung 77: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Neutropenie während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

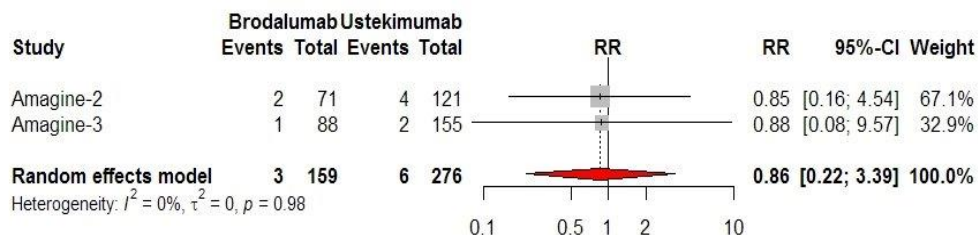


Abbildung 78: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Neutropenie während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

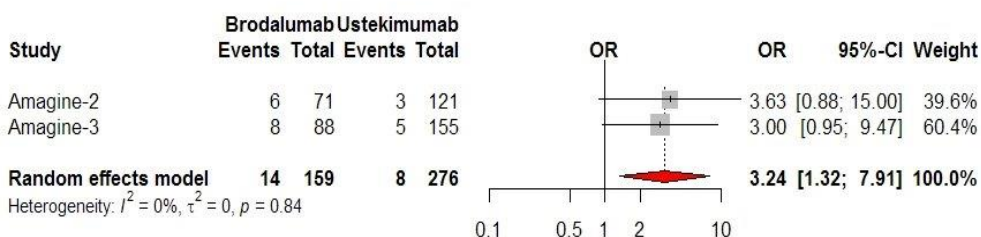


Abbildung 79: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Candidose des Oropharynx während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

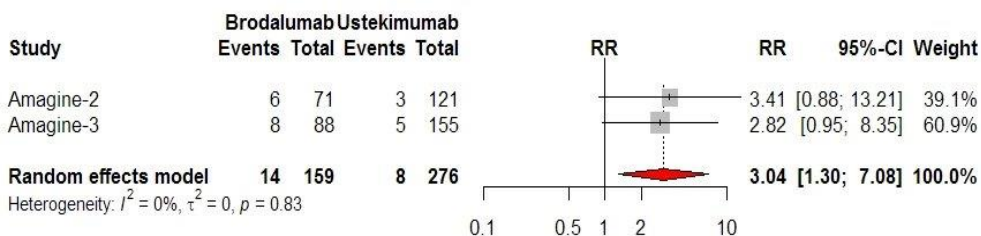


Abbildung 80: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Candidose des Oropharynx während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

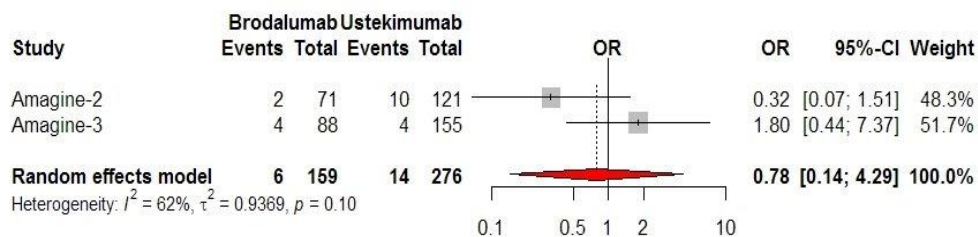


Abbildung 81: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

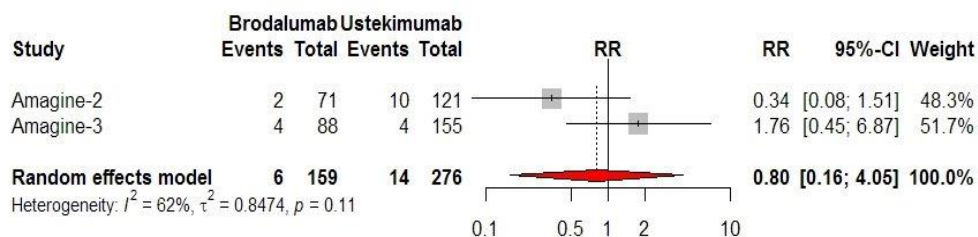


Abbildung 82: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

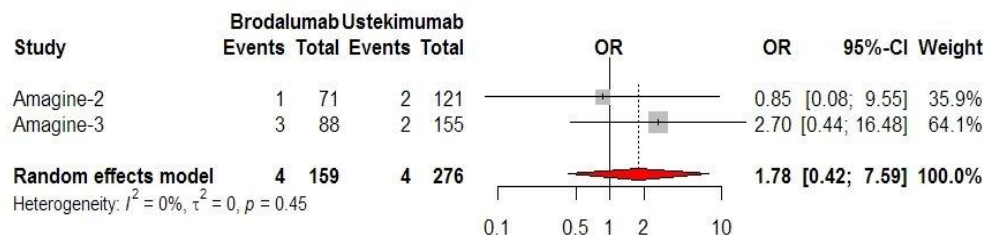


Abbildung 83: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende Infektion (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

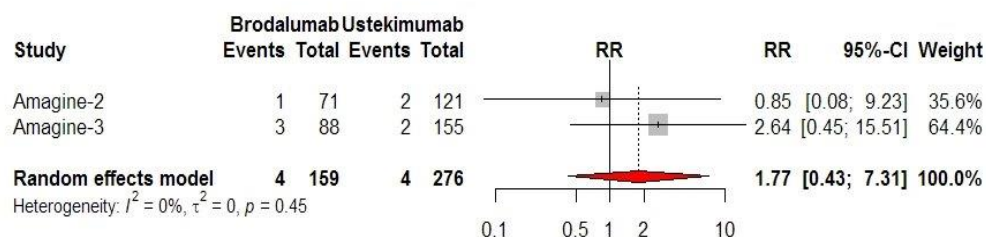


Abbildung 84: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende Infektion (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

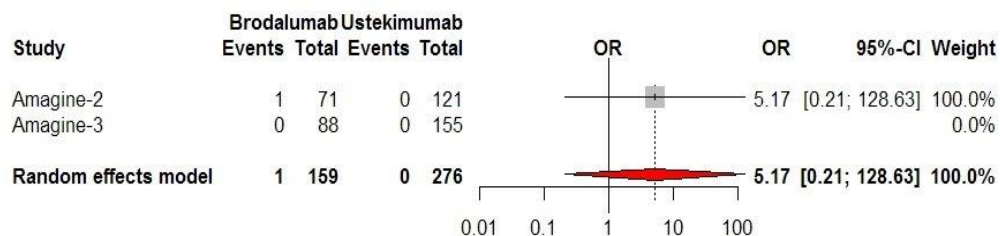


Abbildung 85: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Suizid/Selbstverletzendes Verhalten (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

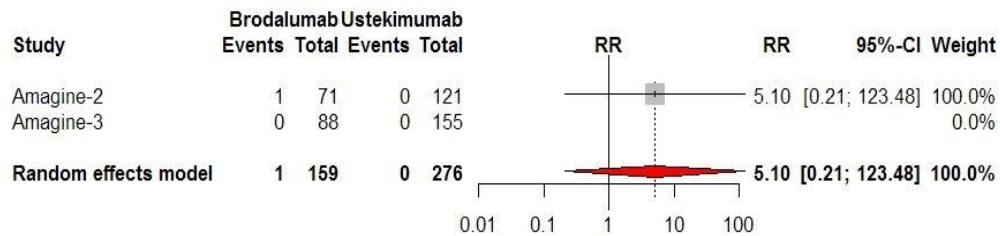


Abbildung 86: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Suizid/Selbstverletzendes Verhalten (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Morbus Crohn

Für das UE von besonderem Interesse Morbus Crohn lagen keine Ereignisse in den AMAGINE-Studien vor, so dass hier keine Meta-Analysen berechnet werden konnte.

Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 0,48 (95 % KI [0,05; 4,24]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Es wurde keine relevante Heterogenität festgestellt (OR: $I^2=42\%$, $p=0,19$; RR: $I^2=40\%$, $p=0,20$). Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das Ergebnis entspricht der Meta-Analyse mit festen Effekten.

Hypersensibilität (SMQ)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 1,31 (95 % KI [0,08; 19,28]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Es wurde keine relevante Heterogenität festgestellt ($I^2=67\%$, $p=0,08$). Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das Ergebnis entspricht der Meta-Analyse mit festen Effekten.

Reaktion an der Injektionsstelle

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 0,48 (95 % KI [0,12; 1,94]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Es wurde keine relevante Heterogenität festgestellt ($I^2=0\%$, $p=0,60$). Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das Ergebnis entspricht der Meta-Analyse mit festen Effekten.

Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen (SMQ)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 5,10 (95 % KI [0,21; 123,48]) in der Meta-Analyse mit

zufälligen Effekten. Eine Beurteilung der Heterogenität war nicht möglich, da nur ein Ereignis aufgetreten ist. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das Ergebnis entspricht der Meta-Analyse mit festen Effekten.

Ischämische Herzkrankheit (SMQ)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 0,57 (95 % KI [0,02; 13,72]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Eine Beurteilung der Heterogenität war nicht möglich, da nur ein Ereignis aufgetreten ist. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das Ergebnis entspricht der Meta-Analyse mit festen Effekten.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 1,17 (95 % KI [0,61; 2,24]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Es wurde keine relevante Heterogenität festgestellt ($I^2=53\%$, $p=0,15$). Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das Ergebnis entspricht der Meta-Analyse mit festen Effekten.

Neutropenie

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 0,86 (95 % KI [0,22; 3,39]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Es wurde keine relevante Heterogenität festgestellt ($I^2=0\%$, $p=0,98$). Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das Ergebnis entspricht der Meta-Analyse mit festen Effekten.

Candidose des Oropharynx

Die Ereignisraten zeigten einen signifikanten Nachteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 3,04 (95 % KI [1,30; 7,08]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Es wurde keine relevante Heterogenität festgestellt ($I^2=0\%$, $p\geq 0,83$). Die Effekte in den Einzelstudien waren gleichgerichtet, jedoch nicht signifikant. Das Ergebnis entspricht der Meta-Analyse mit festen Effekten.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 0,80 (95 % KI [0,16; 4,05]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Es wurde keine relevante Heterogenität festgestellt (OR: $I^2=62\%$, $p=0,10$; RR: $I^2=62\%$, $p=0,11$). Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das Ergebnis entspricht der Meta-Analyse mit festen Effekten.

Schwerwiegende Infektion (SOC)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 1,77 (95 % KI [0,43; 7,31]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Es wurde keine relevante Heterogenität festgestellt ($I^2=0\%$, $p=0,45$). Auch in den

beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das Ergebnis entspricht der Meta-Analyse mit festen Effekten.

Suizid/Selbstverletzendes Verhalten (SMQ)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 5,10 (95 % KI [0,21; 123,48]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Eine Beurteilung der Heterogenität war nicht möglich, da nur ein Ereignis aufgetreten ist. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das Ergebnis entspricht der Meta-Analyse mit festen Effekten.

Population A2

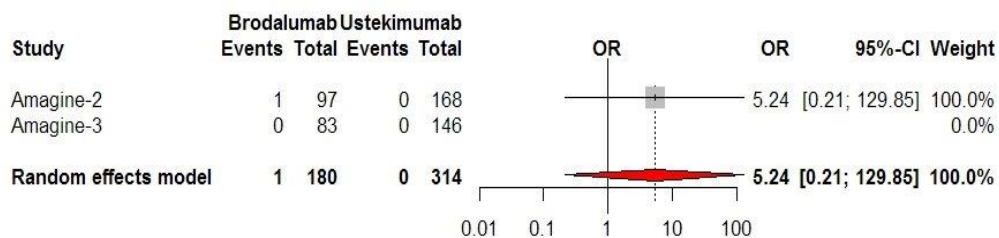


Abbildung 87: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Morbus Crohn während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

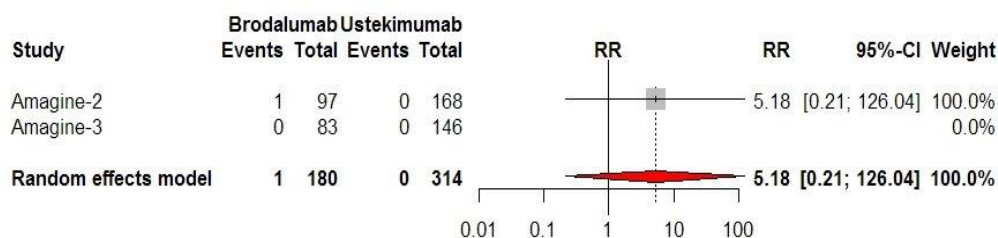


Abbildung 88: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Morbus Crohn während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

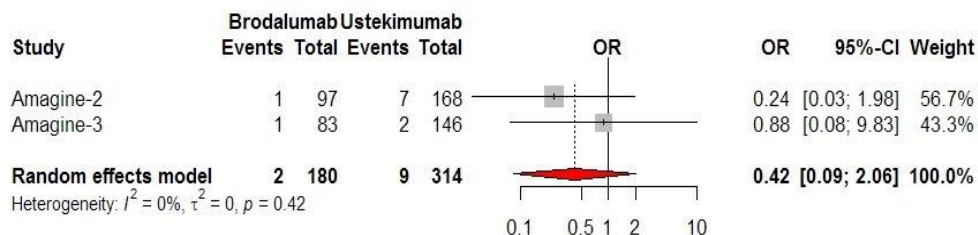


Abbildung 89: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

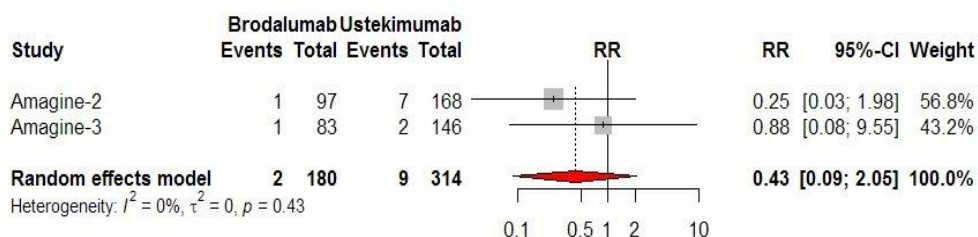


Abbildung 90: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

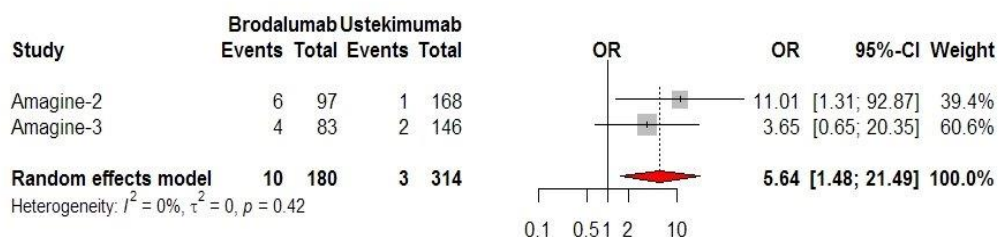


Abbildung 91: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Hypersensibilität (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

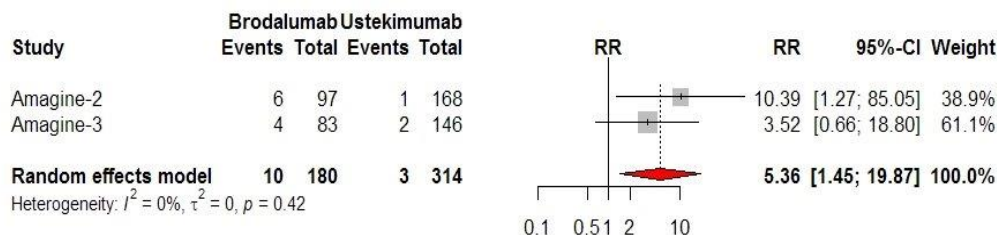


Abbildung 92: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Hypersensibilität (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

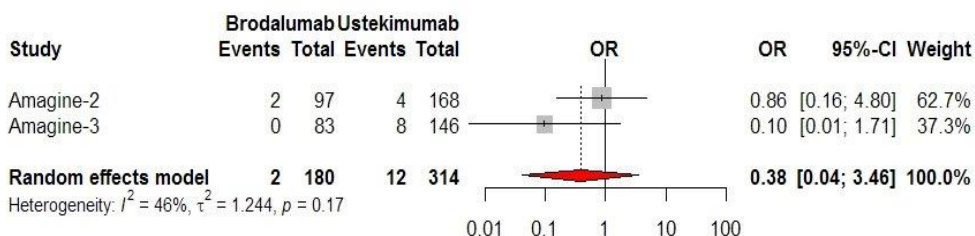


Abbildung 93: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reaktion an der Injektionsstelle während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

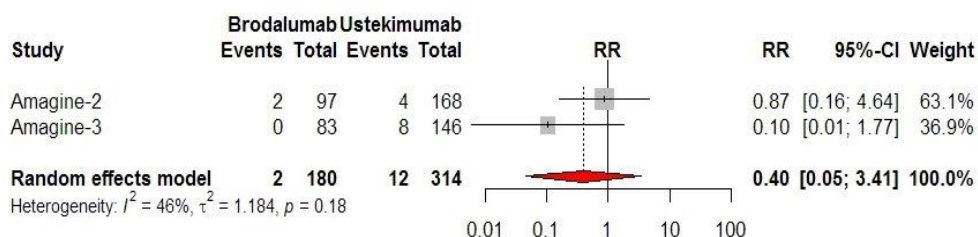


Abbildung 94: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reaktion an der Injektionsstelle während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

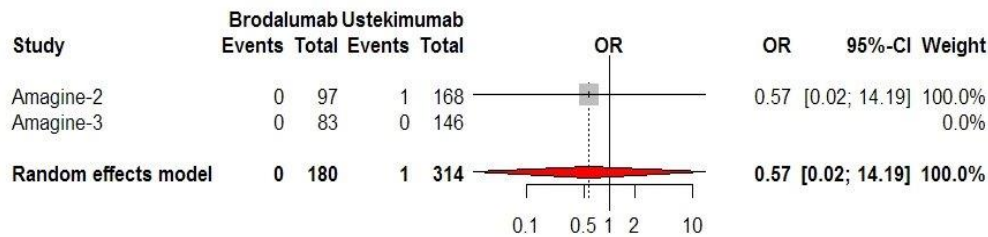


Abbildung 95: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

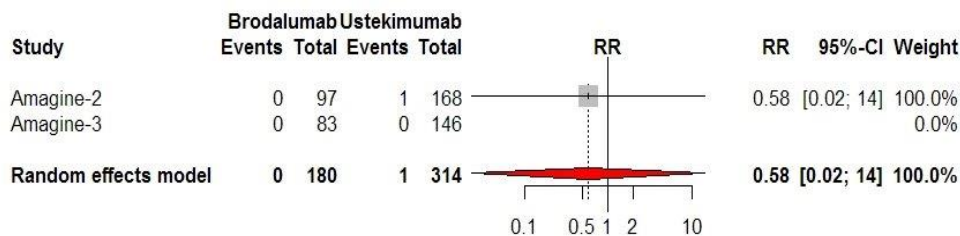


Abbildung 96: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

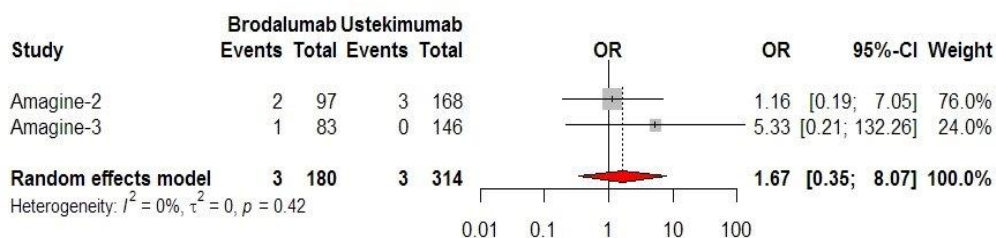


Abbildung 97: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Ischämische Herzkrankheit (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

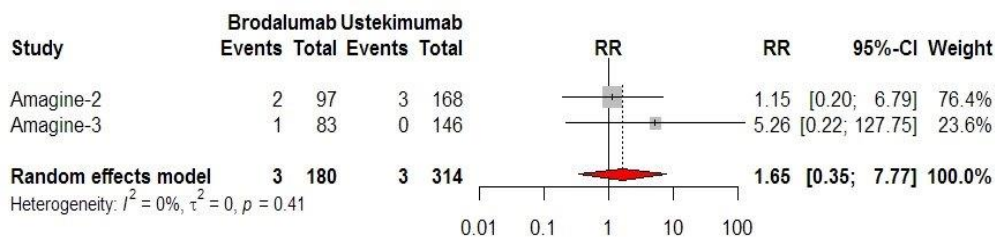


Abbildung 98: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Ischämische Herzkrankheit (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

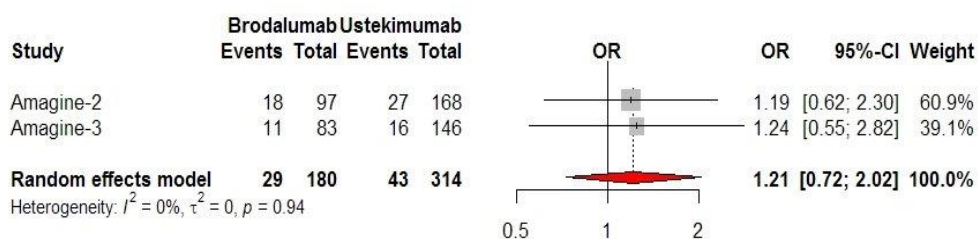


Abbildung 99: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

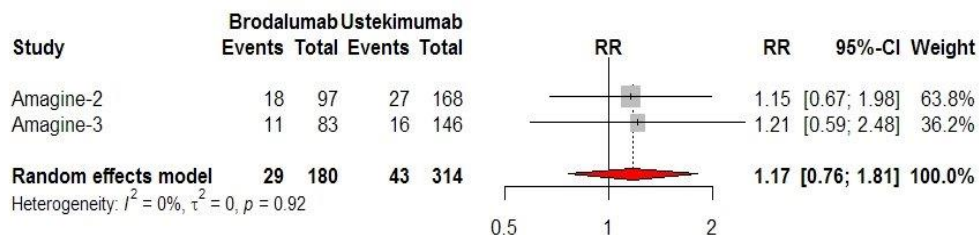


Abbildung 100: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

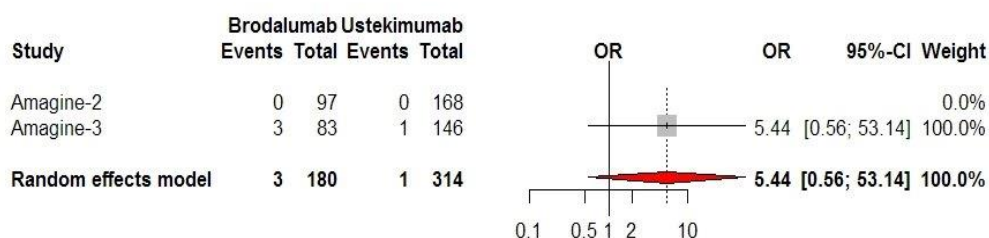


Abbildung 101: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Neutropenie während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

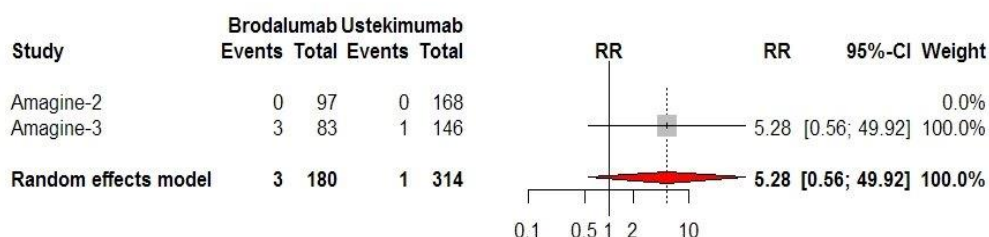


Abbildung 102: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Neutropenie während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

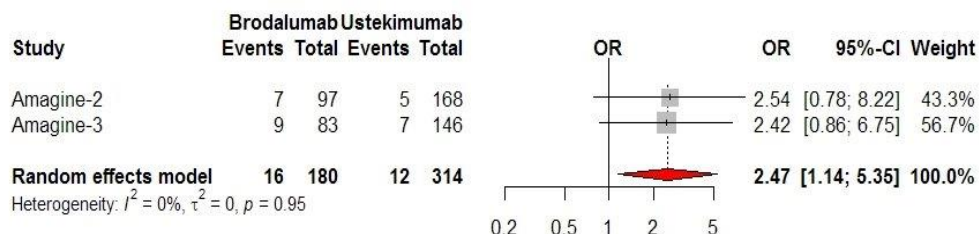


Abbildung 103: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Candidose des Oropharynx während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

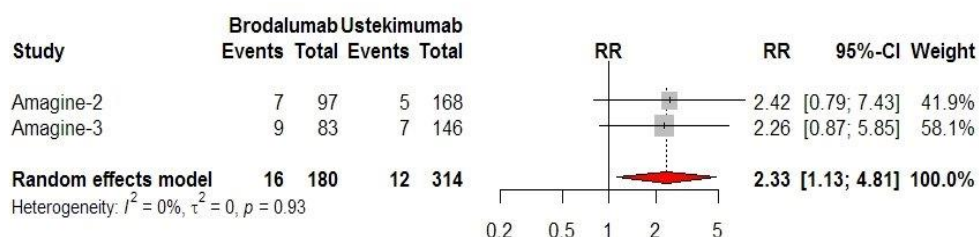


Abbildung 104: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Candidose des Oropharynx während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

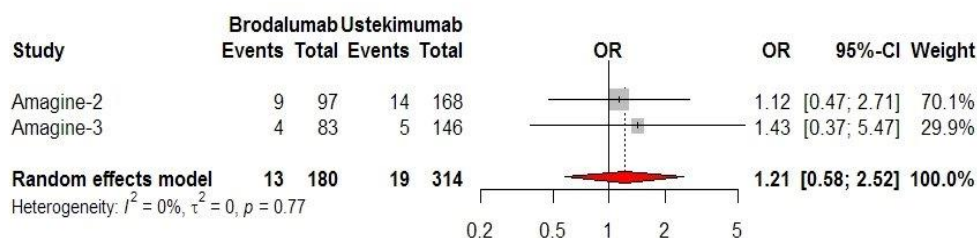


Abbildung 105: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

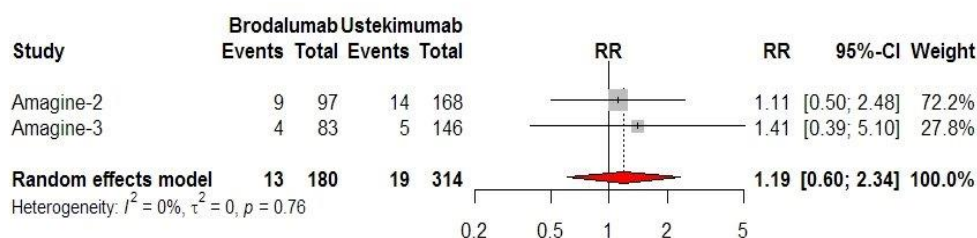


Abbildung 106: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

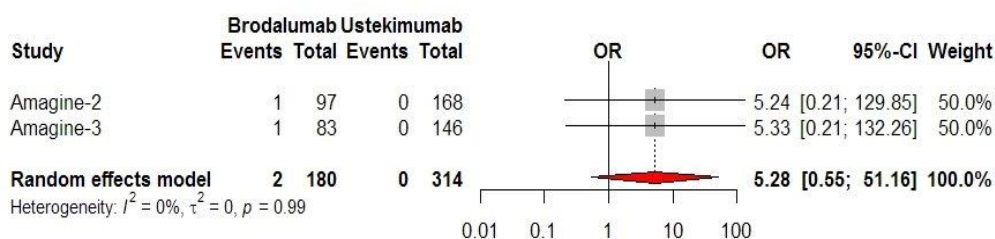


Abbildung 107: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende Infektion (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

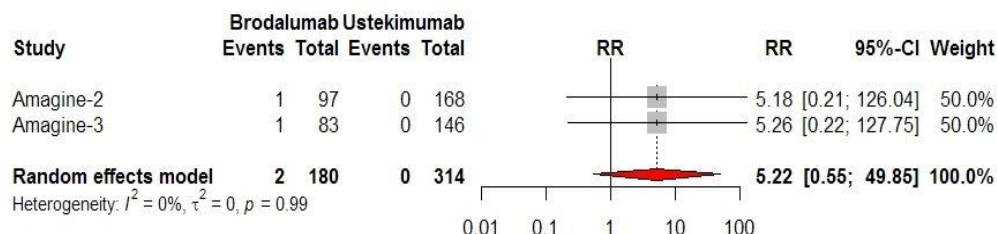


Abbildung 108: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende Infektion (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

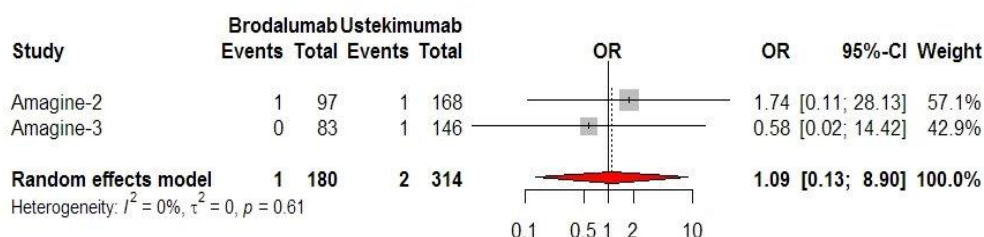


Abbildung 109: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Suizid/Selbstverletzendes Verhalten (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

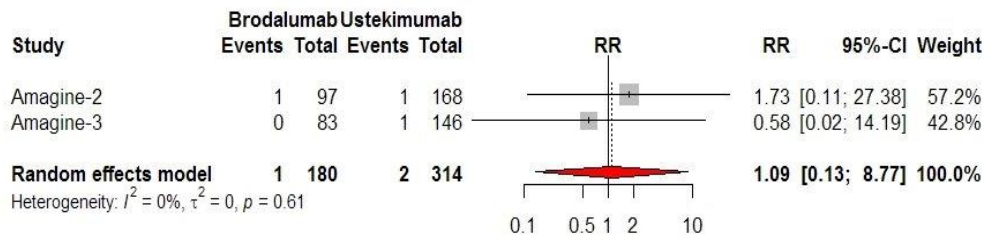


Abbildung 110: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Suizid/Selbstverletzendes Verhalten (SMQ) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Morbus Crohn

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 5,18 (95 % KI [0,21; 126,04]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Eine Beurteilung der Heterogenität war nicht möglich, da nur ein Ereignis aufgetreten ist. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das Ergebnis entspricht der Meta-Analyse mit festen Effekten.

Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 0,43 (95 % KI [0,09; 2,05]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Es wurde keine relevante Heterogenität festgestellt ($I^2=0\%$, $p \geq 0,42$). Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das Ergebnis entspricht der Meta-Analyse mit festen Effekten.

Hypersensibilität (SMQ)

Die Ereignisraten zeigten einen signifikanten Nachteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 5,36 (95 % KI [1,45; 19,87]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Es wurde keine relevante Heterogenität festgestellt ($I^2=0\%$, $p=0,42$). Der Effekt in den Einzelstudien war gleichgerichtet, jedoch nur in der Studie AMAGINE-2 signifikant. Das Ergebnis entspricht der Meta-Analyse mit festen Effekten. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass die SMQ Hypersensibilität darauf ausgelegt ist, alle Arten von Fällen zu erfassen, die möglicherweise mit Hypersensibilitäts- und allergischen Reaktionen zusammenhängen. Häufig dient der Begriff „Hypersensibilität“ sehr allgemein zur Beschreibung einer großen Anzahl von Zuständen, die sich auf eine übertriebene Reaktion des Körpers auf einen Fremdstoff beziehen (MedDRA 2017). Es gibt daneben eine Reihe weiterer SMQs, die für allergische Zustände bestehen (z. B. SMQ Anaphylaktische Reaktion, SMQ Angioödem). Viele der in die SMQ Hypersensibilität einbezogenen Begriffe erlauben keine Unterscheidung zwischen Hypersensibilitäts- und allergischen Reaktionen und

anderen Ursachen für ein gegebenes Ereignis und erfordern daher eine weitere Auswertung der von der SMQ aufgerufenen Fälle (MedDRA 2017).

Reaktion an der Injektionsstelle

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 0,40 (95 % KI [0,05; 3,41]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Es wurde keine relevante Heterogenität festgestellt (OR: $I^2=46\%$, $p=0,17$; RR: $I^2=46\%$, $p=0,18$). Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das Ergebnis entspricht der Meta-Analyse mit festen Effekten.

Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen (SMQ)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 0,58 (95 % KI [0,02; 14,00]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Eine Beurteilung der Heterogenität war nicht möglich, da nur ein Ereignis aufgetreten ist. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das Ergebnis entspricht der Meta-Analyse mit festen Effekten.

Ischämische Herzkrankheit (SMQ)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 1,65 (95 % KI [0,35; 7,77]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Es wurde keine relevante Heterogenität festgestellt ($I^2=0\%$, $p\geq 0,41$). Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das Ergebnis entspricht der Meta-Analyse mit festen Effekten.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 1,17 (95 % KI [0,76; 1,81]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Es wurde keine relevante Heterogenität festgestellt ($I^2=0\%$, $p\geq 0,92$). Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das Ergebnis entspricht der Meta-Analyse mit festen Effekten.

Neutropenie

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 5,28 (95 % KI [0,56; 49,92]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Eine Beurteilung der Heterogenität war nicht möglich, da nur in einer Studie Ereignisse aufgetreten sind. Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das Ergebnis entspricht der Meta-Analyse mit festen Effekten.

Candidose des Oropharynx

Die Ereignisraten zeigten einen signifikanten Nachteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 2,33 (95 % KI [1,13; 4,81]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Es wurde keine relevante Heterogenität festgestellt ($I^2=0\%$, $p\geq 0,93$). In den beiden Einzelstudien war das Ergebnis gleichgerichtet, jedoch nicht signifikant. Das Ergebnis entspricht der Meta-Analyse mit festen Effekten.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 1,19 (95 % KI [0,60; 2,34]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Es wurde keine relevante Heterogenität festgestellt ($I^2=0\%$, $p\geq 0,76$). Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das Ergebnis entspricht der Meta-Analyse mit festen Effekten.

Schwerwiegende Infektion (SOC)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 5,22 (95 % KI [0,55; 49,85]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Es wurde keine relevante Heterogenität festgestellt ($I^2=0\%$, $p=0,99$). Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das Ergebnis entspricht der Meta-Analyse mit festen Effekten.

Suizid/Selbstverletzendes Verhalten (SMQ)

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab mit einem RR von 1,09 (95 % KI [0,13; 8,77]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Es wurde keine relevante Heterogenität festgestellt ($I^2=0\%$, $p=0,61$). Auch in den beiden Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das Ergebnis entspricht der Meta-Analyse mit festen Effekten.

Die Ergebnisse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Bei den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 handelt es sich um Zulassungsstudien.

Für diese waren die in Tabelle 4-K dargestellten Subgruppenanalysen a priori geplant:

Tabelle 4-K: In den Studienprotokollen genannte Subgruppenmerkmale der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3

Merkmal	Subgruppen	Wirksamkeits-Endpunkte	Wesentliche Sicherheitsendpunkte
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja /nein	x	x
Vorherige Verwendung biologischer Psoriasisstherapien	ja /nein	x	x
Vorherige Verwendung von Anti-TNF Psoriasis Therapien	ja/nein	x	
Vorherige Verwendung beliebiger Psoriasisstherapien	ja/nein	–	x
Versagen früherer biologischer Psoriasisstherapien	ja/nein	x	
PASI-Wert bei Baseline	≤ Median/ > Median	x	
Krankheitsschwere bei Baseline	≤ Medianer PASI, > medianer PASI oder sPGA 3, 4, 5	–	x
Betroffene Körperfläche BSA bei Baseline	≤ Median/ > Median	x	
BMI-Kategorie bei Baseline	≤35 kg/m ² / > 35 kg/m ²	x	x
Körpergewichts-Kategorie bei Baseline	Keine Angabe	x	–
Körpergewicht bei Baseline	Keine Angabe	–	x
Geographische Region	Keine Angabe	x	
Geschlecht	männlich/weiblich	x	x
Altersgruppe	< 65 / ≥ 65	x	x
Ethnie	Keine Angabe	x	x
Begleitende topische Steroidbehandlung	ja/nein	x	x
Begleitende topische Behandlung	ja/nein	x	x

Merkmal	Subgruppen	Wirksamkeits-Endpunkte	Wesentliche Sicherheits-endpunkte
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja/nein	x	
Krankheitsdauer	≤ Median/ > Median	x	x
Anti-Brodalumab-Antikörper	vorhanden / nicht vorhanden	x	x
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja/nein	x	x

Um im vorliegenden Modul die geforderten Subgruppenresultate darzustellen, wurden die Subgruppenanalysen post hoc für alle dargestellten Endpunkte mit den in Tabelle 4-L dargestellten Subgruppenmerkmale durchgeführt.

Die Darstellung der Subgruppenanalysen erfolgt ausschließlich für die jeweiligen Hauptanalysen nach 52 Wochen. Die Analysen beziehen auf die Studienteilnehmer, die eine konstante Behandlung über 52 Wochen mit Brodalumab 210 mg bzw. Ustekinumab erhalten haben.

Tabelle 4-L: Subgruppenmerkmale für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens von Brodalumab

Merkmal	Darstellung (Maß)	Subgruppen
Altersgruppen	Dichotom (%)	<65; ≥65 Jahre
Geschlecht	Dichotom (%)	männlich; weiblich
Gewicht	Dichotom (%)	≤100 kg, >100 kg
Geographische Region	Kategorial (%)	Australien, Europa, Nordamerika
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	Dichotom (%)	ja, nein
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	Dichotom (%)	ja, nein
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasisstherapie	Dichotom (%)	ja, nein
Versagen vorheriger biologischer Psoriasisstherapien	Dichotom (%)	ja, nein
Krankheitsschwere bei Baseline	Dichotom (%)	mittelschwer, schwer
Ethnie	Dichotom (%)	Nicht-Kaukasier, Kaukasier
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	Dichotom (%)	ja, nein
Baseline PASI Score	Dichotom (%)	> Median, ≤ Median
Krankheitsdauer	Dichotom (%)	> Median, ≤ Median
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	Dichotom (%)	ja, nein

Merkmal	Darstellung (Maß)	Subgruppen
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	Dichotom (%)	ja, nein
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	Dichotom (%)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	Dichotom (%)	ja, nein
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	Dichotom (%)	ja, nein
Vorherige Nutzung von Psoriasisstherapien	Kategorial (%)	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie
sPGA: Physician's Global Assessment; PASI: Psoriasis Area and Severity Index		

Es wurden keine Effektmaße berechnet, wenn Null oder 100 % in mindestens einer Gruppe eingetreten sind, keine Daten in mindestens einer Gruppe vorlagen oder weniger als 10 Ereignisse in beiden Gruppen eingetreten sind. In diesen Fällen wurden auch keine Interaktions-p-Werte berechnet.

Im Folgenden werden zunächst die Interaktionstests pro Endpunkt und Merkmal für die beiden Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 dargestellt und danach die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zusammengefasst. Im Sinne der Übersichtlichkeit werden nur Endpunkte, für die sich ein signifikanter Interaktionstests ergibt ($p < 0,05$, entsprechend dem aktuellen IQWiG-Methodenpapier 5.0 (IQWiG 2017)), in Tabellen dargestellt und beschrieben. Wenn sich für einen Endpunkt in beiden Studien eine signifikante Interaktion ($p < 0,05$) ergibt, wird zusätzlich eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten durchgeführt und dargestellt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Durchführung einer großen Anzahl von Interaktionstests mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% (bei einem p-Wert von 0,05) behaftet ist. Dieser Erhöhung des Alpha-Fehlers (falsch positive Aussage, fälschliche Annahme der Nullhypothese) muss normalerweise durch Methoden zur Adjustierung der Multiplizität begegnet werden. Den meisten dieser Methoden ist jedoch gemein, dass sie zu einer mehr oder weniger proportionalen Absenkung des geforderten p-Werts führen, wodurch der Beta-Fehler (falsch negative Aussage, fälschliche Ablehnung der Nullhypothese) erhöht wird.

Aus dieser großen Irrtumswahrscheinlichkeit und dem Umstand, dass die Studie nicht für Subgruppen gepowert war, ergibt sich die Notwendigkeit, Aussagen über die Effekte in den Subgruppen vorsichtig und nicht konfirmatorisch zu interpretieren.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für tödliche UE**Population A1**

Tabelle 4-53: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für tödliche UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Tödliche UE, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasisstherapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasisstherapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen			

Für die supportiv dargestellte Population A1 wurden keine Interaktionstests berechnet, da jeweils in mindestens einer Subgruppe keine Ergebnisse vorlagen.

Population A2

Tabelle 4-54: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für tödliche UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Tödliche UE, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasistherapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasistherapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
a: a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen			

Auch für Population A2 wurden keine Interaktionstests berechnet, da jeweils in mindestens einer Subgruppe keine Ergebnisse vorlagen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da sich in den Subgruppenanalysen der Einzelstudien keine Subgruppeneffekte konsistent in beiden Studien ergaben, wurden für den Endpunkt Mortalität (tödliche UE) keine Subgruppenanalysen in der Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse für PASI

Population A1

Tabelle 4-55: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für PASI Response (Erreichen eines PASI 100, PASI 90 bzw. PASI 75) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
PASI 100, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	0,7279	0,4754
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	0,8208	0,4086
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	0,3047	0,8300
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	0,3034	0,0717
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasisstherapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasisstherapien	ja, nein	a	a
Krankheitssschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	0,8076	0,6492
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	0,9995
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	0,6559	0,7063
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	0,1696	0,3912
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	0,6965	0,6678
Vorherige Nutzung von Psoriasisstherapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-	0,5017	0,2657

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
	Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie		
PASI 90, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	0,7257	0,3393
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	0,4625	0,2392
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	0,3165	0,2606
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	0,2526	0,4407
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasisstherapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasisstherapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	0,3213	0,3790
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	0,3340	0,4865
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	0,9763
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	0,2527	0,5570
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	0,2621	0,9925
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	0,5334	0,1758
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	0,3614	0,9222
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	0,0599
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	0,1301	0,8373
Vorherige Nutzung von Psoriasisstherapie	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische	0,5512	0,7597

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
	Therapie, topische Therapie		
PASI 75, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	0,6473	0,0761
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	0,3810	0,1545
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	0,6367	0,2430
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	0,2519	0,3277
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasisstherapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasisstherapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	0,1781	0,3586
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	0,3719	0,3089
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	0,9160
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	0,3374	0,7796
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	0,1091	0,9395
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	0,4756	0,6247
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	0,3259	0,8560
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	0,3494
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	0,1582	0,9856
Vorherige Nutzung von Psoriasisstherapie	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	0,5258	0,7038

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen			

Für die supportiv dargestellte Population A1 ergab sich für die Endpunkte PASI 100, PASI 90 und PASI 75 keine signifikante Interaktion. Deshalb werden keine weiteren Subgruppenanalysen dargestellt.

Population A2

Tabelle 4-56: Interaktionstest Subgruppenanalysen für PASI Response (Erreichen eines PASI 100, PASI 90 bzw. PASI 75) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
PASI 100, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	0,8100
Geschlecht	männlich; weiblich	0,4148	0,6349
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	0,6088	0,0011
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	0,4854	0,6574
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	0,6754	0,1951
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasisstherapie	ja, nein	0,8998	0,3264
Versagen vorheriger biologischer Psoriasisstherapien	ja, nein	0,3233	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	0,1259	0,5729
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	0,8629	0,4476
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	0,1697	0,2787
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	0,6614	0,4160

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	0,9235	^a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	^a	^a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	^a	^a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	^a	^a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	^a	0,4535
Vorherige Nutzung von Psoriasisstherapie	biologische Therapie, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	0,6637	0,7963
PASI 90, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	^a	0,5058
Geschlecht	männlich; weiblich	0,5962	0,5162
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	0,9832	<0,0001
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	0,5060	0,4364
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	0,8729	0,1099
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	^a	^a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasisstherapie	ja, nein	0,9631	0,6025
Versagen vorheriger biologischer Psoriasisstherapien	ja, nein	0,7904	0,3894
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	0,0488	0,2673
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	^a	^a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	0,7196	0,8067
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	0,0566	0,3294
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	0,3062	0,3373

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	0,7736	0,7838
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	0,4135	^a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	^a	^a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	0,1374	0,668
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	^a	0,5340
Vorherige Nutzung von Psoriasisstherapie	biologische Therapie, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	0,8208	0,9816
PASI 75, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	^a	0,6190
Geschlecht	männlich; weiblich	0,9867	0,6741
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	0,9804	0,0002
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	0,8063	0,1543
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	0,6581	0,3304
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	^a	^a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasisstherapie	ja, nein	0,6791	0,7355
Versagen vorheriger biologischer Psoriasisstherapien	ja, nein	0,6879	0,7978
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	0,0586	0,2694
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	^a	^a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	0,7613	0,4626
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	0,0402	0,4549
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	0,2345	0,6097

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	0,6526	0,8466
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	0,2571	0,5719
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	0,1425	0,8585
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	0,7724	0,7743
Vorherige Nutzung von Psoriasisstherapie	biologische Therapie, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	0,6063	0,7967
a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen			

Für die Population A2 ergaben sich signifikante Interaktionstests für das Merkmal Gewicht für die Endpunkte PASI 100, PASI 90 und PASI 75 in der Studie AMAGINE-3. In der Studie AMAGINE-2 ergaben sich signifikante Interaktionstests für die Merkmale Krankheitsschwere bei Baseline für den Endpunkt PASI 90 und das Merkmal Baseline PASI-Score für den Endpunkt PASI 75. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-57 dargestellt.

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (für Merkmale mit signifikanten Interaktionstests) für für PASI Response (Erreichen eines PASI 100, PASI 90 bzw. PASI 75) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

		Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
PASI 100; Gewicht, 52 Wochen, ITT-Population							
AMAGINE-3	≤100 kg	34/58 (58,6)	20/102 (19,6)	5,81 [2,84; 11,88]	2,99 [1,91; 4,68]	0,39 [0,24; 0,54]	<0,0001
	>100 kg	4/25 (16,0)	11/44 (25,0)	0,57 [0,16; 2,03]	0,64 [0,23; 1,80]	-0,09 [-0,28; 0,10]	0,3753
PASI 90; Gewicht, 52 Wochen, ITT-Population							
AMAGINE-3	≤100 kg	41/58 (70,7)	31/102 (30,4)	5,52 [2,73; 11,18]	2,33 [1,66; 3,26]	0,40 [0,26; 0,55]	<0,0001
	>100 kg	6/25 (24,0)	18/44 (40,9)	0,46 [0,15; 1,37]	0,59 [0,27; 1,28]	-0,17 [-0,39; 0,05]	0,1500
PASI 75; Gewicht, 52 Wochen, ITT-Population							
AMAGINE-3	≤100 kg	42/58 (72,4)	41/102 (40,2)	3,91 [1,94; 7,85]	1,80 [1,35; 2,40]	0,32 [0,17; 0,47]	<0,0001
	>100 kg	6/25 (24,0)	20/44 (45,5)	0,38 [0,13; 1,13]	0,53 [0,24; 1,14]	-0,21 [-0,44; 0,01]	0,0721
PASI 90; Krankheitsschwere bei Baseline, 52 Wochen, ITT-Population							
AMAGINE-2	mittel-schwer	36/61 (59,0)	41/109 (37,6)	2,39 [1,26; 4,53]	1,57 [1,14; 2,16]	0,21 [0,06; 0,37]	0,0071
	schwer	25/36 (69,4)	14/59 (23,7)	7,31 [2,89; 18,49]	2,93 [1,76; 4,86]	0,46 [0,27; 0,64]	<0,0001
PASI 75; Baseline PASI Score, 52 Wochen, ITT-Population							
AMAGINE-2	>Median	35/49 (71,4)	26/78 (33,3)	5,00 [2,30; 10,89]	2,14 [1,49; 3,07]	0,38 [0,22; 0,55]	<0,0001
	≤Median	28/48 (58,3)	41/90 (45,6)	1,67 [0,82; 3,40]	1,28 [0,92; 1,78]	0,13 [-0,05; 0,30]	0,152
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata							

In der Population A2 zeigte sich nach 52 Wochen für die Endpunkte PASI 100, PASI 90 und PASI 75 in der Studie AMAGINE-3 ein entgegengerichteter Effekt für die beiden Gewichtskategorien. In der Kategorie ≤100 kg zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab.

In der Studie AMAGINE-2 zeigte sich nach 52 Wochen für den Endpunkt PASI 90 ein gleichgerichteter Effekt des Merkmals Krankheitsschwere, wobei der Vorteil von Brodalumab 210 mg gegenüber Ustekinumab nur in der Kategorie „schwer“ statistisch signifikant war.

Auch für den Endpunkt PASI 75 zeigte sich in Studie AMAGINE-2 ein gleichgerichteter Effekt des Merkmals Baseline-PASI-Score, wobei der Vorteil von Brodalumab 210 mg gegenüber Ustekinumab nur in der Kategorie „> Median“ statistisch signifikant war.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da sich in den Subgruppenanalysen der Einzelstudien keine Subgruppeneffekte konsistent in beiden Studien ergaben, wurden für die Endpunkte PASI 100, PASI 90 und PASI 75 keine Subgruppenanalysen in der Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse für sPGA

Population A1

Tabelle 4-58: Interaktionstest der Subgruppenanalysen den Anteil der Patienten mit Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 52 bzw. 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
sPGA-Response (sPGA-Wert von 0 oder 1), Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	0,5090	0,0670
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	0,3377	0,2066
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	0,6713	0,2149
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	0,1969	0,2833
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasistherapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasistherapien	ja, nein	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	0,5415	0,3954
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	0,3667	0,3258
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	^a	0,8889
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	0,7290	0,5839
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	0,2399	0,9948
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	0,3770	0,5988
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	0,3320	0,8395
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	^a	^a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	^a	0,3181
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	0,3177	0,8825
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapie	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	0,6050	0,7241
a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen			

Für die supportiv dargestellte Population A1 ergab sich keine signifikante Interaktion für den Endpunkt sPGA-Response (sPGA-Wert von 0 oder 1). Es werden deshalb keine weiteren Subgruppenanalysen dargestellt.

Population A2

Tabelle 4-59: Interaktionstest der Subgruppenanalysen den Anteil der Patienten mit Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
sPGA-Response (sPGA-Wert von 0 oder 1), Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	0,5259
Geschlecht	männlich; weiblich	0,6490	0,7223
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	0,3749	0,0004
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	0,4856	0,3630
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	0,5459	0,1627
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasisstherapie	ja, nein	0,4323	0,8229
Versagen vorheriger biologischer Psoriasisstherapien	ja, nein	0,8310	0,8939
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	0,0221	0,3170
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	0,8357	0,3582
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	0,0423	0,4244
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	0,5595	0,4674
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	0,7076	0,8756
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	0,2105	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	0,2481	0,5981
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	0,9219	0,6579

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Vorherige Nutzung von Psoriasisstherapie	biologische Therapie, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	0,4086	0,9765
a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen			

Für die Population A2 ergaben sich signifikante Interaktionstests für das Merkmal Gewicht in der Studie AMAGINE-3 und für das Merkmal Krankheitsschwere bei Baseline in der Studie AMAGINE-2 für den Endpunkt sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-60 dargestellt.

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (für Merkmale mit signifikanten Interaktionstests) für Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Studie	Kategorie	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
sPGA-Response (sPGA-Wert von 0 oder 1); Gewicht, 52 Wochen, ITT-Population							
AMAGINE-3	≤100 kg	42/58 (72,4)	38/102 (37,3)	4,42 [2,19;8,92]	1,94 [1,44;2,62]	0,35 [0,20;0,50]	<0,0001
	>100 kg	6/25 (24,0)	18/44 (40,9)	0,46 [0,15;1,37]	0,59 [0,27;1,28]	-0,17 [-0,39;0,05]	0,15
sPGA-Response (sPGA-Wert von 0 oder 1); Krankheitsschwere bei Baseline, 52 Wochen, ITT-Population							
AMAGINE-2	mittel-schwer	38/61 (62,3)	47/109 (43,1)	2,18 [1,15;4,14]	1,44 [1,08;1,93]	0,19 [0,04;0,34]	0,016
	schwer	25/36 (69,4)	13/59 (22,0)	8,04 [3,14;20,57]	3,15 [1,86;5,34]	0,47 [0,29;0,66]	<0,0001
sPGA-Response (sPGA-Wert von 0 oder 1); Baseline PASI Score							
AMAGINE-2	> Median	35/49 (71,4)	23/78 (29,5)	5,98 [2,72;13,15]	2,42 [1,65;3,56]	0,42 [0,26;0,58]	<0,0001
	≤ Median	28/48 (58,3)	37/90 (41,1)	2,01 [0,98;4,08]	1,42 [1,01;2,00]	0,17 [-0,00;0,34]	0,0533
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; sPGA: static Physician's Global Assessment p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata							

In der Population A2 zeigte sich für den Auswertungszeitpunkt 52 Wochen für den Endpunkt Erreichen einer sPGA-Response (Erreichen eines sPGA von 0 oder 1) in der Studie AMAGINE-3 ein entgegengerichteter Effekt in den beiden Gewichtskategorien. In der

Gewichtskategorie ≤ 100 kg zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Brodalumab 210 mg vs. Ustekinumab. In der Gewichtskategorie >100 kg war der Effekt entgegengerichtet und nicht signifikant.

Außerdem zeigte sich in Studie AMAGINE-2 für den Endpunkt sPGA-Response für die Subgruppenmerkmale Krankheitsschwere bei Baseline und Baseline PASI Score für alle Ausprägungen ein gleichgerichteter, statistisch signifikanter Vorteil von Brodalumab 210 mg gegenüber Ustekinumab.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da sich in den Subgruppenanalysen der Einzelstudien keine Subgruppeneffekte konsistent in beiden Studien ergaben, wurden für den Endpunkt sPGA keine Subgruppenanalysen in der Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse für NAPSI

Population A1

Tabelle 4-61: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Veränderung im NAPSI von Baseline bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Veränderung im NAPSI von Baseline, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	0,516	0,194
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	0,130	0,618
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	0,828	0,382
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	0,625	0,985

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasisstherapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasisstherapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	0,748	0,369
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	0,678
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	0,945	0,883
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	0,086	0,082
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	0,529	0,119
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	0,871	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	0,597	0,901
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	0,422	0,364
Vorherige Nutzung von Psoriasisstherapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	0,267	0,541
a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen			

Für die supportiv dargestellte Population A1 ergaben sich für den Endpunkt Veränderung im NAPS von Baseline bis Woche 52 keine signifikanten Interaktionen. Es werden deshalb keine weiteren Subgruppenanalysen dargestellt.

Population A2

Tabelle 4-62: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Veränderung im NPSI von Baseline bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Veränderung im NAPS I von Baseline, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	0,907	a
Geschlecht	männlich; weiblich	0,742	0,199
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	0,781	0,066
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	0,727	0,566
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	0,710	0,433
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasisstherapie	ja, nein	0,782	0,623
Versagen vorheriger biologischer Psoriasisstherapien	ja, nein	0,783	0,842
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	0,545	0,758
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	0,444	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	0,008	0,133
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	0,733	0,840
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	0,085	0,516
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	0,522	0,893
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	0,828	0,693
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	Anwesenheit Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	0,873
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Vorherige Nutzung von Psoriasis-Therapien	biologische Therapie, Phototherapie, systemische Therapie	0,795	0,715
a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen			

Für die Population A2 ergab sich eine signifikante Interaktion für das Merkmal Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte in der Studie AMAGINE-2 für den Endpunkt Veränderung im NPSI von Baseline bis Woche 52. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-63 dargestellt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (für Merkmale mit signifikanten Interaktionstests) für Veränderung im NPSI von Baseline bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

		Brodalumab			Ustekinumab			Brodalumab vs. Ustekinumab	
Studie	Kategorie	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert	Unterschied SMD [95% KI]
Veränderung im NPSI von Baseline; Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte, Woche 52, ITT-Population									
AMAGINE-2	Nein	18	9,28 (3,268)	-6,02 (0,721)	30	9,63 (4,089)	-6,85 (0,558)	0,83 [-1,01; 2,67] 0,368	0,28 [-0,31; 0,86]
	Ja	7	10,71 (2,498)	-8,83 (1,187)	6	9,33 (2,658)	-4,53 (1,286)	-4,31 [-8,28; -0,33] 0,036	-1,53 [-2,77; -0,29]
Endpunkt basiert auf LOCF-Imputation									
KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; NPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g									

In der Population A2 zeigte sich für den Auswertungszeitpunkt 52 Wochen für den Endpunkt Veränderung im NPSI von Baseline bis Woche 52 in der Studie AMAGINE-2 für die Ausprägungen des Merkmals psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte ein entgegengerichteter Effekt. Dabei zeigte sich bei Patienten ohne psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte wie in

der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied für die Veränderung des NPSI von Baseline bis Woche 52. Demgegenüber zeigte sich bei Patienten mit psoriatischer Arthritis in der Vorgeschichte ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zugunsten von Brodalumab gegenüber Ustekinumab.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da sich in den Subgruppenanalysen der Einzelstudien keine Subgruppeneffekte konsistent in beiden Studien ergaben, wurden für den Endpunkt NPSI keine Subgruppenanalysen in der Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse für DLQI

Population A1

Tabelle 4-64: Interaktionstest der Subgruppenanalysen Ergebnisse für Responder-Analyse der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 (entsprechend keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Hauterkrankung) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
DLQI-Wert von 0 oder 1, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	0,4663	0,0858
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	0,1477	0,1400
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	0,6830	0,9155
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	0,2477	0,1396
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasistherapie	ja, nein	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Versagen vorheriger biologischer Psoriasistherapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	0,9507	0,3459
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	0,8856
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	0,7209
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	0,8239	0,6123
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	0,5248	0,1991
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	0,3107	0,5304
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	0,1961	0,4299
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	0,1670
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	0,0480	0,8408
Vorherige Nutzung von Psoriasistherapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	0,2013	0,4366
a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen			

Für die supportiv dargestellte Population A1 ergab sich für den Endpunkt Responder-Analyse der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 (entsprechend keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Hauterkrankung) in der Studie AMAGINE-2 für das Merkmal vorherige Nutzung eines systemischen Agens ein signifikanter Interaktionstest. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-65 dargestellt.

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (für Merkmale mit signifikanten Interaktionstests) für Responder-Analyse der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Studie	Kategorie	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
DLQI-Wert von 0 oder 1; vorherige Nutzung eines sytemischen Agens, 52 Wochen, ITT-Population							
AMAGINE-2	nein	31/58 (53,4)	47/92 (51,1)	1,10 [0,57;2,12]	1,05 [0,77;1,43]	0,02 [-0,14;0,19]	0,778
	ja	11/13 (84,6)	14/29 (48,3)	5,89 [1,11;31,41]	1,75 [1,13;2,73]	0,36 [0,10;0,63]	0,0206
DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N:Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata							

In der Population A1 zeigte sich für den Auswertungszeitpunkt 52 Wochen für den Endpunkt Dermatology Life Quality Index (DLQI) in der Studie AMAGINE-2 für das Merkmal vorherige Nutzung eines systemischen Agens ein gleichgerichteter Effekt wobei der Vorteil von Brodalumab 210 mg gegenüber Ustekinumab nur in der Kategorie „ja“ statistisch signifikant war.

Population A2

Tabelle 4-66: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Responder-Analyse der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 (entsprechend keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Hauterkrankung) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
DLQI-Wert von 0 oder 1, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	0,8232	0,5837
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	0,5288	0,0023
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	0,583	0,7291
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	0,4291	0,1727
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasistherapie	ja, nein	0,3572	0,8083

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Versagen vorheriger biologischer Psoriasisstherapien	ja, nein	0,9351	0,6121
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	0,0627	0,3450
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	0,5362	0,8601
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	0,2170	0,5799
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	0,4027	0,3718
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	0,8907	0,9329
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	0,3776	0,5160
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	0,7672
Vorherige Nutzung von Psoriasisstherapien	biologische Therapie, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	0,2086	0,6314
a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen			

Für die Population A2 ergab sich für die Responder-Analyse der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 (entsprechend keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Hauterkrankung) in der Studie AMAGINE-3 ein signifikanter Interaktionstest für das Merkmal Gewicht. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-67 dargestellt.

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (für Merkmale mit signifikanten Interaktionstests) für Responder-Analyse der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Studie	Kategorie	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
DLQI-Wert von 0 oder 1; Gewicht, 52 Wochen, ITT-Population							
AMAGINE-3	≤100 kg	37/58 (63,8)	36/102 (35,3)	3,23 [1,65;6,33]	1,81 [1,30;2,51]	0,28 [0,13;0,44]	0,0005
	>100 kg	5/25 (20,0)	16/44 (36,4)	0,44 [0,14;1,39]	0,55 [0,23;1,32]	-0,16 [-0,38;0,05]	0,1474
DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N:Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata							

In der Population A2 zeigte sich für den Auswertungszeitpunkt 52 Wochen für den Endpunkt Dermatology Life Quality Index (DLQI) in der Studie AMAGINE-3 ein entgegengerichteter Effekt in den beiden Gewichtskategorien. In der Gewichtskategorie ≤100 kg zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Brodalumab 210 mg vs. Ustekinumab. In der Gewichtskategorie >100 kg war der Effekt entgegengerichtet und nicht signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da sich in den Subgruppenanalysen der Einzelstudien keine Subgruppeneffekte konsistent in beiden Studien ergaben, wurden für den Endpunkt DLQI keine Subgruppenanalysen in der Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse für Verträglichkeit**4.3.1.3.2.6.1 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse****Population A1**

Tabelle 4-68: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
UE, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	0,1133	0,9575
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	0,7279	0,2391
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	0,0813	0,4724
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	0,6806	0,3888
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasistherapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasistherapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	0,8099	0,6227
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	0,5195
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	0,7808
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	0,4813	0,7823
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	0,2687	0,9874
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	0,6638
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	0,6037
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	0,0207

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	0,7597	0,4343
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	0,4276	0,5247
a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen			

Für die supportiv dargestellte Population A1 ergab sich in der Studie AMAGINE-3 für den Endpunkt Gesamtrate UE eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal sPGA-Ansprechen zu Woche 12. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-69 dargestellt.

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (für Merkmale mit signifikanten Interaktionstests) für Gesamtrate UE zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Studie	Kategorie	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
UE, sPGA-Ansprechen zu Woche 12; 52 Wochen, ITT-Population							
AMAGINE-3	Nein	14/15 (93,3)	42/55 (76,4)	4,33 [0,52;36,17]	1,22 [1,00;1,49]	0,17 [0,00;0,34]	0,11
	Ja	54/73 (74,0)	86/100 (86,0)	0,46 [0,21;1,00]	0,86 [0,73;1,01]	-0,12 [-0,24;0,00]	0,048
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; sPGA: static Physician's Global Assessment; UE: Unerwünschte Ereignisse p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata							

In der supportiv dargestellten Population A1 zeigte sich für den Endpunkt UE in der Studie AMAGINE-3 ein entgegengerichteter Effekt in den beiden Gruppen mit und ohne sPGA-Ansprechen zu Woche 12, wobei der Effekt in beiden Kategorien nicht signifikant war.

Population A2

Tabelle 4-70: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Gesamtrate UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
UE, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	0,8966	a
Geschlecht	männlich; weiblich	0,8359	0,1534
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	0,9711	0,9947
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	0,1692	0,7359
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	0,5261	0,6837
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasistherapie	ja, nein	0,6269	0,9269
Versagen vorheriger biologischer Psoriasistherapien	ja, nein	0,8419	0,0694
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	0,2864	0,7347
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	0,9004	0,2621
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	0,9437	0,0413
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	0,4463	0,714
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	0,4638	0,423
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	0,0194	0,0286
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	0,8069	0,6203
Vorherige Nutzung von Psoriasistherapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung,	0,5402	0,9259

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
	Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie		
a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen			

Für die Population A2 ergaben sich für den Endpunkt Gesamtrate UE signifikante Interaktionen für die Merkmale Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte (Studie AMAGINE-3) und sPGA-Ansprechen zu Woche 12 (Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-71 dargestellt.

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (für Merkmale mit signifikanten Interaktionstests) für Gesamtrate UE zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Studie	Kategorie	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
UE, Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte; 52 Wochen, ITT-Population							
AMAGINE-3	Nein	46/51 (90,2)	82/107 (76,6)	2,80 [1,01;7,82]	1,18 [1,02;1,35]	0,14 [0,02;0,25]	0,0333
	Ja	26/32 (81,3)	35/39 (89,7)	0,50 [0,13;1,94]	0,91 [0,74;1,10]	-0,08 [-0,25;0,08]	0,3069
UE, sPGA-Ansprechen zu Woche 12; 52 Wochen, ITT-Population							
AMAGINE-2	Nein	20/21 (95,2)	57/71 (80,3)	4,91 [0,61;39,78]	1,19 [1,02;1,38]	0,15 [0,02;0,28]	0,0701
	Ja	62/76 (81,6)	87/97 (89,7)	0,51 [0,21;1,22]	0,91 [0,80;1,03]	-0,08 [-0,19;0,02]	0,127
AMAGINE-3	Nein	18/19 (94,7)	49/68 (72,1)	6,98 [0,87;55,99]	1,31 [1,10;1,58]	0,23 [0,08;0,37]	0,02
	Ja	54/64 (84,4)	68/78 (87,2)	0,79 [0,31;2,05]	0,97 [0,85;1,11]	-0,03 [-0,14;0,09]	0,6333
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; sPGA: static Physician's Global Assessment; UE: Unerwünschte Ereignisse p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata							

In Population A2 zeigte sich für den Endpunkt UE für die Merkmale Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte (nur Studie AMAGINE-3) und sPGA-Ansprechen zu Woche 12 (Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3) jeweils entgegengerichtete Effekte in den beiden Gruppen.

Während sich in Studie AMAGINE-3 in der Gruppe mit psoriatischer Arthritis in der Vorgeschichte kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf UE zeigte, zeigte sich bei Patienten ohne psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte im Brodalumab-Arm eine statistisch signifikant höhere Rate als im Ustekinumab-Arm. In Bezug auf sPGA-Ansprechen zu Woche 12 zeigte sich in beiden Studien bei Patienten mit Ansprechen kein statistisch signifikanter Unterschied, während bei Patienten ohne Ansprechen sich im Brodalumab-Arm eine statistisch signifikant höhere Rate ergab als im Ustekinumab-Arm.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Population A1

Da sich in den Subgruppenanalysen der Einzelstudien keine Subgruppeneffekte konsistent in beiden Studien ergaben, wurden für den Endpunkt Gesamtrate UE keine Subgruppenanalysen in der Meta-Analyse durchgeführt.

Population A2

Da sich für den Endpunkt Gesamtrate UE für das Subgruppenmerkmal sPGA-Ansprechen zu Woche 12 in beiden Studien eine signifikante Interaktion ergab, wurde zusätzlich eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten auf Basis der aggregierten Ergebnisse der Einzelstudien berechnet. Die Forestplots sind im Folgenden für die Effektmaße OR und RR dargestellt.

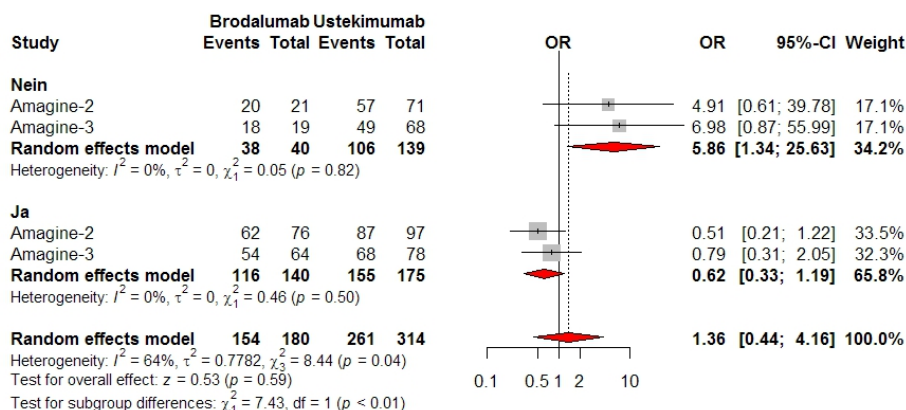


Abbildung 111: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Gesamtrate UE während 52 Wochen, Subgruppe sPGA-Ansprechen zu Woche 12, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

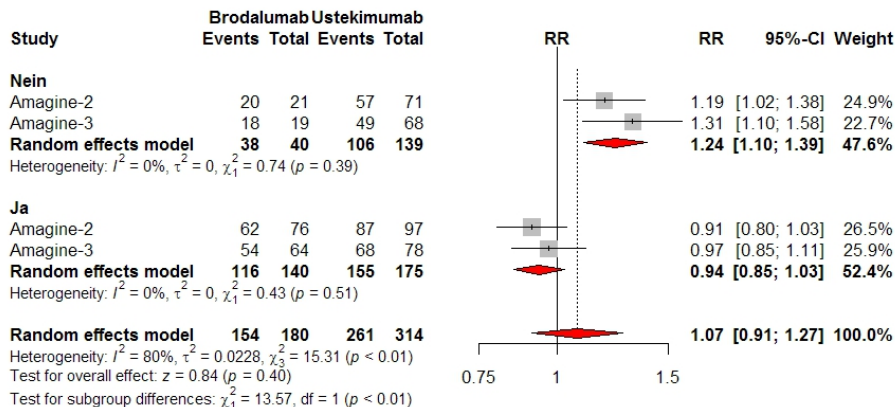


Abbildung 112: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Gesamtrate UE während 52 Wochen, Subgruppe sPGA-Ansprechen zu Woche12, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Für Gesamtrate UE zeigt sich in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten sowohl eine relevante Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 \geq 64\%$, $p < 0,01$) als auch ein signifikanter Subgruppeneffekt für das Merkmal sPGA-Ansprechen zu Woche12 ($p < 0,01$). Bei Betrachtung der einzelnen Merkmalsausprägungen ergab sich jeweils keine Heterogenität zwischen den

Studien ($I^2=0\%$, $p\geq 0,39$). Die Effekte waren für die beiden Merkmalsausprägungen entgegengerichtet. Für Patienten ohne sPGA-Ansprechen zu Woche 12 zeigte sich in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für Brodalumab 210 mg eine statistisch signifikant höhere Rate an UE als bei Ustekinumab. Demgegenüber zeigte sich bei Patienten mit sPGA-Ansprechen zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Brodalumab 210 mg und Ustekinumab.

Die Ergebnisse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

4.3.1.3.2.6.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Population A1

Tabelle 4-72: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für SUE Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE, Studienabbruch aufgrund von UE, tödliche UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
SUE, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasisstherapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasisstherapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen			

Für die supportiv dargestellte Population A1 wurden keine Interaktionstests berechnet, da jeweils in mindestens einer Subgruppe keine Ergebnisse vorlagen.

Population A2

Tabelle 4-73: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für SUE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
SUE, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasistherapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasistherapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasistherapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung.	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
	Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie		
a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen			

Auch für Population A2 wurden keine Interaktionstests berechnet, da jeweils in mindestens einer Subgruppe keine Ergebnisse vorlagen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da sich in den Subgruppenanalysen der Einzelstudien keine Subgruppeneffekte konsistent in beiden Studien ergaben, wurden für den Endpunkt Gesamtrate SUE keine Subgruppenanalysen in der Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2.6.3 Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE**Population A1**

Tabelle 4-74: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasisstherapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasisstherapien	ja, nein	a	a
Krankheitssschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen			

Für die supportiv dargestellte Population A1 wurden keine Interaktionstests berechnet, da jeweils in mindestens einer Subgruppe keine Ergebnisse vorlagen.

Population A2

Tabelle 4-75: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasistherapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasistherapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen			

Auch für Population A2 wurden keine Interaktionstests berechnet, da jeweils in mindestens einer Subgruppe keine Ergebnisse vorlagen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da sich in den Subgruppenanalysen der Einzelstudien keine Subgruppeneffekte konsistent in beiden Studien ergaben, wurden für den Endpunkt Gesamtrate SUE keine Subgruppenanalysen in der Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2.6.4 Studienabbruch aufgrund von UE

Population A1

Tabelle 4-76: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Studienabbruch aufgrund von UE, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasistherapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasistherapien	ja, nein	a	a
Krankheitssschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen			

Für die supportiv dargestellte Population A1 wurden keine Interaktionstests berechnet, da jeweils in mindestens einer Subgruppe keine Ergebnisse vorlagen.

Population A2

Tabelle 4-77: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Studienabbruch aufgrund von UE während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Studienabbruch aufgrund von UE, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasistherapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasistherapien	ja, nein	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen			

Auch für Population A2 wurden keine Interaktionstests berechnet, da jeweils in mindestens einer Subgruppe keine Ergebnisse vorlagen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da sich in den Subgruppenanalysen der Einzelstudien keine Subgruppeneffekte konsistent in beiden Studien ergaben, wurden für den Endpunkt Gesamtrate SUE keine Subgruppenanalysen in der Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2.6.5 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Population A1

Tabelle 4-78: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für UE von besonderem Interesse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Morbus Crohn, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasistherapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasistherapien	ja, nein	a	a
Krankheitsssschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ), Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasis-therapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
Hypersensibilität (SMQ), Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasis-therapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
Reaktion an der Injektionsstelle, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasis-therapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen (SMQ), Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasis-therapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
Ischämische Herzkrankheit (SMQ), Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasis-therapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	0,0020
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	0,7535
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	0,7789	0,5534
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	0,7393	0,3995
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasis-therapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	0,4047	0,5916
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	0,6548	0,3317
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	0,1176
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	0,5059
Neutropenie, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasis-therapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
Candidose des Oropharynx, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasis-therapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
Psychiatrische Erkrankungen (SOC), Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasis-therapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
Schwerwiegende Infektion (SOC), Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasis-therapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
Suizid/Selbstverletzendes Verhalten (SMQ), Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasis-therapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen			

Für die supportiv dargestellte Population A1 ergaben sich signifikante Interaktionen für das Merkmal Geschlecht für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC) in der Studie AMAGINE-3. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-79 dargestellt. Für die weiteren unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden keine Interaktionstests berechnet, da in mindestens einer Subgruppe keine Ergebnisse vorlagen.

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (für Merkmale mit signifikanten Interaktionstests) für das UE von besonderem Interesse Erkrankungen des Nervensystems (SOC) während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A1

Studie	Kategorie	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
Erkrankungen des Nervensystems (SOC); 52 Wochen, ITT-Population							
AMAGINE-3	Weiblich	10/22 (45,5)	4/47 (8,5)	8,96 [2,38;33,68]	5,34 [1,88;15,16]	0,37 [0,15;0,59]	0,0006
	Männlich	8/66 (12,1)	16/108 (14,8)	0,79 [0,32;1,97]	0,82 [0,37;1,81]	-0,03 [-0,13;0,08]	0,6145
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata							

In der Population A1 zeigte sich für den Auswertungszeitpunkt 52 Wochen für den Endpunkt UE von besonderem Interesse Erkrankungen des Nervensystems (SOC) in der Studie

AMAGINE-3 ein entgegengerichteter Effekt für die beiden Geschlechter. Für Männer zeigte sich kein signifikanter Unterschied, während sich für Frauen ein statistisch signifikant höhere Rate von Brodalumab 210 mg im Vergleich zu Ustekinumab ergab.

Population A2

Tabelle 4-80: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für UE von besonderem Interesse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
Morbus Crohn, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasistherapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasistherapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ), Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasis-therapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
Hypersensibilität (SMQ), Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasis-therapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
Reaktion an der Injektionsstelle, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasis-therapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen (SMQ), Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasis-therapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
Ischämische Herzkrankheit (SMQ), Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasis-therapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	0,8677	0,8136
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	0,6664	0,447
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie	ja, nein	0,0475	0,0229
Versagen vorheriger biologischer Psoriasis-therapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	0,3283	0,5394
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	0,6772	0,4371
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	0,6083	0,488
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	0,5926	0,4257
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	0,5889	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	0,1106	a
Neutropenie, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasis-therapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
Candidose des Oropharynx, Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasis-therapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
Psychiatrische Erkrankungen (SOC), Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasis-therapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	0,672	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
Schwerwiegende Infektion (SOC), Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasis-therapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
Suizid/Selbstverletzendes Verhalten (SMQ), Woche 52, ITT-Population			
Altersgruppen	<65; ≥65 Jahre	a	a
Geschlecht	männlich; weiblich	a	a
Gewicht	≤100 kg, >100 kg	a	a
Geographische Region	Australien, Europa, Nordamerika	a	a
Versagen eines systemischen Agens oder Kontraindikation	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung systemischer oder Phototherapie	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie	ja, nein	a	a
Versagen vorheriger biologischer Psoriasis-therapien	ja, nein	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline	mittelschwer, schwer	a	a
Ethnie	Nicht-Kaukasier, Kaukasier	a	a
Psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte	ja, nein	a	a
Baseline PASI Score	> Median, ≤ Median	a	a
Krankheitsdauer	> Median, ≤ Median	a	a
Nutzung topischer Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Nutzung topischer Psoriasis-Begleittherapie während der Induktionsphase	ja, nein	a	a
Anti-Brodalumab-Antikörper (in der Induktionsphase)	keine Angaben, Anwesenheit, Abwesenheit	a	a

Merkmal	Subgruppen	Interaktionstest (p-Wert ²) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		AMAGINE-2	AMAGINE-3
sPGA-Ansprechen zu Woche 12	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung eines systemischen Agens	ja, nein	a	a
Vorherige Nutzung von Psoriasis-therapien	biologische Therapie, keine Psoriasis-Behandlung, Phototherapie, systemische Therapie, topische Therapie	a	a
a: Kein Interaktionstest berechnet, da für mindestens eine Subgruppe keine Effektschätzer vorlagen			

Für die Population A2 ergaben sich für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC) signifikante Interaktionen für die Subgruppe vorherige Biologikatherapie der Psoriasis in beiden Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-81 dargestellt. Für die weiteren unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden keine Interaktionstests berechnet, da in mindestens einer Subgruppe keine Ergebnisse vorlagen.

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (für Merkmale mit signifikanten Interaktionstests) für UE von besonderem Interesse während 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Studie	Kategorie	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
Erkrankungen des Nervensystems (SOC); Vorherige Nutzung biologischer Psoriasistherapie, ITT-Population							
AMAGINE-2	Nein	8/47 (17,0)	20/86 (23,3)	0,68 [0,27;1,68]	0,73 [0,35;1,53]	-0,06 [-0,20;0,08]	0,3933
	Ja	10/50 (20,0)	7/82 (8,5)	2,68 [0,95;7,57]	2,34 [0,95;5,76]	0,11 [-0,01;0,24]	0,0606
AMAGINE-3	Nein	2/38 (5,3)	10/73 (13,7)	0,35 [0,07;1,69]	0,38 [0,09;1,67]	-0,08 [-0,19;0,02]	0,1519
	Ja	9/45 (20,0)	6/73 (8,2)	2,79 [0,92;8,47]	2,43 [0,93;6,38]	0,12 [-0,01;0,25]	0,0663
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata							

In der Population A2 zeigten sich für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC) für die Ausprägungen der Subgruppe vorherige Biologikatherapie der Psoriasis entgegengerichtete Effekte in den beiden Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3. Die Unterschiede waren jeweils nicht signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Population A1

Da sich in den Subgruppenanalysen der Einzelstudien keine Subgruppeneffekte konsistent in beiden Studien ergaben, wurden für die Sicherheits-Endpunkte keine Subgruppenanalysen in der Meta-Analyse durchgeführt.

Population A2

Da sich für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC) für das Subgruppenmerkmal Vorherige Nutzung biologischer Psoriasistherapie in beiden Studien eine signifikante Interaktion ergab, wurde zusätzlich eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten auf Basis der aggregierten Ergebnisse der Einzelstudien berechnet. Die Forestplots sind im Folgenden für die Effektmaße OR und RR dargestellt.

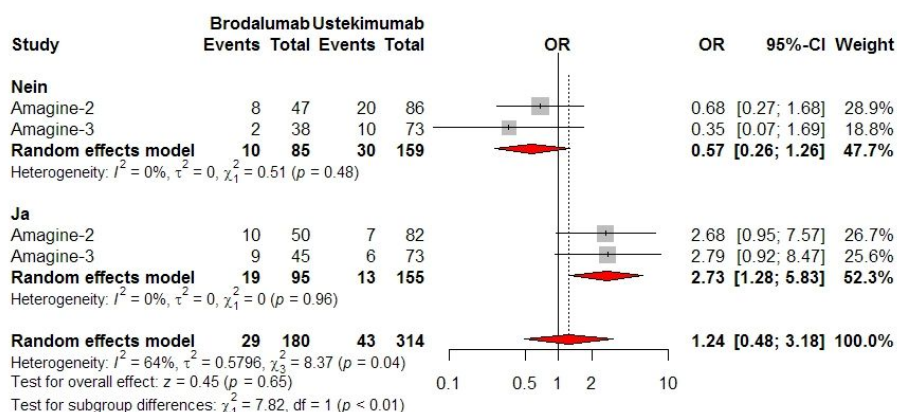


Abbildung 113: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) während 52 Wochen, Subgruppe Vorherige Nutzung biologischer Psoriasisstherapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

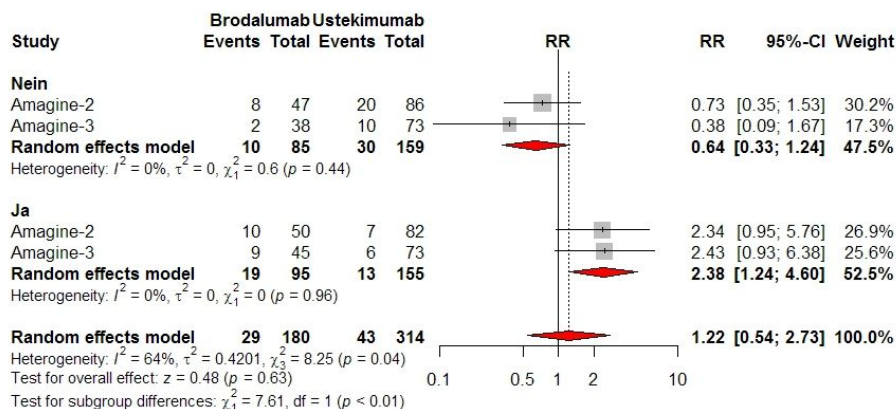


Abbildung 114: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) während 52 Wochen, Subgruppe Vorherige Nutzung biologischer Psoriasisstherapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population A2

Für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zeigt sich in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten sowohl eine relevante Heterogenität zwischen den Studien ($I^2=64\%$, $p=0,04$) als auch

ein signifikanter Subgruppeneffekt für das Merkmal vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie ($p < 0,01$). Bei Betrachtung der einzelnen Merkmalsausprägungen ergab sich jeweils keine Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 = 0\%$, $p \geq 0,44$). Die Effekte waren für die beiden Merkmalsausprägungen entgegengerichtet. Für Patienten mit vorheriger biologischer Psoriasis-therapie zeigte sich in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für Brodalumab 210 mg eine statistisch signifikant höhere Rate an Patienten mit Erkrankungen des Nervensystems (SOC) als bei Ustekinumab. Demgegenüber zeigte sich bei Patienten ohne vorherige biologische Psoriathe- rapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Brodalumab 210 mg und Ustekinumab.

Die Ergebnisse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungs- armen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Der patientenrelevante Zusatznutzen von Brodalumab gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab wurde im direkten Vergleich auf Grundlage von zwei randomisierten, kontrollierten Studien – AMAGINE-2 und AMAGINE-3 – bewertet. Beide Studien folgten demselben Studiendesign, in dem zur Auswertung jeweils die Daten derjenigen Behandlungsarme herangezogen wurden, die eine kontinuierliche 52-wöchige Behandlung mit entweder 210 mg Brodalumab oder Ustekinumab erhielten. Sofern nicht anders beschrieben, wurde das Verzerrungspotential für alle Endpunkte in beiden Studien als niedrig eingestuft.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt getrennt für die beiden Subpopulationen A1 (Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind) und A2 (Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber diesen Therapien vorliegt).

Im Folgenden werden die zusammenfassenden Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten angeführt, sofern die beiden Einzelstudien keine relevante Heterogenität aufweisen ($p < 0,05$) und die Effektrichtung der Meta-Analyse mit festen Effekten nicht signifikant abweichend ist. Ansonsten wird im Besonderen auf die Unterschiede hingewiesen. Dabei findet eine Beschränkung auf die Analysen nach 52 Wochen statt, nur bei relevanten Abweichungen werden die Ergebnisse nach 26 bzw. 24 Wochen zusätzlich aufgeführt.

Mortalität

In Population A1 ereigneten sich bis Woche 52 in keinem Behandlungsarm tödliche Ereignisse.

In Population A2 ereigneten sich im Ustekinumab-Arm zwei Todesfälle. Es zeigte sich im Bezug auf Mortalität (Anzahl tödliche Ereignisse nach 52 Wochen) kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Brodalumab und Ustekinumab mit einem Relativen Risiko (RR) von 0,35 (95 % KI [0,02; 7,13]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten.

PASI

In Population A1 zeigten die PASI-Responderraten nach 52 Wochen einen signifikanten Vorteil für Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 1,49 (95 % KI [1,11; 2,02]) für den PASI 100, einem RR von 1,24 (95 % KI [1,06; 1,45]) für den PASI 90 und einem RR von 1,23 (95 % KI [1,04; 1,46]) für den PASI 75 in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten.

In Population A2 zeigten die PASI-Responderraten nach 52 Wochen ebenfalls einen signifikanten Vorteil für Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 2,26 (95 % KI [1,74; 2,92]) für den PASI 100, einem RR von 1,81 (95 % KI [1,49; 2,21]) für den PASI 90 und einem RR von 1,52 (95 % KI [1,27; 1,81]) für den PASI 75 in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten.

sPGA

In Population A1 zeigten die sPGA-Responderraten (sPGA-Wert von 0 oder 1) nach 52 Wochen einen signifikanten Vorteil für Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 1,25 (95 % KI [1,06; 1,49]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten.

In Population A2 zeigten die sPGA-Responderraten (sPGA-Wert von 0 oder 1) nach 52 Wochen ebenfalls einen signifikanten Vorteil für Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 1,67 (95 % KI [1,39; 2,01]) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten.

NAPSI

Das Verzerrungspotential für NAPSI wurde in beiden Studien als hoch eingeschätzt.

In Population A1 ergab sich in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Brodalumab und Ustekinumab nach 52 Wochen, mit einer LS-MWD von -0,64 (95 % KI [-1,79; 0,52]) und einer SMD von 0,07 (95 % KI [-0,34; 0,48]).

Auch in Population A2 ergab sich in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Brodalumab und Ustekinumab nach 52 Wochen, mit einer LS-MWD von $-0,48$ (95 % KI $[-1,72; 0,77]$) und einer SMD von $-0,14$ (95 % KI $[-0,53; 0,25]$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Population A1 zeigte sich nach 52 Wochen in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 1,27 (95 % KI $[1,05; 1,52]$).

Auch in Population A2 zeigte sich nach 52 Wochen ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab, mit einem RR von 1,52 (95 % KI $[1,23; 1,87]$) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten.

Verträglichkeit

Für die Gesamtrate UE zeigte sich nach 52 Wochen in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten weder in Population A1 noch in Population A2 ein signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab, mit einem RR von 0,99 (95 % KI $[0,89; 1,11]$) und von 1,03 (95 % KI $[0,94; 1,13]$).

Für den Endpunkt SUE zeigte nach 52 Wochen in Population A1 und A2 kein signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab, mit einem RR von 1,42 (95 % KI $[0,60; 3,37]$) und von 1,51 (95 % KI $[0,24; 9,62]$) in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. In Population A2 ist dieses Ergebnis aufgrund relevanter Heterogenität zwischen den Studien jedoch nur eingeschränkt interpretierbar: Während sich in Studie AMAGINE-2 mit einem RR von 0,62 (95 % KI $[0,23; 1,66]$) kein signifikanter Unterschied zeigte, ergab sich in Studie AMAGINE-3 ein statistisch signifikanter Nachteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 4,10 (95 % KI $[1,09; 15,45]$).

Für die Rate an Therapieabbrüchen in Population A1 und A2 zeigte sich in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten kein signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab nach 52 Wochen mit einem RR von 2,85 (95 % KI $[0,68; 11,93]$) und von 1,22 (95 % KI $[0,37; 4,00]$).

Auch für Studienabbrüche aufgrund von UE zeigte sich in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Brodalumab und Ustekinumab nach 52 Wochen mit einem RR von 4,30 (95 % KI $[0,57; 32,22]$) für Population A1 und von 3,49 (95 % KI $[0,65; 18,87]$) für Population A2.

In Population A1 zeigte sich für UE von besonderem Interesse nach 52 Wochen in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nur für Candidose des Oropharynx mit einem RR von 3,04 (95 % KI $[1,30; 7,08]$) ein statistisch signifikanter Nachteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die Einzel-UEs Depression mit einem RR 0,48 (95 % KI $[0,05; 4,24]$), Hypersensibilität mit einem RR von 1,31 (95 % KI $[0,09; 19,28]$), Reaktion an der Injektionsstelle mit einem RR von 0,48 (95 % KI $[0,12; 1,94]$),

ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung mit einem RR von 5,10 (95 % KI [0,21; 123,48]), ischämische Herzkrankheit mit einem RR von 0,57 (95 % KI [0,02; 13,72]), Erkrankungen des Nervensystems mit einem RR von 1,17 (95 % KI [0,61; 2,24]), Neutropenie mit einem RR von 0,86 (95 % KI [0,22; 3,39]), psychiatrische Erkrankungen mit einem RR von 0,80 (95 % KI [0,16; 4,05]), schwerwiegende Infektion mit einem RR von 1,77 (95 % KI [0,43; 7,31]) und Suizid/Selbstverletzendes Verhalten mit einem RR von 5,10 (95 % KI [0,21; 123,48]). Für das Einzel-UE Morbus Crohn lagen keine Ereignisse in den AMAGINE-Studien vor, so dass hier keine Meta-Analysen berechnet werden konnte.

In Population A2 zeigte sich für UE von besonderem Interesse nach 52 Wochen in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für Hypersensibilität und Candidose des Oropharynx ein statistisch signifikanter Nachteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 5,36 (95 % KI [1,45; 19,87] bzw. einem RR von 2,33 (95 % KI [1,13; 4,81])). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die Einzel-UEs die Einzel-UEs Morbus Crohn mit einem RR von 5,18 (95 % KI [0,21; 126,04]), Depression mit einem RR 0,43 (95 % KI [0,09; 2,05]), Reaktion an der Injektionsstelle mit einem RR von 0,40 (95 % KI [0,05; 3,41]), ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung mit einem RR von 0,58 (95 % KI [0,02; 14,00]), ischämische Herzkrankheit mit einem RR von 1,65 (95 % KI [0,35; 7,77]), Erkrankungen des Nervensystems mit einem RR von 1,17 (95 % KI [0,76; 1,81]), Neutropenie mit einem RR von 5,28 (95 % KI [0,56; 49,92]), psychiatrische Erkrankungen mit einem RR von 1,19 (95 % KI [0,60; 2,34]), schwerwiegende Infektion mit einem RR von 5,22 (95 % KI [0,55; 49,85]) und für Suizid/Selbstverletzendes Verhalten mit einem RR von 1,09 (95 % KI [0,13; 8,77]).

Subgruppeneffekte

Im Folgenden werden nur Subgruppen diskutiert, für die signifikante Interaktionstests zwischen Subgruppenmerkmal und Endpunkt auftraten.

PASI

In der Studie AMAGINE-3 zeigte sich in der Population A2 für die Endpunkte PASI 100, PASI 90 und PASI 75 eine signifikante Interaktion mit dem Merkmal Gewicht. Während in der Gewichtskategorie ≤ 100 kg ein statistisch signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 2,99 (95 % KI [1,91; 4,68]) für PASI 100, einem RR von 2,33 (95 % KI [1,66; 3,26]) für PASI 90 und einem RR von 1,80 (95 % KI [1,35; 2,40]) für PASI 75 nachgewiesen werden konnte, ergab sich für die Gewichtskategorie > 100 kg kein signifikanter Unterschied. Außerdem zeigte sich in der Population A2 in der Studie AMAGINE-2 für den Endpunkt PASI 90 eine Interaktion mit dem Merkmal Krankheitsschwere bei Baseline und für den PASI 75 mit dem Merkmal Baseline PASI Score. Für den PASI 90 wurde sowohl für mittelschwere Psoriasis mit einem RR von 1,57 (95 % KI [1,14; 2,16]) als auch für schwere Psoriasis mit einem RR von 2,93 (95 % KI [1,76; 4,86]) ein statistisch signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen. Für den PASI 75 zeigte sich für das Merkmal Baseline-PASI-Score nur in der Ausprägung „ $>$ Median“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 2,14 (95 % KI [1,49;

3,07]), während der Effekt bei der Ausprägung $\leq$ Median mit einem RR von 1,28 (95 % KI [0,92; 1,78]) gleichgerichtet, aber nicht signifikant war.

sPGA

In der Population A2 zeigten sich für den Endpunkt sPGA-Response signifikante Interaktionen für die Merkmale Gewicht (Studie AMAGINE-3), Krankheitsschwere bei Baseline und Baseline PASI Score (jeweils Studie AMAGINE-2). Während in der Studie AMAGINE-3 in der Gewichtskategorie ≤ 100 kg ein statistisch signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 1,94 (95 % KI [1,44; 2,62]) in Bezug auf sPGA-Response nachgewiesen werden konnte, ergab sich für die Gewichtskategorie > 100 kg kein signifikanter Unterschied. In Studie AMAGINE-2 zeigte sich jeweils für beide Kategorien der Krankheitsschwere bei Baseline als auch des Baseline PASI Score ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab: bei mittelschwerer Psoriasis mit einem RR von 1,44 (95 % KI [1,08; 1,93]), für schwere Psoriasis mit einem RR von 3,15 (95 % KI [1,86; 5,34]), für Baseline PASI Score $>$ Median mit einem RR von 2,42 (95 % KI [1,65; 3,56]) und für $\leq$ Median mit einem RR von 1,42 (95 % KI [1,01; 2,00]).

NAPSI

Für Population A2 zeigte sich in der Studie AMAGINE-2 für den Endpunkt Veränderung im NAPSI von Baseline für das Merkmal psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte eine signifikante Interaktion. Während sich für die Kategorie „Ja“ ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einer MWD von -4,31 (95 % KI [-8,28; -0,33]) und einer SMD von -1,53 (95 % KI [-2,77; -0,29]) zeigte, war der Effekt in der Kategorie „Nein“ nicht signifikant und nicht klinisch relevant.

DLQI

Für Population A1 zeigte sich in der Studie AMAGINE-2 für den Endpunkt DLQI-Response für das Merkmal der vorherigen Nutzung eines systemischen Agens eine signifikante Interaktion. Während sich in der Kategorie „ja“ einen signifikanten Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab zeigte mit einem RR von 1,75 (95 % KI [1,13; 2,73]), war der Effekt in der Kategorie „nein“ gleichgerichtet, jedoch nicht signifikant mit einem RR von 1,05 (95 % KI [0,77; 1,43]).

Für Population A2 zeigte sich in der Studie AMAGINE-3 für den Endpunkt DLQI-Response für das Merkmal Gewicht eine signifikante Interaktion. Während sich für die Kategorie ≤ 100 kg ein statistisch signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 1,81 (95 % KI [1,30; 2,51]) zeigte, war der Effekt in der Kategorie > 100 kg nicht signifikant.

Unerwünschte Ereignisse

Für Population A1 zeigte sich in Studie AMAGINE-3 für den Endpunkt Gesamtrate UE eine signifikante Interaktion mit dem Merkmal sPGA Ansprechen zu Woche 12. Während sich in

der Kategorie „nein“ ein statistisch signifikanter Nachteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 1,22 (95 % KI [1,00; 1,49]) zeigte, ergab sich für die Kategorie „ja“ kein signifikanter Unterschied mit einem RR von 0,86 (95 % KI [0,73; 1,01]). Außerdem zeigte sich für Population A1 in der Studie AMAGINE-3 für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems für das Merkmal Geschlecht eine signifikante Interaktion. Während sich für die Ausprägung „weiblich“ ein signifikanter Nachteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 5,34 (95 % KI [1,88; 15,16]) ergab, zeigte sich für die Ausprägung „männlich“ kein signifikanter Unterschied mit einem RR von 0,82 (95 % KI [0,37; 1,81]).

In Population A2 zeigten sich für den Endpunkt Gesamtrate UE signifikante Interaktionen mit den Merkmalen psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte (Studie AMAGINE-3) und sPGA-Ansprechen zu Woche 12 (Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3). In Studie AMAGINE-3 zeigte sich für Patienten ohne psoriatische Arthritis in der Vorgeschichte ein signifikanter Nachteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 1,18 (95 % KI [1,02; 1,35]), während sich bei Patienten mit psoriatischer Arthritis in der Vorgeschichte kein signifikanter Unterschied ergab mit einem RR von 0,91 (95 % KI [0,74; 1,10]). In Bezug auf das Merkmal sPGA-Ansprechen zu Woche 12 wurde aufgrund der konsistenten Interaktion in beiden Studien eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten durchgeführt. Diese ergab für die Kategorie „nein“ einen statistisch signifikanter Nachteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 1,24 (95 % KI [1,10; 1,39]) und für die Kategorie „ja“ keinen signifikanten Unterschied mit einem RR von 0,94 [0,85; 1,03]). In Population A2 ergab sich außerdem eine signifikante Interaktion für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems und das Merkmal vorherige Nutzung biologischer Psoriasistherapie in beiden Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3. Aufgrund der konsistenten Interaktion in beiden Studien wurde eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten durchgeführt. Diese ergab für die Kategorie „ja“ einen statistisch signifikanter Nachteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 2,38 (95 % KI [1,24; 4,60]) und für die Kategorie „nein“ keinen signifikanten Unterschied mit einem RR von 0,64 (95 % KI [0,33; 1,24]).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie***

Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-82: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für den indirekten Vergleich

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): • 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): • Placebo • Brodalumab 140 oder 350 mg s.c. (Einzeldosis) • Placebo • Brodalumab: 700 mg IV (Einzeldosis)
Studie 20090062	nein	ja	abgeschlossen	22 Wochen	• 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	Induktionsphase: • Placebo • Brodalumab 140 mg • Brodalumab 210 mg jeweils s.c. Q2W + Woche 1 (Tag 1 bis Woche 10) Entzugsphase: • Zuordnung zu Brodalumab 210 mg s.c. Q2W (Wochen 12 bis 266) • Re-Randomisierung auf: ○ Placebo ○ Brodalumab 140 mg oder 210 mg s.c. Q2W + Woche 13 (Woche 12 bis 266 oder unzureichendes Ansprechen) Wiederbehandlungspha- se: • 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) jeweils plus Placebo und Brodalumab 140 oder 210 mg Q2W in der Folge (bis Woche 266

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					oder unzureichendes Ansprechen) Rescuetherapie (bis Woche 52) • 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: • 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: • 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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					bis 40 oder unzureichendes Ansprechen bei Woche 16) Rescuetherapie: • Brodalumab 210 mg s.c. Q2W • Ustekinumab 45 oder 90 mg s.c. Q12W Offene Verlängerungsphase: • 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	Induktionsphase: • 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: • 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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					unzureichendes Ansprechen) • Ustekinumab 45 oder 90 mg s.c. Q12W (Wochen 16 bis 40 oder unzureichendes Ansprechen bei Woche 16) Rescuetherapie: • Brodalumab 210 mg s.c. Q2W • Ustekinumab 45 oder 90 mg s.c. Q12W Offene Verlängerungsphase: • 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)
IV: intravenös; QW: wöchentlich; Q2W: alle 2 Wochen; Q4W: alle 4 Wochen; Q8W: alle 8 Wochen; Q12W: alle 12 Wochen; s.c. subkutan					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-82 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen der Tabelle 4-82 entsprechen dem Stand 08.08.2017.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-83 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für den indirekten Vergleich

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Studie 20060279	E5 nicht erfüllt
Studie 20090062	E5 nicht erfüllt

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

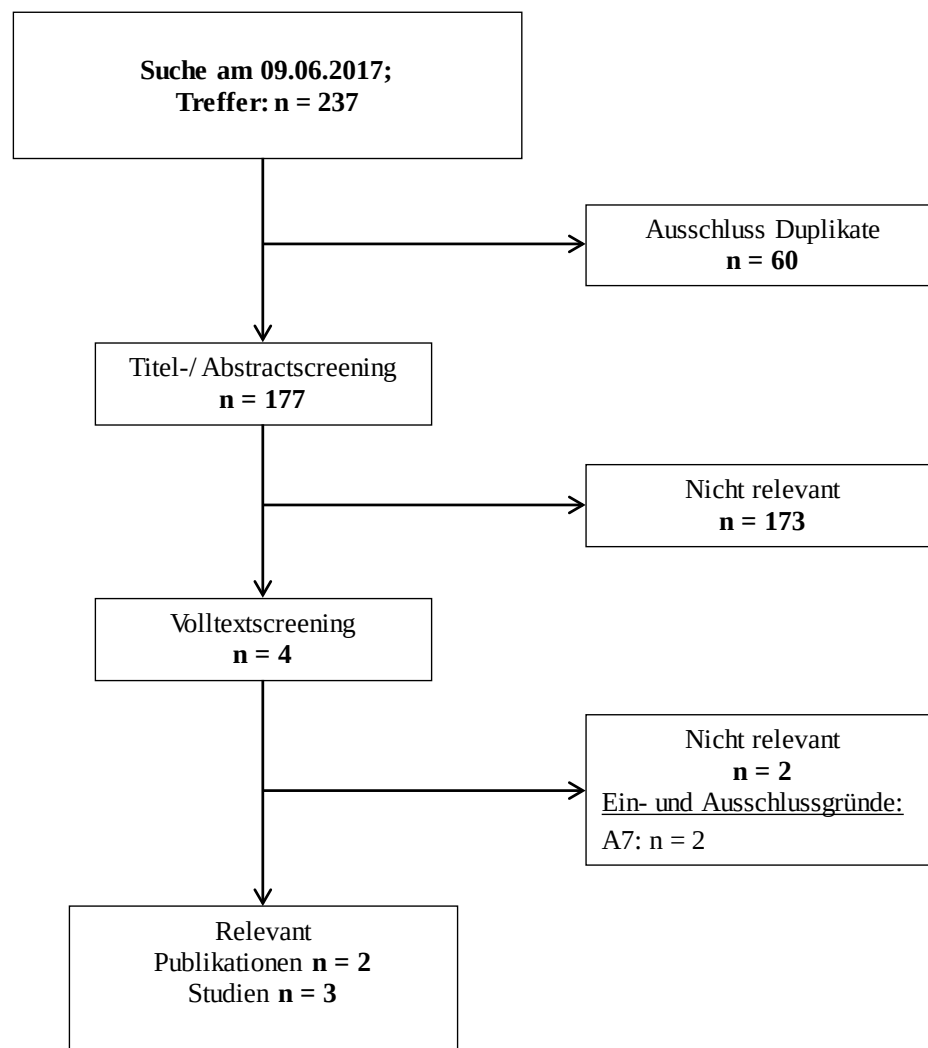


Abbildung 115: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich für Population A1

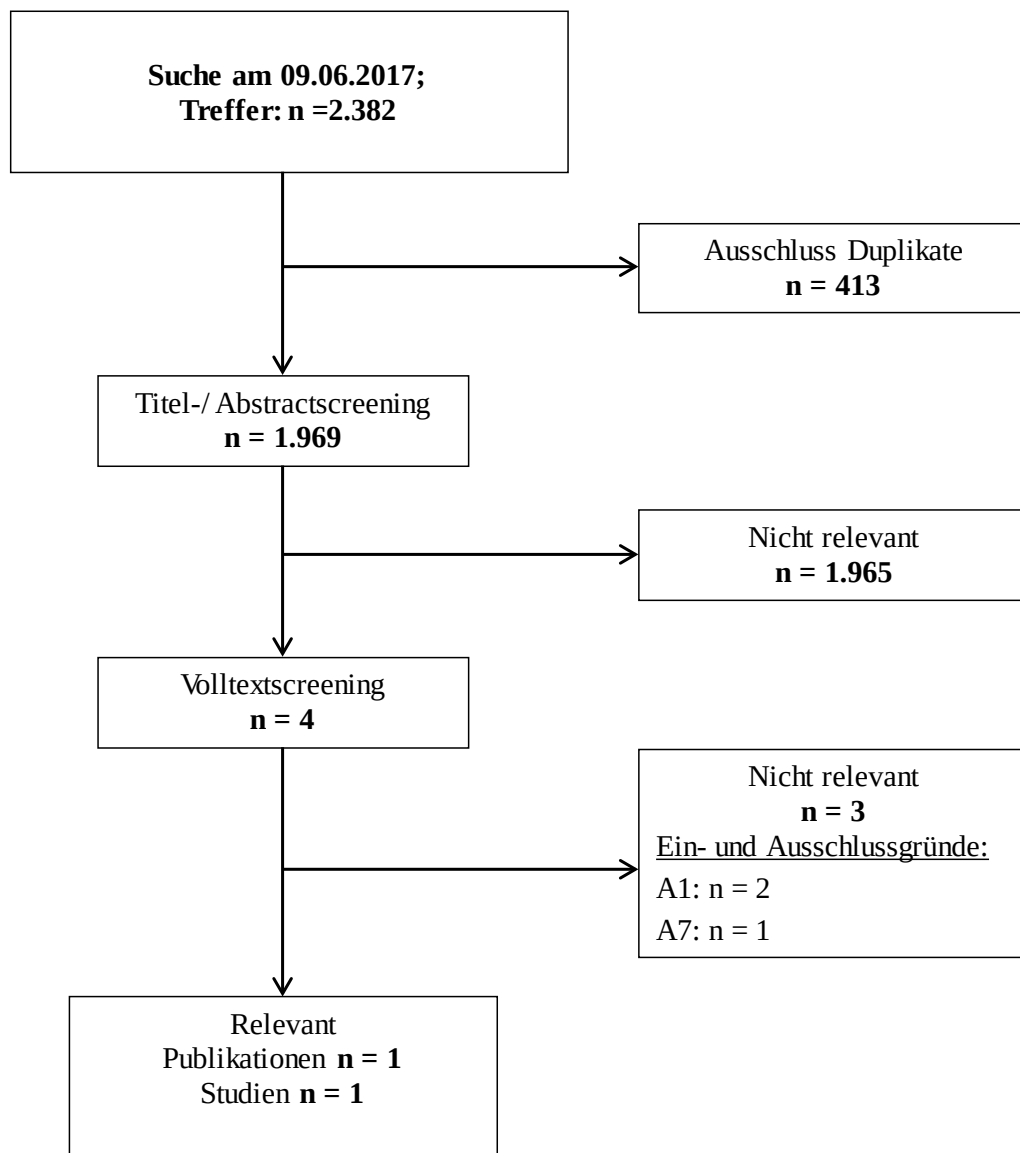


Abbildung 116: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Ciclosporin oder Fumarat oder Methotrexat oder Phototherapie für den indirekten Vergleich für Population A1

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen wurde am 09.06.2017 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung A1. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

Die bibliografische Literaturrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Brodalumab für den indirekten Vergleich für Population A1 ergab 237 Treffer, unter denen sich 60 Duplikate befanden. Für den indirekten Vergleich für Population A1 wurden die weiteren 177 Treffer bis auf vier Treffer in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen. Nach dem

Volltextscreening wurden zwei im Volltext gesichtete Publikationen über die Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3 als relevant erachtet (Lebwohl et al. 2015; Papp et al. 2016). Die beiden weiteren im Volltext geprüften Publikationen wurden begündet ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C). Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen. Der Ein- und Ausschluss erfolgte unter Berücksichtigung der Kriterien aus Abschnitt 4.2.2.

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit Ciclosporin oder Fumarat oder Methotrexat oder Phototherapie für den indirekten Vergleich für Population A1 ergab 2.382 Treffer, unter denen sich 413 Duplikate befanden. Die weiteren 1.969 Treffer wurden bis auf vier Treffer in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen. Die Suche nach RCTs mit Placebo vs. zVT ergab eine relevante im Volltext gesichtete Publikationen zur BRIDGE-Studie (Mrowietz et al. 2016). Die drei weiteren im Volltext geprüften Publikationen wurden begündet ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C). Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen. Der Ein- und Ausschluss erfolgte unter Berücksichtigung der Kriterien aus Abschnitt 4.2.2.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-84: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für einen indirekten Vergleich für Population A1

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich				
AMAGINE-1	<i>Clinicaltrials.gov</i> (ClinicalTrials.GOV 2015d) <i>EU-CTR</i> (EU-Clinical Trials Register 0000d) <i>WHO</i> (WHO ICTRP 2016a) <i>PharmnetBund</i> (PharmnetBund 0000b)	ja	ja (Papp et al. 2016)	Vorzeitig beendet
AMAGINE-2	<i>Clinicaltrials.gov</i> (ClinicalTrials.GOV 2015b) <i>EU-CTR</i> (EU-Clinical Trials Register 0000b) <i>WHO</i> (WHO ICTRP 2015a, 2016b)	ja	ja (Lebwohl et al. 2015)	Vorzeitig beendet
AMAGINE-3	<i>Clinicaltrials.gov</i> (ClinicalTrials.GOV 2015c, 2016) <i>EU-CTR</i> (EU-Clinical Trials Register 0000c) <i>WHO</i> (WHO ICTRP 2015b, 2016c, 2016d)	ja	ja (Lebwohl et al. 2015)	Vorzeitig beendet
Suche nach RCT mit Ciclosporin oder Fumarat oder Methotrexat oder Phototherapie für den indirekten Vergleich				
BRIDGE	<i>Clinicaltrials.gov</i> (ClinicalTrials.GOV 2015a) <i>EU-CTR</i> (EU-Clinical Trials Register 0000a) <i>PharmnetBund</i> (PharmnetBund 0000a)	nein	ja (Mrowietz et al. 2016)	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-84 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die der Tabelle 4-84 zugrundeliegenden Recherchen wurden am 06.06.2017 und 07.06.2017 durchgeführt. Die Suchstrategien für die verwendeten Studienregister sind in Anhang 4-B angegeben. Die Suche in den Studienregistern nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und einem geeigneten Brückenkomparator (Placebo) als Vergleichstherapie für den indirekten Vergleich für Fragestellung A1 erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.3.3 definierten Methodik.

Für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und einem geeigneten Brückenkomparator (Placebo) als Vergleichstherapie für Fragestellung A1 wurden insgesamt 45 Treffer zu 17 Studien identifiziert. Für die Suche nach Studien mit Ciclosporin oder Fumarat oder Methotrexat oder Phototherapie und einem geeigneten Brückenkomparator (Placebo) als Vergleichstherapie wurden insgesamt – nach Abzug von mehrfach identifizierten Einträgen – 603 Registereinträge (unbereinigt 724 Treffer) zu 394 Studien identifiziert. Die ausgeschlossenen Studien aus den Studienregisterrecherchen sind mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D angeführt.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für den indirekten Vergleich

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-85: Studienpool – RCT für den indirekten Vergleich in Population A1

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponser-te Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
AMAGINE-1	ja	ja	nein	ja (Amgen 2015b, 2016a)	ja (ClinicalTrials.G OV 2015d; EU-Clinical Trials Register 0000d; PharmnetBund 0000b; WHO ICTRP 2016a)	ja (Papp et al. 2016)
AMAGINE-2	ja	ja	nein	ja (Amgen 2015b, 2016b)	ja (ClinicalTrials.G OV 2015b; EU-Clinical Trials Register 0000b; WHO ICTRP 2015a, 2016b)	ja (Lebwohl et al. 2015)
AMAGINE-3	ja	ja	nein	ja (Amgen 2015a, 2016c)	ja (ClinicalTrials.G OV 2015c, 2016; EU-Clinical Trials Register 0000c; WHO ICTRP 2015b, 2016c, 2016d)	ja (Lebwohl et al. 2015)
BRIDGE	nein	nein	ja	nein	ja (ClinicalTrials.G OV 2015a; EU-Clinical Trials Register 0000a; PharmnetBund 0000a)	ja (Mrowietz et al. 2016)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-86: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche für Population A1

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
AMAGINE-1	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene, mittel- schwere bis schwere Plaque-Psoriasis (BSA $\geq$ 10 %, PASI $\geq$ 12 und sPGA $\geq$ 3)	Brodalumab 210 mg (n=222) Brodalumab 140 mg (n=219) Placebo (n=220) [Die Angaben be- ziehen sich auf die Induktionsphase, zu Beginn der Entzugsphase erfolgte eine Rerandomisierung.]	Induktionsphase: 12 Wochen Entzugsphase: Woche 12 bis 52 ab Woche 52: langfristige- Verlängerungs-Phase	Europa (Frankreich, Deutschland, Polen, Schweiz), Nordamerika (Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika) 8/2012–10/2015	Primärendpunkte: sPGA Responder, PASI 75 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: PASI 100 (Woche 12), sPGA = 0 (Woche 12), sPGA- Response (Woche 52), PSI-Responder, unerwünschte Ereignisse
AMAGINE-2	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene, mittel- schwere bis schwere Plaque-Psoriasis (BSA $\geq$ 10 %, PASI $\geq$ 12 und sPGA $\geq$ 3)	Brodalumab 210 mg (n=612) Brodalumab 140 mg (n=610) Ustekinumab (n=300) Placebo (n=309) [Die Angaben be- ziehen sich auf die Induktionsphase, zu Beginn der Erhaltungsphase erfolgte eine Rerandomisierung.]	Induktionsphase: 12 Wochen Erhaltungsphase: Woche 12 bis Woche 52 ab Woche 52: langfristige- Verlängerungs-Phase	Australien, Europa (Frankreich, Nieder- lande, Österreich, Polen, Portugal, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn), Nordamerika (Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika) 8/2012–10/2015	Primäre Endpunkte (je nach Vergleichs- therapie): PASI, PASI 75, PASI 100, sPGA-Response Patientenrelevante sekundäre Endpunkte (je nach Vergleichs- therapie), u.a.: PSI- Response, sPGA = 0, PASI50, BSA, NAPSI, DLQI, unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
AMAGINE-3	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene, mittel- schwere bis schwere Plaque-Psoriasis (BSA $\geq$ 10 %, PASI $\geq$ 12 und sPGA $\geq$ 3)	Brodalumab 210 mg (n=624) Brodalumab 140 mg (n=629) Ustekinumab (n=313) Placebo (n=315) [Die Angaben be- ziehen sich auf die Induktionsphase, zu Beginn der Erhaltungsphase erfolgte eine Rerandomisierung.]	Induktionsphase: 12 Wochen Erhaltungsphase: Woche 12 bis Woche 52 ab Woche 52: langfristige- Verlängerungs-Phase	Australien, Europa (Belgien, Frankreich, Griechenland, Italien, Lettland, Polen, Russland, Ungarn), Nordamerika (Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika) 9/2012–10/2015	Primäre Endpunkte (je nach Vergleichs- therapie): PASI, PASI 75, PASI 100, sPGA-Response Patientenrelevante sekundäre Endpunkte (je nach Vergleichs- therapie), u.a.: PSI- Response, sPGA = 0, PASI50, BSA, NAPSI, DLQI, unerwünschte Ereignisse
BRIDGE	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene, mittel- schwere bis schwere Plaque-Psoriasis (BSA $\geq$ 10 %, PASI $\geq$ 12 und sPGA $\geq$ 3)	LAS41008 (n=280) Fumaderm (n=286) Placebo (n=138)	Behandlung: 16 Wochen Unbehandeltes Follow-up: bis zu 12 Monate	Europa (Deutschland, Niederlande, Öster- reich, Polen) 01/2013–10/2015	Ko-primäre Endpunkte: PASI 75 Response, PGA Response (PGA 0 oder 1); PASI 90, BSA, unerwünschte Ereignisse
BSA: betroffene Körperfläche; DLQI: Dermatology Life Quality Index; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSI: Psoriasis Symptom Inventory; sPGA: static Physician's Global Assessment						
Quellen: Amgen 2015b, S. 1, 132, 133, 151, 165, 304–316; Amgen 2016a S. 1; Amgen 2015a, S. 1, 127–128, 162, 148, 292–304; Amgen 2016b S. 1; Amgen 2015d, S. 1, 148–149, 151–152, 166, 174–175; Amgen 2016c S. 1; (Mrowietz et al. 2016), S. 1–8						

Tabelle 4-87: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche für Population A1

Studie	Gruppe 1: Brodalumab	Gruppe 2: Fumaderm	Gruppe 3: Placebo	Gruppe 4: weiterer Studienarm (im indirekten Vergleich nicht berücksichtigt)	Gruppe 5: weiterer Studienarm (im indirekten Vergleich nicht berücksichtigt)
AMAGINE-1 ¹	Brodalumab Dosis 210 mg Q2W: s.c., alle zwei Wochen bis Woche 12, mit zusätzlicher Dosis in Woche 1	Nicht untersucht	Placebo s.c., im gleichen Rhythmus wie Brodalumab 210 mg Q2W	Brodalumab Dosis 140 mg Q2W: s.c., alle zwei Wochen bis Woche 12, mit zusätzlicher Dosis in Woche 1	Nicht untersucht
AMAGINE-2 ¹	Brodalumab Dosis 210 mg Q2W: s.c., alle zwei Wochen bis Woche 12, mit zusätzlicher Dosis in Woche 1	Nicht untersucht	Placebo s.c., im gleichen Rhythmus wie Brodalumab 210 mg Q2W und Ustekinumab	Brodalumab Dosis 140 mg Q2W: s.c., alle zwei Wochen bis Woche 12, mit zusätzlicher Dosis in Woche 1	Ustekinumab KG ≤ 100kg: 45 mg KG > 100 kg: 90 mg: s.c., Tag 1 und Woche 4
AMAGINE-3 ¹	Brodalumab Dosis 210 mg Q2W: s.c., alle zwei Wochen bis Woche 12, mit zusätzlicher Dosis in Woche 1	Nicht untersucht	Placebo s.c., im gleichen Rhythmus wie Brodalumab 210 mg Q2W und Ustekinumab	Brodalumab Dosis 140 mg Q2W: s.c., alle zwei Wochen bis Woche 12, mit zusätzlicher Dosis in Woche 1	Ustekinumab KG ≤ 100kg: 45 mg KG > 100 kg: 90 mg: s.c., Tag 1 und Woche 4
BRIDGE ²	Nicht untersucht	Fumaderm® (DMF pro Woche): W. 1: 30 mg OD (1x30 mg) W. 2: 60 mg BID (2x30 mg) W. 3: 90 mg TID (3x30 mg) W. 4: 120 mg QD (1x120 mg) W. 5: 240 mg BID (2x120 mg) W. 6: 360 mg TID (3x120 mg) W. 7: 480 mg TID (4x120 mg)	Placebo Tabletten im gleichen Rhythmus wie Fumaderm	LAS41008 (DMF pro Woche): W. 1: 30 mg OD (1x30 mg) W. 2: 60 mg BID (2x30 mg) W. 3: 90 mg TID (3x30 mg) W. 4: 120 mg QD (1x120 mg) W. 5: 240 mg BID (2x120 mg) W. 6: 360 mg TID (3x120 mg) W. 7: 480 mg TID (4x120 mg)	Nicht untersucht

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

Studie	Gruppe 1: Brodalumab	Gruppe 2: Fumaderm	Gruppe 3: Placebo	Gruppe 4: weiterer Studienarm (im indirekten Vergleich nicht berücksichtigt)	Gruppe 5: weiterer Studienarm (im indirekten Vergleich nicht berücksichtigt)
		W. 8: 600 mg TID (5x120 mg) W. 9-16: 720 mg TID (6x120 mg) Nach Woche 4 war im Falle von Unverträglichkeit eine Reduktion zur letzten tolerierten Dosis erlaubt		W. 8: 600 mg TID (5x120 mg) W. 9-16: 720 mg TID (6x120 mg) Nach Woche 4 war im Falle von Unverträglichkeit eine Reduktion zur letzten tolerierten Dosis erlaubt	
1: Für AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3 werden hier nur die Interventionen bis Woche 12 charakterisiert, da im indirekten Vergleich nur Behandlungsarme der Induktionsphase (bis Woche 12) der Studien betrachtet wurden. Da die Interventionen nach unterschiedlichen Dosierungsschemata verabreicht werden, wurde zur Aufrechterhaltung der Verblindung ein Double-Dummy-Design eingesetzt. 2: Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurde ein Double-Dummy-Design eingesetzt. Q2W = alle zwei Wochen; KG = Körpergewicht; s.c. = subcutan, W = Woche					

Tabelle 4-88: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für indirekte Vergleiche für Population A1

	AMAGINE-1		AMAGINE-2		AMAGINE-3		BRIDGE	
	Brodalumab	Placebo	Brodalumab	Placebo	Brodalumab	Placebo	Fumaderm®	Placebo
Geschlecht, n (%)								
Männlich	50 (78,1)	54 (79,4)	166 (64,3)	94 (73,4)	246 (74,3)	115 (68,5)	185 (65,4)	93 (67,9)
Weiblich	14 (21,9)	14 (20,6)	92 (35,7)	34 (26,6)	85 (25,7)	53 (31,5)	98 (34,6)	44 (32,1)
Alter (Jahre)								
Mittelwert ± Stdabw.	43,7 ± 11,1	45,8 ± 13,5	44,8 ± 12,9	43,4 ± 13,4	44,2 ± 13,0	43,9 ± 12,6	45,0 ± 13,8	44,0 ± 14,3
Range	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	18 – 87	18 – 78
Ethnie, n (%)								
Kaukasisch	60 (93,8)	64 (94,1)	226 (87,6)	105 (82,0)	299 (90,3)	157 (93,5)	280 (98,9)	137 (100,0)
Schwarz/Afroamerikanisch	0	3 (4,4)	12 (4,7)	8 (6,3)	9 (2,7)	1 (0,6)	0	0
Asiatisch	2 (3,1)	1 (1,5)	9 (3,5)	10 (7,8)	10 (3,0)	7 (4,2)	3 (1,1)	0
Andere	2 (3,1)	0	11 (4,3)	5 (3,9)	13 (3,9)	3 (1,8)	0	0
PASI Score								
Mittelwert ± Stdabw.	19,1 ± 6,9	19,1 ± 6,7	19,7 ± 7,8	19,1 ± 7,5	20,1 ± 8,3	18,8 ± 7,0	16,4 ± 6,79	16,2 ± 4,9
sPGA-Score	3,3 (0,5)	3,4 (0,5)	3,5 (0,6)	3,5 (0,6)	3,4 (0,6)	3,4 (0,5)	k.A.	k.A.
PGA Gruppe, n (%) ^a	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.		
Moderat							164 (60,1)	79 (60,3)
Moderat bis schwer							94 (34,4)	49 (37,4)
Schwer							15 (5,5)	3 (2,3)
Betroffene Körperoberfläche (BSA) (%)								
Mittelwert ± Stdabw.	25,1 ± 16,6	26,1 ± 17,9	25,1 ± 16,5	25,4 ± 15,0	27,7 ± 17,2	26,2 ± 16,1	21,3 ± 12,5	21,9 ± 12,3
Vorangegangene konventionelle systemische Therapie, n (%)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.		
Methotrexat							39 (13,8)	14 (10,2)
Ciclosporin							8 (2,8)	8 (5,8)

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

	AMAGINE-1		AMAGINE-2		AMAGINE-3		BRIDGE	
	Brodalumab	Placebo	Brodalumab	Placebo	Brodalumab	Placebo	Fumaderm®	Placebo
Fumaderm® Acitretin Apremilast							11 (3,9) 15 (5,3) 1 (0,4)	4 (2,9) 9 (6,6) 0
Vorangegangene systemische Therapie oder Phototherapie, n (%)	23 (35,9)	33 (48,5)	124 (48,1)	56 (43,8)	139 (42,0)	66 (39,3)	k.A.	k.A.
Vorangegangene nicht-medikamentöse Therapie inklusive Phototherapie, n (%)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	86 (30,4)	43 (31,4)
Vorangegangene biologische Therapie, n (%)	0	1 (1,5)	0	1 (0,8)	1 (0,3)	0	k.A.	k.A.
Interleukin Inhibitoren ^b	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	4 (1,4)	3 (2,2)
TNF- α -Inhibitoren ^c	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	6 (2,1)	0
k.A. Keine Angabe a: Die PGA-Skala wurde folgendermaßen definiert: 0, klar; 1, fast klar; 2, mild; 3, moderat; 4, moderat bis schwer; 5, schwer. b: Inclusive Secukinumab, Ustekinumab und Brodalumab c: Inclusive Adalimumab und Etanercept								

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

AMAGINE-1

Design

Die Studie AMAGINE-1 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie. In parallelen Gruppen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Brodalumab (140 mg Q2W und 210 mg Q2W) im Vergleich zu Placebo untersucht. Um eine Verblindung sicherzustellen, wurde die Studie im Double-Dummy-Design durchgeführt.

Nach einer Screening-Phase (≥ 7 Tage, ≥ 30 Tage), begann die Studie mit der Induktionsphase (Tag 1–Woche 12), in der insgesamt N=661 Patienten mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (Brodalumab 210 mg Q2W : Brodalumab 140 mg Q2W : Placebo) randomisiert wurden. Stratifizierung erfolgte auf Basis des Gewichtes (≤ 100 kg, > 100 kg), vorheriger Biologika-Therapie (ja, nein), und geographischer Region (definiert als Land für alle Länder mit Ausnahme der USA und als geographische Region für die USA); der Anteil der Teilnehmer mit vorheriger Biologika-Therapie wurde auf 50% begrenzt. In der Entzugsphase (Woche 12–16) wurden die Teilnehmer, die zuvor in einen der Brodalumab-Arme randomisiert worden waren und in Woche 12 einen sPGA = 0 oder 1 aufwiesen, mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 entweder zu ihrer ursprünglichen Brodalumab-Dosis oder zum Placebo-Arm rerandomisiert. Blockrandomisierung innerhalb jedes Stratum mittels eines Sprachdialogsystems (engl. Interactive Voice Response System) sorgte jeweils für eine gleichmäßige Zuordnung der Patienten zu den Parallelarmen.

Alle Teilnehmer erhielten alle zwei Wochen (mit zusätzlicher Dosis in den Wochen 1 und 13) Brodalumab s.c bzw. Placebo s.c. (entsprechend der Zugehörigkeit zum jeweiligen Randomisierungsarm). In der Entzugsphase erhielten Teilnehmer eine Wiederbehandlung, wenn ab Woche 16 bis Woche 52 eine Rückkehr der Krankheit auftrat (sPGA ≥ 3). Eine sogenannte Rettungsbehandlung mit Brodalumab 210 mg erhielten Teilnehmer, wenn bei ihnen bis Woche 52 eine Rückkehr der Krankheit auftrat (sPGA ≥ 3), eine kontinuierliche 12-wöchige Behandlung mit der jeweiligen Induktionsdosis durchgeführt worden war, und der Teilnehmer über einen Zeitraum von vier Wochen einen sPGA von 2 oder einen sPGA von ≥ 3 aufwies.

Die primäre Ziele der Studie waren: 1) die Überlegenheit von Brodalumab (in den Dosierungen 210 mg Q2W, und 140 mg Q2W für Teilnehmer ≤ 100 kg bzw. 210 mg Q2W für Teilnehmer > 100 kg) in Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bezüglich der Heilung von Psoriasis, gemessen an der Anzahl der Teilnehmer, die nach 12 Wochen einen sPGA von 0 oder 1 aufwiesen zu zeigen, und 2) die Überlegenheit von Brodalumab (in den Dosierungen 210 mg Q2W, und 140 mg Q2W für Teilnehmer ≤ 100 kg bzw. 210 mg Q2W für Teilnehmer > 100 kg) in Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bezüglich der Heilung von Psoriasis, gemessen an der Anzahl der Teilnehmer, die bis Woche 12 eine 75%

Verbesserung des PASI-Scores (PASI 75) erreichten, zu zeigen. Wichtige patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren unter anderem der Anteil der Teilnehmer mit sPGA = 0 nach 12 Wochen im Vergleich mit Placebo, Anteil der Teilnehmer mit PASI 100 in Woche 12 im Vergleich mit Placebo, Anteil sPGA-Responder nach 52 Wochen, Anteil PSI-Responder nach Woche 12. Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit waren u.a. unerwünschte Ereignisse, Ereignisse von besonderem Interesse und Antikörper gegen Brodalumab.

Die Auswertung der primären und sekundären Endpunkte erfolgte mittels ANCOVA für prozentuale Verbesserung des PASI-Scores (adjustiert für Baseline-PASI-Score) und andere kontinuierliche Endpunkte. Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test und logistischer Regressionsanalysen wurden für PASI-Response (adjustiert für Baseline-PASI-Kategorie), sPGA-Response (adjustiert nach Baseline sPGA-Wert = 3, 4 oder 5) und andere kategorische Endpunkte verwendet. Alle Analysen der primären Endpunkte wurden außerdem für Körpergewicht (≤ 100 kg, > 100 kg), vorheriger Biologika-Therapie und geographischer Region adjustiert. Für wesentliche Endpunkte und Sicherheit wurden darüber hinaus Subgruppenanalyse unter anderem für folgende Faktoren bei Baseline geplant: Vorerkrankungen, Vor- und Begleittherapien, Charakteristika der Krankheitsschwere und Gewichtskategorien.

Endpunkte bis Woche 12 wurden primär im Full-Analysis-Set (FAS) ausgewertet, das alle Teilnehmer einschließt, die zu Beginn der Studie randomisiert wurden (N=661). Fehlende dichotome Werte wurden in diesem Set als Non-Responder imputiert, fehlende kontinuierliche Werte mittels multipler Imputation. Die Auswertung für die Verträglichkeit bis Woche 12 basiert auf dem Safety-Analysis-Set (N=661). Zu Woche 12 wurden alle Patienten aus dem Placebo-Arm und diejenigen aus den Brodalumab 140 mg und 210 mg-Armen ohne Ansprechen mit Brodalumab 210 mg weiterbehandelt (N=345). Patienten der Brodalumab-Armen mit einem Therapieansprechen wurden rerandomisiert. Die Auswertung für Endpunkte nach der Rerandomisierung basiert auf dem Efficacy-Evaluable-Subset, das rerandomisierten Teilnehmer einschließt (N=283). Die Auswertung für die Verträglichkeit bis Woche 52 basiert auf den Safety-Evaluable-Subsets für rerandomisierte Teilnehmer (N=283) und für nicht-rerandomisierte Teilnehmer (N=344), das alle Teilnehmer einschließt, die zu Beginn der Studie in die Entzugsphase eingetreten sind und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das Per-Protocol-Analysis-Set (PPS) umfasst alle Patienten, die keine wesentliche Protokollverletzung begingen (N=514 bei Woche 12 bzw. N=209 bei Woche 52).

Studienpopulation

In die Studie AMAGINE-1 wurden Männer und Frauen mit dem Alter ≥ 18 und ≤ 75 zum Zeitpunkt des Screenings mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (≥ 6 Monate vor Beginn der Induktionsphase diagnostiziert), mit BSA $\geq 10\%$, PASI ≥ 12 und sPGA ≥ 3 eingeschlossen. Wichtige Ausschlusskriterien waren unter anderem Vorerkrankungen wie spezielle andere Hauterkrankungen wie z.B. Psoriasis guttata, infektiöse Krankheiten, oder Herzinfarkt.

Die Betrachtung der demographischen Charakteristika erfolgte für die Studienteilnehmer, die eine konstante Behandlung über 12 Wochen mit Brodalumab 210 mg bzw. Placebo erhalten haben und die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet waren [Population A1].

Die Behandlungsarme Brodalumab 210 mg und Placebo sind hinsichtlich demographischer und klinischer Charakteristika weitgehend homogen. Das mittlere Alter lag für die Gruppen Brodalumab / Placebo bei 43,7 / 45,8 Jahren. Männlichen Geschlechts waren 78,1 % / 79,4 %. Das mittlere Gewicht lag bei 87,2 kg/ 87,6 kg. Bezüglich ethnischer Herkunft waren 93,8 % / 94,1 % ethnisch kaukasisch. Die betroffene Körperoberfläche lag bei 25,1 % / 26,1 %. Auch die patientenrelevanten Endpunkte bei Baseline waren zwischen den Behandlungsarmen homogen. Der mittlere PASI-Wert lag bei 19,1 / 19,1. Der mittlere sPGA-Wert lag bei 3,3 / 3,4. Der Anteil der Teilnehmer mit vorangegangener systemische Therapie oder Phototherapie unterschied sich numerisch zwischen den Behandlungsarmen (35,9 % / 48,5 %) (Tabelle 4-88).

Insgesamt sind sowohl die demographischen als auch die klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen Brodalumab und Placebo sehr homogen, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedliche Behandlung ermöglicht.

AMAGINE-2

Design

Die Studie AMAGINE-2 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie. In parallelen Gruppen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Brodalumab (140 mg und 210 mg) im Vergleich zu Ustekinumab und Placebo untersucht. Um eine Verblindung sicherzustellen, wurde die Studie im Double-Dummy-Design durchgeführt.

Die Studie begann mit der sogenannten Induktionsphase (Tag 1–Woche 12), in der insgesamt N = 1.831 Patienten mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:1:1 auf vier Behandlungsarme (Brodalumab 210 mg Q2W : Brodalumab 140 mg Q2W : Ustekinumab : Placebo) randomisiert wurden. Stratifizierung erfolgte auf Basis des Gewichtes (≤ 100 kg, > 100 kg), vorheriger Biologika-Therapie (ja, nein), und geographischer Region (definiert als Land für alle Länder mit Ausnahme der USA und als geographische Region für die USA); der Anteil der Teilnehmer mit vorheriger Biologika-Therapie wurde auf 50% begrenzt). Permutierte Blockrandomisierung innerhalb jedes Stratums mittels eines Sprachdialogsystems (engl. *Interactive Voice Response System*) sorgte jeweils für eine gleichmäßige Zuordnung der Patienten zu den Parallelarmen. Alle Teilnehmer erhielten jede zweite Woche, mit zusätzlicher Dosis in Woche 1 Brodalumab s.c 210 mg bzw 140 mg bzw. Brodalumab-Placebo s.c. (entsprechend der Zugehörigkeit zum jeweiligen Randomisierungsarm). Alle Teilnehmer erhielten zusätzlich an Tag 1 und in Woche 4 Ustekinumab s.c. (Körpergewicht ≤ 100 kg: 45 mg; Körpergewicht > 100 kg: 90 mg) bzw. Ustekinumab-Placebo s.c. (entsprechend der Zugehörigkeit zum jeweiligen Randomisierungsarm). Der Induktionsphase folgte eine Rerandomisierung in der Erhaltungsphase (bis Woche 52), der sich wiederum eine langfristige-Verlängerungs-Phase anschloss (ab Woche 52).

Die indirekten Vergleiche basieren bei AMAGINE-2 auf Ergebnissen der Induktionsphase (bis Woche 12). Genauere Beschreibungen des Studiendesigns und -verlaufs, wie auch der Dosierung der Interventionen, Ziele der Studie und analytische/statistische Methoden finden sich unter 4.3.1.2.1.

Studienpopulation

In die Studie AMAGINE-2 wurden Männer und Frauen mit dem Alter ≥ 18 und ≤ 75 zum Zeitpunkt des Screenings mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (≥ 6 Monate vor Beginn der Induktionsphase diagnostiziert), mit BSA $\geq 10\%$, PASI ≥ 12 und sPGA ≥ 3 eingeschlossen. Wichtige Ausschlusskriterien waren unter anderem Vorerkrankungen wie spezielle andere Hauterkrankungen wie z.B. Psoriasis guttata, infektiöse Krankheiten, oder Herzinfarkt.

Die Betrachtung der demographischen Charakteristika erfolgte für die Studienteilnehmer, die eine konstante Behandlung über 12 Wochen mit Brodalumab 210 mg bzw. Placebo erhalten haben und die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet waren [Population A1].

Die Behandlungsarme Brodalumab 210 mg und Placebo sind hinsichtlich demographischer und klinischer Charakteristika weitgehend homogen. Das mittlere Alter lag für die Gruppen Brodalumab / Placebo bei 44,8 / 43,4 Jahren. Der Anteil der Teilnehmer männlichen Geschlechts unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen (64,3 % / 73,4 %). Bezüglich ethnischer Herkunft waren 87,6% / 82,0 % ethnisch kaukasisch. Die betroffene Körperoberfläche lag bei 25,1 % / 25,4 %. Auch die patientenrelevanten Endpunkte bei Baseline waren zwischen den Behandlungsarmen homogen. Der mittlere PASI-Wert lag bei 19,7 / 19,1. Der mittlere sPGA-Wert lag bei 3,5 / 3,5. Der Anteil der Teilnehmer mit bestimmten vorangegangenen Therapien war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (Tabelle 4-88).

Insgesamt sind sowohl die demographischen als auch die klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen Brodalumab und Placebo sehr homogen, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedliche Behandlung ermöglicht.

AMAGINE-3

Design

Die Studie AMAGINE-3 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie. In parallelen Gruppen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Brodalumab (140 mg und 210 mg) im Vergleich zu Ustekinumab und Placebo untersucht. Um eine Verblindung sicherzustellen, wurde die Studie im Double-Dummy-Design durchgeführt.

Die Studie begann mit der sogenannten Induktionsphase (Tag 1–Woche 12), in der insgesamt N = 1.831 Patienten mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:1:1 auf vier Behandlungsarme (Brodalumab 210 mg Q2W : Brodalumab 140 mg Q2W : Ustekinumab : Placebo) randomisiert wurden. Stratifizierung erfolgte auf Basis des Gewichtes (≤ 100 kg, > 100 kg), vorheriger Biologika-Therapie (ja, nein), und geographischer Region (definiert als Land für alle Länder

mit Ausnahme der USA und als geographische Region für die USA); der Anteil der Teilnehmer mit vorheriger Biologika-Therapie wurde auf 50% begrenzt). Permutierte Blockrandomisierung innerhalb jedes Stratum mittels eines Sprachdialogsystems (engl. Interactive Voice Response System) sorgte jeweils für eine gleichmäßige Zuordnung der Patienten zu den Parallelarmen. Alle Teilnehmer erhielten jede zweite Woche, mit zusätzlicher Dosis in Woche 1 Brodalumab s.c. 210 mg bzw. 140 mg bzw. Brodalumab-Placebo s.c. (entsprechend der Zugehörigkeit zum jeweiligen Randomisierungsarm). Alle Teilnehmer erhielten zusätzlich an Tag 1 und in Woche 4 Ustekinumab s.c. (Körpergewicht ≤ 100 kg: 45 mg; Körpergewicht > 100 kg: 90 mg) bzw. Ustekinumab-Placebo s.c. (entsprechend der Zugehörigkeit zum jeweiligen Randomisierungsarm). Der Induktionsphase folgte eine Rerandomisierung in der Erhaltungsphase (bis Woche 52), der sich wiederum eine langfristige-Verlängerungs-Phase anschloss (ab Woche 52).

Die indirekten Vergleiche basieren bei AMAGINE-3 auf Ergebnissen der Induktionsphase (bis Woche 12). Genauere Beschreibungen des Studiendesigns und -verlaufs, wie auch der Dosierung der Interventionen, Ziele der Studie und analytische/statistische Methoden finden sich unter 4.3.1.2.1.

Studienpopulation

In die Studie AMAGINE-3 wurden Männer und Frauen mit dem Alter ≥ 18 und ≤ 75 zum Zeitpunkt des Screenings mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (≥ 6 Monate vor Beginn der Induktionsphase diagnostiziert), mit BSA $\geq 10\%$, PASI ≥ 12 und sPGA ≥ 3 eingeschlossen. Wichtige Ausschlusskriterien waren unter anderem Vorerkrankungen wie spezielle andere Hauterkrankungen wie z.B. Psoriasis guttata, infektiöse Krankheiten, oder Herzinfarkt.

Die Betrachtung der demographischen Charakteristika erfolgte für die Studienteilnehmer, die eine konstante Behandlung über 12 Wochen mit Brodalumab 210 mg bzw. Placebo erhalten haben und die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet waren [Population A1].

Die Behandlungsarme Brodalumab 210 mg und Placebo sind hinsichtlich demographischer und klinischer Charakteristika sehr homogen. Das mittlere Alter lag für die Gruppen Brodalumab / Placebo bei 44,2 / 43,9 Jahren. Männlichen Geschlechts waren 74,3 % / 68,5 %. Bezüglich ethnischer Herkunft waren 90,3% / 93,5 % ethnisch kaukasisch. Die betroffene Körperoberfläche lag bei 27,7 % / 26,2 %. Auch die patientenrelevanten Endpunkte bei Baseline waren zwischen den Behandlungsarmen homogen. Der mittlere PASI-Wert lag bei 20,1 / 18,8. Der mittlere sPGA-Wert lag bei 3,4 / 3,4. Der Anteil der Teilnehmer mit bestimmten vorangegangenen Therapien war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (Tabelle 4-88).

Insgesamt sind sowohl die demographischen als auch die klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen Brodalumab und Placebo bei Baseline sehr homogen, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedliche Behandlung ermöglicht.

BRIDGE

Design

Die Studie BRIDGE ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie. In parallelen Gruppen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von LAS41008 im Vergleich zu Fumaderm und Placebo untersucht. Um eine Verblindung sicherzustellen, wurde die Studie im Double-Dummy-Design durchgeführt.

Das primäre Ziel der Studie war, die Wirksamkeit und Sicherheit von LAS41008 im Vergleich zu Fumaderm und Placebo zu zeigen. Primäre Endpunkte waren PASI 75 und sPGA = 0 oder 1 nach 16 Wochen Behandlung. Sicherheits-Endpunkte waren unter anderem unerwünschte Ereignisse und bestimmte hämatologische und chemische Tests während der Behandlungs- und Follow-Up-Phase.

Zu Beginn der Behandlungsphase wurden Teilnehmer (n=699) mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:1 (LAS41008 : Fumaderm : Placebo) randomisiert. Nach der Behandlungsphase folgte eine Follow-Up Phase von 12 Monaten, während der die Teilnehmer nicht behandelt wurden. Die Randomisierungssequenz wurde mittels eines interaktiven web-basierten Antwort-Systems erstellt.

Die primären Endpunkte PASI 75 und sPGA-Response wurden mittels des Wald-Tests für Risikounterschiede analysiert. Multiple Vergleiche wurden mithilfe einer hierarchischen Herangehensweise berücksichtigt (zuerst Überlegenheits-Tests, dann Nicht-Unterlegenheits-Tests). Sicherheits-Endpunkte wurden deskriptiv basierend auf dem Safety-Analysis-Set beschrieben. Fehlende Werte des PASI- und sPGA-Scores wurden mittels LOCF imputiert, wobei auch Sensitivitätstests durchgeführt wurden, in der die fehlenden Werte wie *Non-Responders* behandelt wurden.

Die statistische Analyse basierte auf dem Full-Analysis-Set (FAS) das alle Teilnehmer einschließt, die zu Beginn der Studie randomisiert wurden (n=671) und dem Per-Protocol-Analysis-Set (PPS) , das alle Patienten umfasst, die keine wesentliche Protokollverletzung begingen. Fehlende Werte wurden anhand von LOCF imputiert bzw. wie Non-Responders behandelt.

Studienpopulation

Einschlusskriterien der BRIDGE-Studie waren ein Alter von ≥ 18 Jahren und die Diagnose einer chronischen mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis (≥ 12 Monate). Das Kriterium der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis wurde über einen PASI > 10 , BSA $> 10\%$ und PGA ≥ 3 definiert.

Die Betrachtung der demographischen Charakteristika erfolgte für die Studienteilnehmer, die eine konstante Behandlung über 16 Wochen mit Fumaderm® bzw. Placebo erhalten haben.

Die Behandlungsarme Fumaderm® und Placebo sind hinsichtlich demographischer und klinischer Charakteristika sehr homogen. Das mittlere Alter lag für die Gruppen Fumaderm® /

Placebo bei 45,0 / 44,0 Jahren. Männlichen Geschlechts waren 65,4 % / 67,9 %. Bezüglich ethnischer Herkunft waren 98,9 % / 100,0 % ethnisch kaukasisch. Die betroffene Körperoberfläche lag bei 21,3 % / 21,9 %. Auch die patientenrelevanten Endpunkte bei Baseline waren zwischen den Behandlungsarmen homogen. Der mittlere PASI-Wert lag bei 16,4 / 16,2. Die Verteilung auf die PGA-Gruppen moderat, moderat bis schwer und schwer war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Der Anteil der Teilnehmer mit bestimmten vorangegangenen Therapien war ebenfalls zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (Tabelle 4-88).

Insgesamt sind sowohl die demographischen als auch die klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen LAS41008, Fumaderm und Placebo sehr homogen, was die kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedliche Behandlung ermöglicht.

Unterschiede AMAGINE-1, AMAGINE-2, AMAGINE-3 und BRIDGE

Die Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche sind in Tabelle 4-86 aufgeführt. Alle vier eingeschlossenen Studien sind randomisiert kontrolliert und doppelblind, mit parallelen Behandlungsarmen. Sie untersuchen die Effekte einer bestimmten Intervention auf die Krankheitsschwere von Psoriasis, unter anderem anhand der primären Endpunkte sPGA und PASI-Werte. Dabei schließen sie alle nur Patienten mit mittel-schwerer bis schwerer Psoriasis ein. Die Studien sind in Bezug auf die Patientencharakteristika vergleichbar (Tabelle 4-88).

Die BRIDGE-Studie umfasst eine Behandlungsdauer von 16 Wochen, gefolgt von einem 12-monatigen Follow-Up, und untersucht das Medikament LAS41008 im Vergleich zu Fumaderm® und Placebo. Die Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3 umfassen im Unterschied hierzu eine Behandlungsdauer von insgesamt 52 Wochen und untersuchen das Medikament Brodalumab. AMAGINE-2 und AMAGINE-3 sind placebo- und aktivkontrolliert (Ustekinumab), während AMAGINE-1 im Unterschied dazu lediglich placebokontrolliert ist. Dabei ist in den AMAGINE-Studien jeweils nur die 12-wöchige Induktionsphase placebokontrolliert, so dass für den indirekten Vergleich nur die Betrachtung dieses Zeitraums in Betracht kommt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse von AMAGINE-1, AMAGINE-2, AMAGINE-3 und BRIDGE auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2, AMAGINE-3 und BRIDGE sind aus mehreren Gründen gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zum einen wurden die Studien in westlichen Industrieländern (Australien, Europa, Nordamerika [USA und Kanada]) (Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3) und Deutschland, Niederlande, Österreich, Polen (BRIDGE-Studie) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt und der überwiegende Teil der Studienpopulation zählt zur ethnischen Gruppe „weiß“ (Tabelle 4-88).

Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

Es gibt demnach keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-89: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
AMAGINE-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMAGINE-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMAGINE-3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
BRIDGE	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie AMAGINE-1 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte kontrollierte, dreiarmlige Phase III Studie. Die Randomisierung wurde mittels eines Sprachdialogsystems (engl. *Interactive Voice Response System*) durchgeführt. Damit sind eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung zu den Gruppen sichergestellt. Patienten und behandelnde Personen waren verblindet. Endpunkte wurden gemäß des Studienprotokolls berichtet, eine ergebnisunabhängige Berichterstattung liegt dementsprechend vor. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial daher als niedrig eingeschätzt.

Die Studie AMAGINE-2 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte kontrollierte, mehrarmige Phase III Studie. Die Randomisierung wurde mittels eines Sprachdialogsystems (engl. *Interactive Voice Response System*) durchgeführt. Damit sind eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung zu den Gruppen sichergestellt. Patienten und behandelnde Personen waren verblindet. Endpunkte wurden gemäß des Studienprotokolls berichtet, eine ergebnisunabhängige Berichterstattung liegt dementsprechend vor. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial daher als niedrig eingeschätzt.

Die Studie AMAGINE-3 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte kontrollierte, mehrarmige Phase III Studie. Die Randomisierung wurde mittels eines

Sprachdialogsystems (engl. *Interactive Voice Response System*) durchgeführt. Damit sind eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung zu den Gruppen sichergestellt. Patienten und behandelnde Personen waren verblindet. Endpunkte wurden gemäß des Studienprotokolls berichtet, eine ergebnisunabhängige Berichterstattung liegt dementsprechend vor. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial daher als niedrig eingeschätzt.

Die BRIDGE-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, dreiarmlige Phase III Studie. Die Randomisierung wurde mittels eines interaktiven Internet-basierten Systems (IWRS) durchgeführt. Damit sind eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung zu den Gruppen sichergestellt. Patienten und behandelnde Personen waren verblindet. Ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es wurden allerdings die in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial daher als niedrig eingeschätzt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität	Morbidität		Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Verträglich- keit ^a
	Tödliche UE	PASI-Respon- deranalysen (PASI 90-, PASI 75-Response	PGA		
AMAGINE-1	ja	ja	ja	ja	ja
AMAGINE-2	ja	ja	ja	ja	ja
AMAGINE-3	ja	ja	ja	ja	ja
BRIDGE	ja	ja	ja	nein	ja
a: Die Verträglichkeit wurde operationalisiert als Gesamtrate UE, schwerwiegende UE, Studienabbruch aufgrund von UE und den Einzel-UE Diarrhoe, Schmerzen im Oberbauch, Abdominalschmerz, Übelkeit, Flatulenz, Erbrechen, Pruritus, Erythem, Brennendes Gefühl auf der Haut, Nasopharyngitis, Hitzegefühl, Lymphopenie, Eosinophilie und Kopfschmerz					

4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Im Folgenden werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse jedes einzelnen patientenrelevanten Endpunkts in einem separaten Abschnitt betrachtet.

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

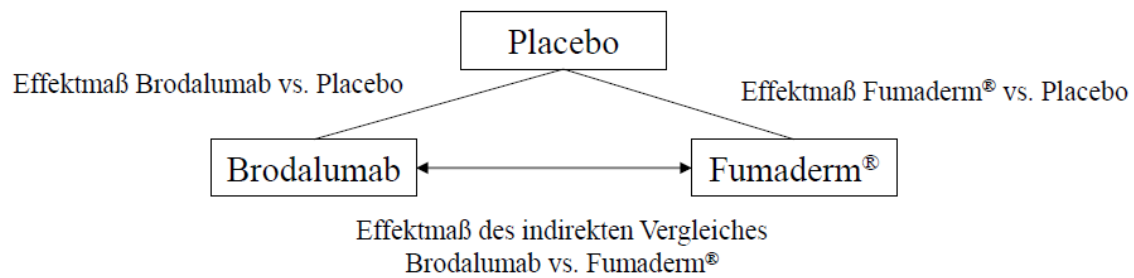
4.3.2.1.3.1.1 Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-91: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Brodalumab	Fumaderm®	Placebo
3	AMAGINE-1	•		•
	AMAGINE-2	•		•
	AMAGINE-3	•		•
1	BRIDGE		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-92: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität

Studie	Operationalisierung
AMAGINE-1	Rate an fatalen Ereignissen, die im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichtet wurden. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-2	Rate an fatalen Ereignissen, die im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichtet wurden. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-3	Rate an fatalen Ereignissen, die im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichtet wurden. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Start der Therapie.
BRIDGE	Rate an fatalen Ereignissen, die im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichtet wurden. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 16 Wochen nach Start der Therapie.

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

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

Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Mortalität in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMAGINE-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMAGINE-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMAGINE-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BRIDGE	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AMAGINE-1-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Brodalumab- und Placebo-Arm wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Kriterien für Population A1 erfüllen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

AMAGINE-2-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Brodalumab- und Placebo-Arm wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Kriterien für Population A1 erfüllen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

AMAGINE-3-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Brodalumab- und Placebo-Arm wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Kriterien für Population A1 erfüllen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

BRIDGE-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Fumaderm®- und Placebo-Arm wurden insgesamt 420 von 424 Patienten (99,0%) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da der SAP nicht vorlag, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Da die Analyse auf Basis der

Responderraten erfolgte, die in der Publikation angegeben ist, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Endpunkt tödliche UE während 12 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo

	Brodalumab	Placebo	Brodalumab vs. Placebo			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
Tödliche UE, Woche 12, ITT-Population						
AMAGINE-1	0/64	0/68	NA	NA	NA	NA
AMAGINE-2	0/258	0/128	NA	NA	NA	NA
AMAGINE-3	0/331	0/168	NA	NA	NA	NA
Meta-Analyse (AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	0/653	0/364	NA	NA	NA	NA
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten gesamt; NA: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata						
a: Modell enthält den Faktor Studie als festen Effekt						

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Endpunkt tödliche UE während 16 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche; Fumaderm® vs. Placebo

	Fumaderm®	Placebo	Fumaderm® vs. Placebo	
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]
Tödliche UE, Woche 16, ITT-Population				
BRIDGE	1/283 (<1,0)	0/137	NA	NA
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten gesamt; NA: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis				
Quelle: Mrowietz et al. 2016				

In der untersuchten Population traten in den AMAGINE-Studien keine Todesfälle auf. In der BRIDGE-Studie wurde ein Todesfall im Fumaderm®-Arm berichtet, der vom Prüfarzt als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen wurde (Mrowietz et al. 2016).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Da in der untersuchten Population in den AMAGINE-Studien insgesamt kein Todesfall berichtet wurde, wird auf eine Meta-Analyse verzichtet.

Indirekter Vergleich

In den AMAGINE-Studien wurde für die untersuchte Population kein Todesfall berichtet. In der BRIDGE-Studie trat ein Todesfall im Fumaderm-Arm auf. Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt, da für Brodalumab gegen Placebo keine Effektmaße vorlagen. Wegen der geringen Ereignisraten ist nicht von einem Unterschied auszugehen.

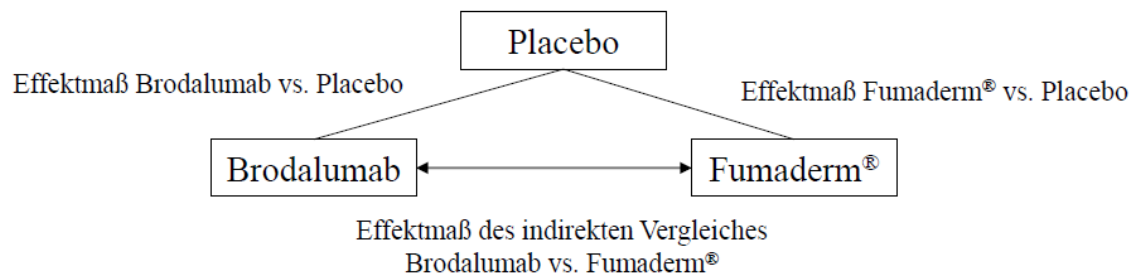
4.3.2.1.3.1.2 PASI– indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-96: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Endpunkt PASI

Anzahl Studien	Studie	Brodalumab	Fumaderm®	Placebo
3	AMAGINE-1	•		•
	AMAGINE-2	•		•
	AMAGINE-3	•		•
1	BRIDGE		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-97: Operationalisierung von Endpunkt PASI

Studie	Operationalisierung
AMAGINE-1	- PASI 90-Responder Verbesserung Psoriasis Area and Severity Index (PASI) um mindestens 90 % im Vergleich zum Ausgangswert - PASI 75-Responder: Verbesserung Psoriasis Area and Severity Index (PASI) um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert Die Analyse basiert auf der ITT Population zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-2	- PASI 90-Responder Verbesserung Psoriasis Area and Severity Index (PASI) um mindestens 90 % im Vergleich zum Ausgangswert - PASI 75-Responder: Verbesserung Psoriasis Area and Severity Index (PASI) um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert Die Analyse basiert auf der ITT Population zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-3	- PASI 90-Responder Verbesserung Psoriasis Area and Severity Index (PASI) um mindestens 90 % im Vergleich zum Ausgangswert - PASI 75-Responder: Verbesserung Psoriasis Area and Severity Index (PASI) um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert Die Analyse basiert auf der ITT Population zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Start der Therapie.
BRIDGE	- PASI 90-Responder Verbesserung Psoriasis Area and Severity Index (PASI) um mindestens 90 % im Vergleich zum Ausgangswert - PASI 75-Responder: Verbesserung Psoriasis Area and Severity Index (PASI) um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert Die Analyse basiert auf der ITT Population zum Zeitpunkt 16 Wochen nach Start der Therapie.

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

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

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PASI in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMAGINE-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMAGINE-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMAGINE-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BRIDGE	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AMAGINE-1-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Brodalumab- und Placebo-Arm wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Kriterien für Population A1 erfüllen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

AMAGINE-2-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Brodalumab- und Placebo-Arm wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Kriterien für Population A1 erfüllen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

AMAGINE-3-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Brodalumab- und Placebo-Arm wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Kriterien für Population A1 erfüllen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

BRIDGE-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Fumaderm®- und Placebo-Arm wurden insgesamt 404 von 424 Patienten (95,3%) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da der SAP nicht vorlag, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Da die Analyse auf Basis der Responderraten erfolgte, die in der Publikation angegeben ist, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PASI für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Endpunkt für PASI Responder-Analysen (Erreichen eines PASI 90 bzw. PASI 75) aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo

	Broda- lumab	Placebo	Brodalumab vs. Placebo			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
PASI 90, Woche 12, ITT-Population						
AMAGINE-1	46/64 (71,9)	2/68 (2,9)	84,33 [18,66;381,2]	24,44 [6,19;96,55]	0,69 [0,57;0,81]	<0,0001
AMAGINE-2	190/258 (73,6)	6/128 (4,7)	56,81 [23,92;134,9]	15,71 [7,17;34,43]	0,69 [0,62;0,75]	<0,0001
AMAGINE-3	236/331 (71,3)	3/168 (1,8)	136,6 [42,56;438,6]	39,93 [12,98;122,8]	0,70 [0,64;0,75]	<0,0001
Meta-Analyse (AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	472/653 (72,3)	11/364 (3,0)	83,68 [44,83;156,2]	23,92 [13,34;42,89]	0,69 [0,65;0,73]	<0,0001 ^a
PASI 75, Woche 12, ITT-Population						
AMAGINE-1	56/64 (87,5)	4/68 (5,9)	112,0 [32,00;392,0]	14,88 [5,72;38,66]	0,82 [0,72;0,91]	<0,0001
AMAGINE-2	228/258 (88,4)	12/128 (9,4)	73,47 [36,27;148,8]	9,43 [5,49;16,18]	0,79 [0,73;0,85]	<0,0001
AMAGINE-3	288/331 (87,0)	12/168 (7,1)	87,07 [44,60;170,0]	12,18 [7,05;21,05]	0,80 [0,75;0,85]	<0,0001
Meta-Analyse (AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	572/653 (87,6)	28/364 (7,7)	84,74 [54,02;132,9]	11,39 [7,97;16,27]	0,80 [0,76;0,84]	<0,0001 ^a
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko						

	Broda- lumab	Placebo	Brodalumab vs. Placebo			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata						
a: Modell enthält den Faktor Studie als festen Effekt						

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Endpunkt für PASI Responder-Analysen (Erreichen eines PASI 90 bzw. PASI 75) aus RCT für indirekte Vergleiche; Fumaderm® vs. Placebo

	Fumaderm®	Placebo	Fumaderm® vs. Placebo	
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]
PASI 90, Woche 16, ITT-Population				
BRIDGE	61/273 (22,3)	6/131 (4,6)	5,99 [2,52; 14,27]	4,88 [2,17; 10,99]
PASI 75, Woche 16, ITT-Population				
BRIDGE	110/273 (40,3)	20/131 (15,3)	3,75 [2,20; 6,39]	2,64 [1,72; 4,05]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; PASI; Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko				
Quelle: Mrowietz et al. 2016				

Die PASI 90-Responderraten zeigten einen signifikanten Vorteil für Brodalumab gegenüber Placebo mit einem RR von 23,92 (95 % KI [13,34; 42,89]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den drei Einzelstudien zeigten sich deutliche, signifikante Vorteile für Brodalumab. Auch die PASI 75-Responderraten zeigten einen signifikanten Vorteil für Brodalumab gegenüber Placebo mit einem RR von 11,39 (95 % KI [7,97; 16,27]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den drei Einzelstudien zeigten sich deutliche, signifikante Vorteile für Brodalumab.

In der BRIDGE-Studie zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil für Fumaderm® gegenüber Placebo für die PASI 90-Responderanalysen (RR=4,88; 95 % KI [2,17; 10,99]). Dies gilt auch für die PASI 75-Responderanalysen in der BRIDGE-Studie (RR=3,75; 95 % KI [2,20; 6,39]).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Zusätzlich zur Meta-Analyse mit festen Effekten wurde eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten auf Basis der aggregierten Ergebnisse der Einzelstudien berechnet. Die Forestplots sind im Folgenden für die Effektmaße OR und RR dargestellt.

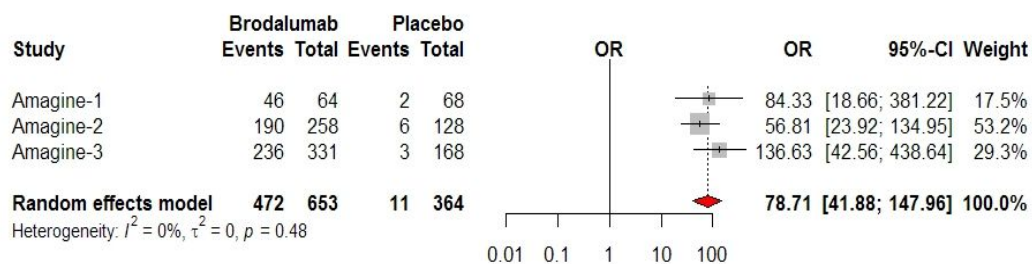


Abbildung 117: Meta-Analyse für Endpunkt PASI 90 Response, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

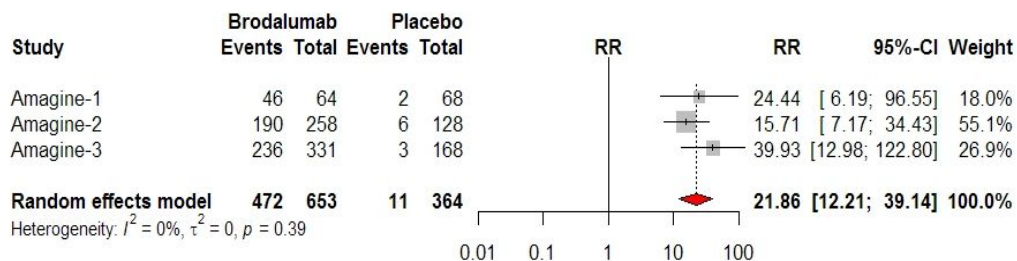


Abbildung 118: Meta-Analyse für Endpunkt PASI 90 Response, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

Zusätzlich zur Meta-Analyse mit festen Effekten wurde eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten auf Basis der aggregierten Ergebnisse der Einzelstudien berechnet. Die Forestplots sind im Folgenden für die Effektmaße OR und RR dargestellt.

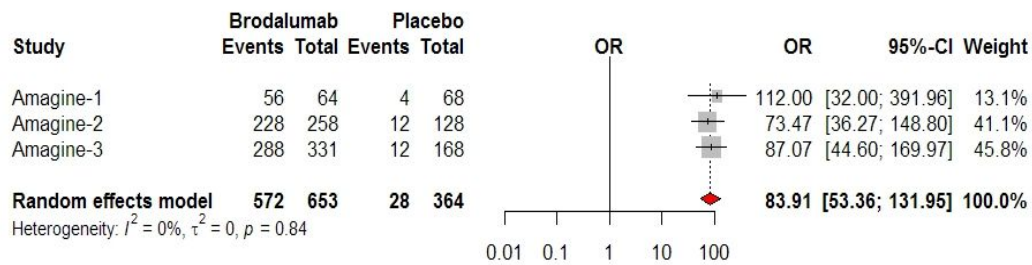


Abbildung 119: Meta-Analyse für Endpunkt PASI 75 Response, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

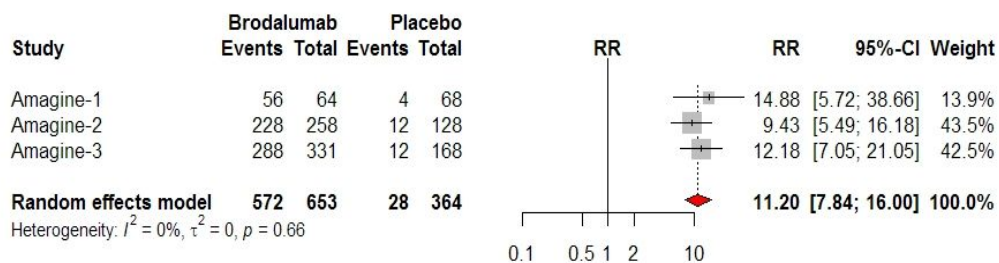


Abbildung 120: Meta-Analyse für Endpunkt PASI 75 Response, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zeigte sich ein deutlicher Vorteil zugunsten Brodalumab. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien (für PASI 90-Responderanalyse: $I^2=0\%$, $p \geq 0,39$; für PASI 75-Responderanalyse: $I^2=0\%$, $p \geq 0,66$) für die beiden Effektmäße. Damit kann die Meta-Analyse im indirekten Vergleich herangezogen werden.

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-101: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für PASI Responder-Analysen (Erreichen eines PASI 90 bzw. PASI 75); Brodalumab vs. Fumaderm®

	Brodalumab vs. Placebo	Fumaderm® vs. Placebo	Brodalumab vs. Fumaderm®
PASI 90			
OR [95 % KI]	78,71 [41,88; 147,96]	5,99 [2,52; 14,27]	13,13 [4,49; 38,38]
RR [95 % KI]	21,86 [12,21; 39,14]	4,88 [2,17; 10,99]	4,48 [1,65; 12,17]
PASI 75			
OR [95 % KI]	83,91 [53,36; 131,95]	3,75 [2,20; 6,39]	22,40 [11,12; 45,12]
RR [95 % KI]	11,20 [7,84; 16,00]	2,64 [1,72; 4,05]	4,24 [2,43; 7,41]
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko			

Im indirekten Vergleich nach Bucher (Bucher et al. 1997) zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Fumaderm mit dem Brückenkomparator Placebo. Das RR von Brodalumab gegenüber Fumaderm® lag für die PASI 90-Response bei 4,48 (95 % KI [1,65; 12,17]) und für die PASI 75-Response bei 4,24 (95 % KI [2,43; 7,41]). Das inverse RR liegt bei 0,22 (95 % KI [0,08; 0,61]) bzw. 0,24 (95 % KI [0,13; 0,41]). Damit ist ein signifikanter und relevanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Fumaderm® in Bezug auf beide PASI-Responsekriterien (PASI 90 und PASI 75) gezeigt.

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen Brodalumab und der zVT für die Population A1 vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Die Ergebnisse der Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2, AMAGINE-3 und BRIDGE sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

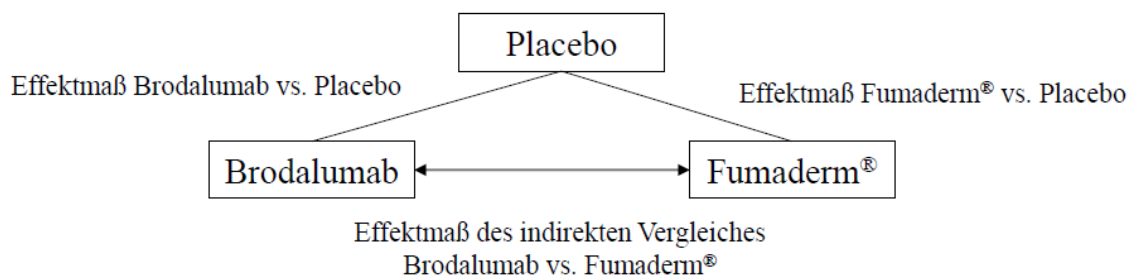
4.3.2.1.3.1.3 sPGA-Response – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-102: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Morbidität sPGA-Response

Anzahl Studien	Studie	Brodalumab	Fumaderm®	Placebo
3	AMAGINE-1	•		•
	AMAGINE-2	•		•
	AMAGINE-3	•		•
1	BRIDGE		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-103: Operationalisierung von Endpunkt sPGA-Response

Studie	Operationalisierung
AMAGINE-1	Anteil Patienten, die einen Score zu Woche 12 von 0 (klar) oder 1 (fast klar) erreicht haben. Die Analyse basiert auf der ITT Population zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-2	Anteil Patienten, die einen Score zu Woche 12 von 0 (klar) oder 1 (fast klar) erreicht haben. Die Analyse basiert auf der ITT Population zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-3	Anteil Patienten, die einen Score zu Woche 12 von 0 (klar) oder 1 (fast klar) erreicht haben. Die Analyse basiert auf der ITT Population zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Start der Therapie.
BRIDGE	Anteil Patienten, die einen Score zu Woche 16 von 0 (klar) oder 1 (fast klar) erreicht haben. Die Analyse basiert auf der ITT Population zum Zeitpunkt 16 Wochen nach Start der Therapie.

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

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

Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt sPGA-Response in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMAGINE-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMAGINE-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMAGINE-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BRIDGE	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AMAGINE-1-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Brodalumab- und Placebo-Arm wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Kriterien für Population A1 erfüllen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

AMAGINE-2-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Brodalumab- und Placebo-Arm wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Kriterien für Population A1 erfüllen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

AMAGINE-3-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Brodalumab- und Placebo-Arm wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Kriterien für Population A1 erfüllen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

BRIDGE-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Fumaderm®- und Placebo-Arm wurden insgesamt 404 von 424 Patienten (95,3%) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da der SAP nicht vorlag, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Da die Analyse auf Basis der Responderraten erfolgte, die in der Publikation angegeben ist, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Endpunkt sPGA-Response aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo

	Brodalumab	Placebo	Brodalumab vs. Placebo			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
sPGA-Response (sPGA-Wert von 0 oder 1), Woche 12, ITT-Population						
AMAGINE-1	49/64 (76,6)	3/68 (4,4)	70,78 [19,41;258,1]	17,35 [5,69;52,90]	0,72 [0,61;0,84]	<0,0001
AMAGINE-2	206/258 (79,8)	5/128 (3,9)	97,45 [37,90;250,6]	20,44 [8,64;48,37]	0,76 [0,70;0,82]	<0,0001
AMAGINE-3	268/331 (81,0)	7/168 (4,2)	97,84 [43,75;218,8]	19,43 [9,39;40,21]	0,77 [0,72;0,82]	<0,0001
Meta-Analyse (AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	523/653 (80,1)	15/364 (4,1)	93,60 [53,93;162,5]	19,44 [11,82;31,95]	0,76 [0,72;0,80]	<0,0001 ^a
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz ; RR: Relatives Risiko; sPGA: static Physician's Global Assessment p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata						
a: Modell enthält den Faktor Studie als festen Effekt						

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Endpunkt sPGA-Response aus RCT für indirekte Vergleiche; Fumaderm® vs. Placebo

	Fumaderm®	Placebo	Fumaderm® vs. Placebo	
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]
sPGA-Response (sPGA-Wert von 0 oder 1), Woche 16, ITT-Population				
BRIDGE	102/273 (37,4)	17/131 (13,0)	4,00 [2,27; 7,04]	2,88 [1,80; 4,60]

	Fumaderm®	Placebo	Fumaderm® vs. Placebo	
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; sPGA: static Physician's Global Assessment				
Quelle: Mrowietz et al. 2016				

Die sPGA Responderraten zeigten einen signifikanten Vorteil für Brodalumab gegenüber Placebo mit einem RR von 19,44 (95 % KI [11,82; 31,95]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den drei Einzelstudien zeigten sich deutliche, signifikante Vorteile für Brodalumab.

In der BRIDGE-Studie zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil für Fumaderm® gegenüber Placebo (RR=2,88; 95 % KI [1,80; 4,60]).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Zusätzlich zur Meta-Analyse mit festen Effekten wurde eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten auf Basis der aggregierten Ergebnisse der Einzelstudien berechnet. Die Forestplots sind im Folgenden für die Effektmaße OR und RR dargestellt.

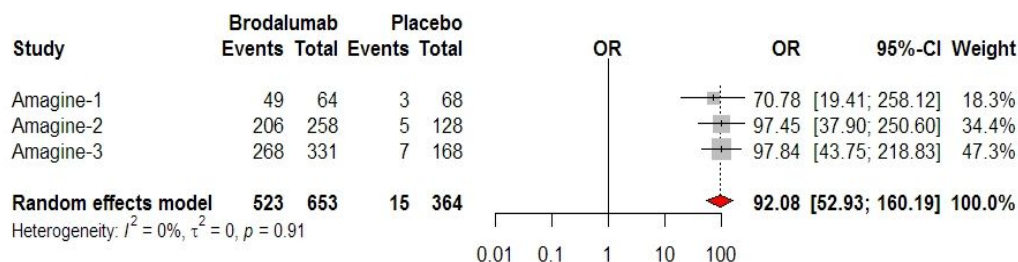


Abbildung 121: Meta-Analyse für Endpunkt sPGA-Response, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

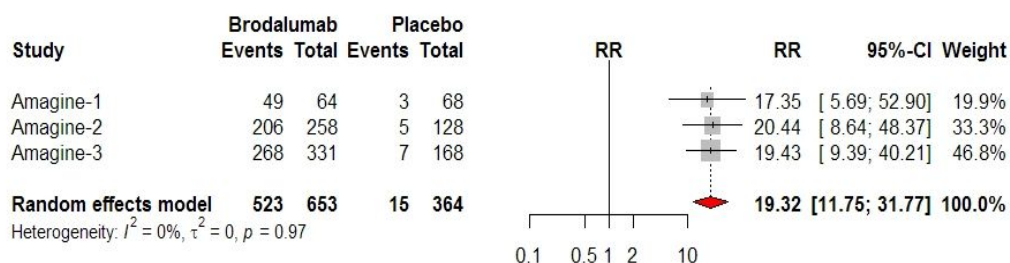


Abbildung 122: Meta-Analyse für Endpunkt sPGA-Response, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zeigte sich ein deutlicher Vorteil zugunsten Brodalumab. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien ($I^2=0\%$, $p \geq 0,91$) für die beiden Effektmäße. Damit kann die Meta-Analyse im indirekten Vergleich herangezogen werden.

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-107: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt sPGA-Response; Brodalumab vs. Fumaderm®

	Brodalumab vs. Placebo	Fumaderm® vs. Placebo	Brodalumab vs. Fumaderm®
OR	92,08	4,00	23,02
[95 % KI]	[52,93; 160,19]	[2,27; 7,04]	[10,43; 50,80]
RR	19,32	2,88	6,71
[95 % KI]	[11,75; 31,77]	[1,80; 4,60]	[3,39; 13,30]
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko			

Im indirekten Vergleich nach Bucher (Bucher et al. 1997) zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Fumaderm[®] mit dem Brückenkomparator Placebo. Das RR von Brodalumab gegenüber Fumaderm[®] lag bei 6,71 (95 % KI [3,39; 13,30]). Das inverse RR liegt bei 0,15 (95 % KI [0,08; 0,29]). Damit ist ein signifikanter und relevanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Fumaderm[®] gezeigt.

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen Brodalumab und der zVT für die Population A1 vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Die Ergebnisse der Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2, AMAGINE-3 und BRIDGE sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

4.3.2.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Für die zVT Fumaderm lagen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, so dass kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt durchgeführt werden konnte.

4.3.2.1.3.1.5 Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT

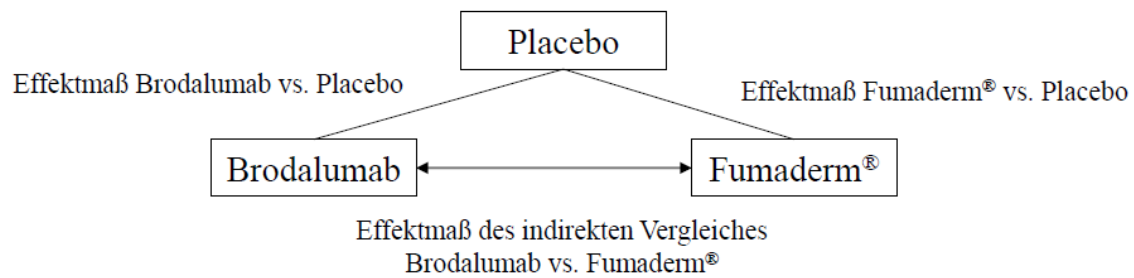
4.3.2.1.3.1.5.1 Gesamtrate UE – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-108: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Endpunkt Verträglichkeit Gesamtrate UE

Anzahl Studien	Studie	Brodalumab	Fumaderm [®]	Placebo
3	AMAGINE-1	•		•
	AMAGINE-2	•		•
	AMAGINE-3	•		•
1	BRIDGE		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-109: Operationalisierung von Endpunkt Verträglichkeit – Gesamtrate UE

Studie	Operationalisierung
AMAGINE-1	Die unerwünschten Ereignisse wurden im gesamten Behandlungszeitraum nach Studienphase erhoben. Die Analyse beruht auf den Ereignissen der Induktionsphase bis Woche 12. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-2	Die unerwünschten Ereignisse wurden im gesamten Behandlungszeitraum nach Studienphase erhoben. Die Analyse beruht auf den Ereignissen der Induktionsphase bis Woche 12. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-3	Die unerwünschten Ereignisse wurden im gesamten Behandlungszeitraum nach Studienphase erhoben. Die Analyse beruht auf den Ereignissen der Induktionsphase bis Woche 12. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Start der Therapie.
BRIDGE	Die unerwünschten Ereignisse wurden im Behandlungszeitraum bis Woche 16 erhoben. Wenn angezeigt durch frühere Ereignisse, konnten die UE auch bis zum 12-Monats-Follow-up berichtet werden. Es wurde in der Publikation nicht benannt, welche Ereignisse diese 12-Monats-Frist betraf. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation.

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

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

Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verträglichkeit
Gesamtrate UE in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMAGINE-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMAGINE-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMAGINE-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BRIDGE	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AMAGINE-1-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Brodalumab- und Placebo-Arm wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Kriterien für Population A1 erfüllen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

AMAGINE-2-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Brodalumab- und Placebo-Arm wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Kriterien für Population A1 erfüllen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

AMAGINE-3-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Brodalumab- und Placebo-Arm wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Kriterien für Population A1 erfüllen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

BRIDGE-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Fumaderm- und Placebo-Arm wurden insgesamt 420 von 424 Patienten (99,0%) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da der SAP nicht vorlag, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Da die Analyse auf Basis der

Responderraten erfolgte, die in der Publikation angegeben ist, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit Gesamtrate UE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit Gesamtrate UE während 12 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo

	Brodalumab	Placebo	Brodalumab vs. Placebo			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
UE, Woche 12, ITT-Population						
AMAGINE-1	35/64 (54,7)	31/68 (45,6)	1,44 [0,73;2,86]	1,20 [0,85;1,69]	0,09 [-0,08;0,26]	0,2408
AMAGINE-2	148/258 (57,4)	70/128 (54,7)	1,11 [0,73;1,71]	1,05 [0,87;1,27]	0,03 [-0,08;0,13]	0,6922
AMAGINE-3	175/331 (52,9)	82/168 (48,8)	1,18 [0,81;1,71]	1,08 [0,90;1,30]	0,04 [-0,05;0,13]	0,4133
Meta-Analyse (AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	358/653 (54,8)	183/364 (50,3)	1,20 [0,93;1,55]	1,09 [0,96;1,23]	0,05 [-0,02;0,11]	0,2007 ^a
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz ; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata						
a: Modell enthält den Faktor Studie als festen Effekt						

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit Gesamtrate UE während 16 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche; Fumaderm® vs. Placebo

	Fumaderm®	Placebo	Fumaderm® vs. Placebo	
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]
UE, Woche 16, ITT-Population				
BRIDGE	238/283 (84,1)	82/137 (59,9)	3,55 [2,22; 5,66]	1,41 [1,21; 1,63]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz ; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata				
Quelle: Mrowietz et al. 2016				

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Placebo mit einem RR von 1,09 (95 % KI [0,96; 1,23]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den drei Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

In der BRIDGE-Studie zeigte sich ein signifikanter Nachteil für Fumaderm gegenüber Placebo (RR=1,41; 95 % KI [1,21; 1,63]).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Zusätzlich zur Meta-Analyse mit festen Effekten wurde eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten auf Basis der aggregierten Ergebnisse der Einzelstudien berechnet. Die Forestplots sind im Folgenden für die Effektmaße OR und RR dargestellt.

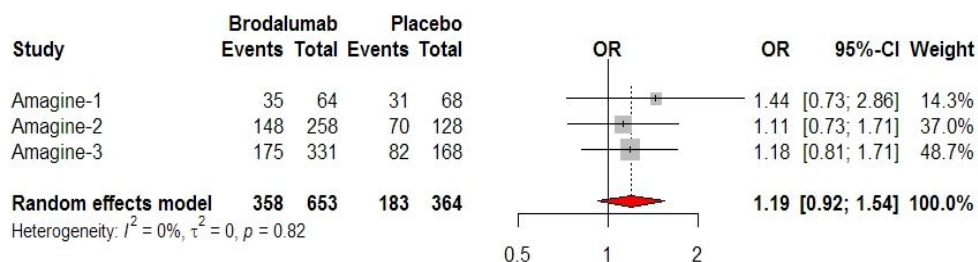


Abbildung 123: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit Gesamtrate UE, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

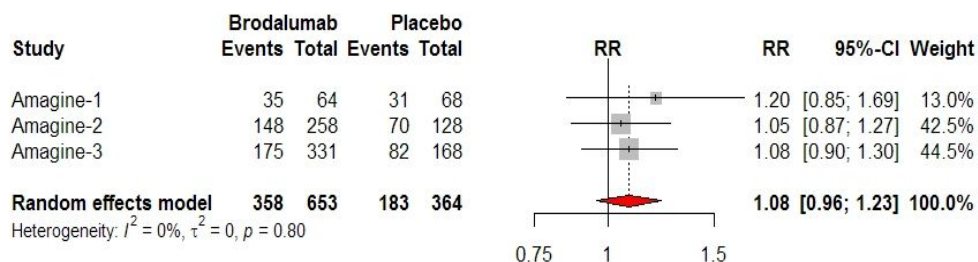


Abbildung 124: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit Gesamtrate UE, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Placebo. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien ($I^2=0\%$, $p \geq 0,80$) für die beiden Effektmäße. Damit kann die Meta-Analyse im indirekten Vergleich herangezogen werden.

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-113: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Verträglichkeit Gesamtrate UE; Brodalumab vs. Fumaderm®

	Brodalumab vs. Placebo	Fumaderm® vs. Placebo	Brodalumab vs. Fumaderm®
OR	1,19	3,55	0,34
[95 % KI]	[0,92; 1,54]	[2,22; 5,66]	[0,20; 0,57]
RR	1,08	1,41	0,77
[95 % KI]	[0,96; 1,23]	[1,21; 1,63]	[0,63; 0,93]
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko			

Im indirekten Vergleich nach Bucher (Bucher et al. 1997) zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Fumaderm® mit dem Brückenkomparator Placebo. Das RR von Brodalumab gegenüber Fumaderm® lag bei 0,77 (95 % KI [0,63; 0,93]). Damit ist ein signifikanter und relevanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Fumaderm® gezeigt.

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen Brodalumab und der zVT für die Population A1 vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Die Ergebnisse der Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2, AMAGINE-3 und BRIDGE sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den

betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

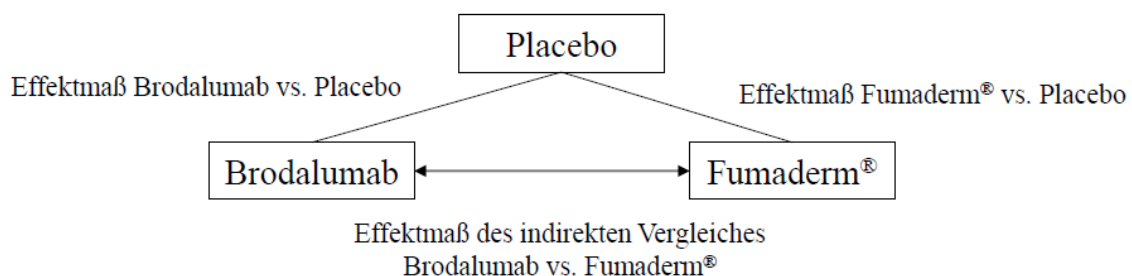
4.3.2.1.3.1.5.2 SUE – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-114: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Endpunkt Verträglichkeit SUE

Anzahl Studien	Studie	Brodalumab	Fumaderm®	Placebo
3	AMAGINE-1	•		•
	AMAGINE-2	•		•
	AMAGINE-3	•		•
1	BRIDGE		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-115: Operationalisierung von Endpunkt Verträglichkeit SUE

Studie	Operationalisierung
AMAGINE-1	Die SUE wurden im gesamten Behandlungszeitraum nach Studienphase erhoben. Die Analyse beruht auf den Ereignissen der Induktionsphase bis Woche 12. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-2	Die SUE wurden im gesamten Behandlungszeitraum nach Studienphase erhoben. Die Analyse beruht auf den Ereignissen der Induktionsphase bis Woche 12. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-3	Die SUE wurden im gesamten Behandlungszeitraum nach Studienphase erhoben. Die Analyse beruht auf den Ereignissen der Induktionsphase bis Woche 12. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Start der Therapie.
BRIDGE	Die SUE wurden im Behandlungszeitraum bis Woche 16 erhoben. Wenn angezeigt durch frühere Ereignisse, konnten die UE auch bis zum 12-Monats-Follow-up berichtet werden. Es wurde in der Publikation nicht benannt, welche Ereignisse diese 12-Monats-Frist betraf. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation.

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

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

Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verträglichkeit SUE in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMAGINE-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMAGINE-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMAGINE-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BRIDGE	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AMAGINE-1-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Brodalumab- und Placebo-Arm wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Kriterien für Population A1 erfüllen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

AMAGINE-2-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Brodalumab- und Placebo-Arm wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Kriterien für Population A1 erfüllen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

AMAGINE-3-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Brodalumab- und Placebo-Arm wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Kriterien für Population A1 erfüllen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

BRIDGE-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Fumaderm®- und Placebo-Arm wurden insgesamt 420 von 424 Patienten (99,0%) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da der SAP nicht vorlag, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Da die Analyse auf Basis der Responderraten erfolgte, die in der Publikation angegeben ist, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit SUE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit SUE während 12 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo

	Brodalumab	Placebo	Brodalumab vs. Placebo			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
SUE, Woche 12, ITT-Population						
AMAGINE-1	1/64 (1,6)	1/68 (1,5)	1,06 [0,07;17,37]	1,06 [0,07;16,63]	0,00 [-0,04;0,04]	0,8041

	Brodalumab	Placebo	Brodalumab vs. Placebo			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
AMAGINE-2	1/258 (0,4)	2/128 (1,6)	0,25 [0,02;2,73]	0,25 [0,02;2,71]	-0,01 [-0,03;0,01]	0,2094
AMAGINE-3	2/331 (0,6)	2/168 (1,2)	0,50 [0,07;3,61]	0,51 [0,07;3,57]	-0,01 [-0,02;0,01]	0,5264
Meta-Analyse (AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	4/653 (0,6)	5/364 (1,4)	0,44 [0,12;1,66]	0,45 [0,12;1,65]	-0,01 [-0,02;0,01]	0,2567 ^a
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz ; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata						
a: Modell enthält den Faktor Studie als festen Effekt						

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende UE während 16 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche; Fumaderm® vs. Placebo

	Fumaderm®	Placebo	Fumaderm® vs. Placebo	
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]
SUE, Woche 16, ITT-Population				
BRIDGE	8/283 (2,8)	5/137 (3,6)	0,77 [0,25; 2,39]	0,77 [0,26; 2,32]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz ; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata				
Quelle: Mrowietz et al. 2016				

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Placebo mit einem RR von 0,45 (95 % KI [0,12; 1,65]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den drei Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Zu beachten ist, dass insgesamt nur sehr wenige SUE berichtet wurden.

In der BRIDGE-Studie zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Fumaderm und Placebo (RR=0,77; 95 % KI [0,26; 2,32]).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Zusätzlich zur Meta-Analyse mit festen Effekten wurde eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten auf Basis der aggregierten Ergebnisse der Einzelstudien berechnet. Die Forestplots sind im Folgenden für die Effektmaße OR und RR dargestellt.

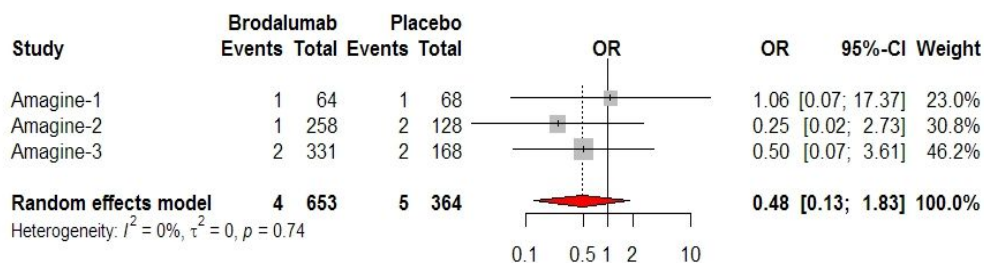


Abbildung 125: Meta-Analyse für Endpunkt schwerwiegende UE, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

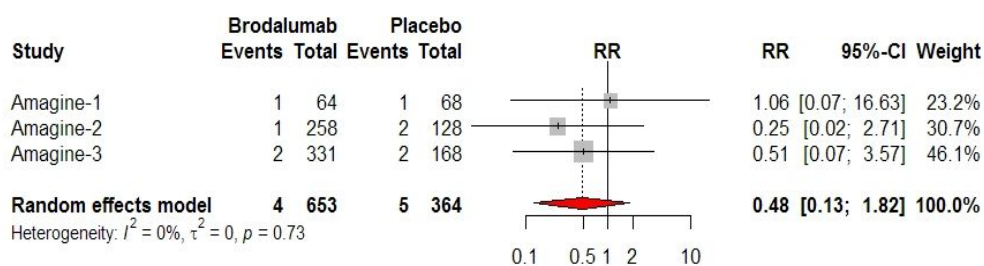


Abbildung 126: Meta-Analyse für Endpunkt schwerwiegende UE, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Placebo. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien ($I^2=0\%$, $p \geq 0,73$) für die beiden Effektmaße. Damit kann die Meta-Analyse im indirekten Vergleich herangezogen werden.

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-119: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt schwerwiegende UE; Brodalumab vs. Fumaderm®

	Brodalumab vs. Placebo	Fumaderm® vs. Placebo	Brodalumab vs. Fumaderm®
OR	0,48	0,77	0,62
[95 % KI]	[0,13; 1,83]	[0,25; 2,39]	[0,11; 3,57]
RR	0,48	0,77	0,62
[95 % KI]	[0,13; 1,82]	[0,26; 2,32]	[0,11; 3,45]
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko			

Im indirekten Vergleich nach Bucher (Bucher et al. 1997) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Fumaderm® mit dem Brückenkomparator Placebo. Das RR von Brodalumab gegenüber Fumaderm® lag bei 0,62 (95 % KI [0,11; 3,45]).

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen Brodalumab und der zVT für die Population A1 vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Die Ergebnisse der Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2, AMAGINE-3 und BRIDGE sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

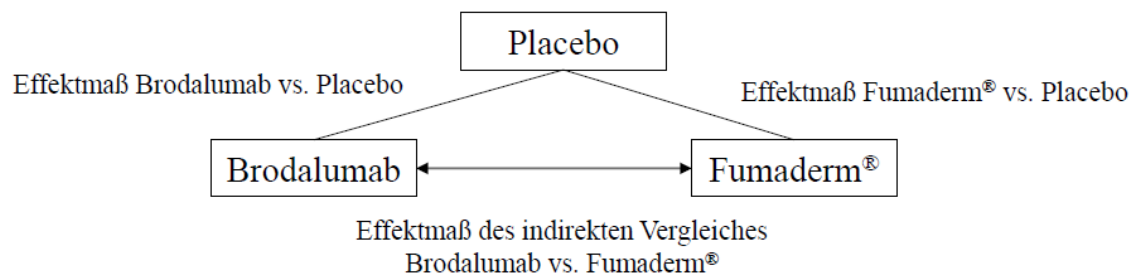
4.3.2.1.3.1.5.3 Studienabbruch aufgrund von UE – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-120: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Endpunkt Verträglichkeit Studienabbruch aufgrund von UE

Anzahl Studien	Studie	Brodalumab	Fumaderm®	Placebo
3	AMAGINE-1	•		•
	AMAGINE-2	•		•
	AMAGINE-3	•		•
1	BRIDGE		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-121: Operationalisierung von Endpunkt Studienabbruch aufgrund von UE

Studie	Operationalisierung
AMAGINE-1	Anteil der Studienteilnehmer, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studienteilnahme bis Woche 12 abgebrochen haben Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-2	Anteil der Studienteilnehmer, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studienteilnahme bis Woche 12 abgebrochen haben Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-3	Anteil der Studienteilnehmer, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studienteilnahme bis Woche 12 abgebrochen haben Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Start der Therapie.
BRIDGE	Die unerwünschten Ereignisse wurden im Behandlungszeitraum bis Woche 16 erhoben. Wenn angezeigt durch frühere Ereignisse, konnten die UE auch bis zum 12-Monats-Follow-up berichtet werden. Es wurde in der Publikation nicht benannt, welche Ereignisse diese 12-Monats-Frist betraf. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation.

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

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

Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verträglichkeit
Studienabbruch aufgrund von UE in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMAGINE-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMAGINE-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMAGINE-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BRIDGE	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AMAGINE-1-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Brodalumab- und Placebo-Arm wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Kriterien für Population A1 erfüllen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

AMAGINE-2-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Brodalumab- und Placebo-Arm wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Kriterien für Population A1 erfüllen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

AMAGINE-3-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Brodalumab- und Placebo-Arm wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Kriterien für Population A1 erfüllen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

BRIDGE-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Fumaderm®- und Placebo-Arm wurden insgesamt 420 von 424 Patienten (99,0%) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da der SAP nicht vorlag, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Da die Analyse auf Basis der

Responderraten erfolgte, die in der Publikation angegeben ist, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit Studienabbruch aufgrund von UE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit Studienabbruch aufgrund von UE während 12 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo

	Brodalumab	Placebo	Brodalumab vs. Placebo			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
Studienabbruch aufgrund von UE, Woche 12, ITT-Population						
AMAGINE-1	0/64 (0,0)	1/68 (1,5)	0,35 [0,01;8,72] ^b	0,35 [0,01;8,53] ^b	-0,01 [-0,05;0,03] ^b	^b
AMAGINE-2	2/258 (0,8)	0/128 (0,0)	2,50 [0,12;52,56] ^b	2,49 [0,12;51,49] ^b	0,01 [-0,01;0,02] ^b	^b
AMAGINE-3	1/331 (0,3)	1/168 (0,6)	0,51 [0,03;8,14]	0,51 [0,03;8,06]	-0,00 [-0,02;0,01]	0,6749
Meta-Analyse (AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	3/653 (0,5)	2/364 (0,5)	0,84 [0,14;5,02]	0,84 [0,14;4,98]	-0,00 [-0,01;0,01]	0,8748 ^a
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz ; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata						
a: Modell enthält den Faktor Studie als festen Effekt						
b: 0 oder 100% in einer Gruppe, +0.5-Regel für OR, RR und RD, kein p-value berechnet						

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit Studienabbruch aufgrund von UE während 16 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche; Fumaderm® vs. Placebo

	Fumaderm®	Placebo	Fumaderm® vs. Placebo	
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]
Studienabbruch aufgrund von UE Woche 16, ITT-Population				
BRIDGE	70/283 (24,7)	6/137 (4,4)	7,18 [3,03; 16,98]	5,65 [2,52; 12,68]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz ; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata				
Quelle: Mrowietz et al. 2016				

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Placebo mit einem RR von 0,84 (95 % KI [0,14; 4,98]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den drei Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

In der BRIDGE-Studie zeigte sich ein signifikanter Nachteil für Fumaderm® gegenüber Placebo (RR=5,65; 95 % KI [2,52; 12,68]).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Zusätzlich zur Meta-Analyse mit festen Effekten wurde eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten auf Basis der aggregierten Ergebnisse der Einzelstudien berechnet. Die Forestplots sind im Folgenden für die Effektmaße OR und RR dargestellt.

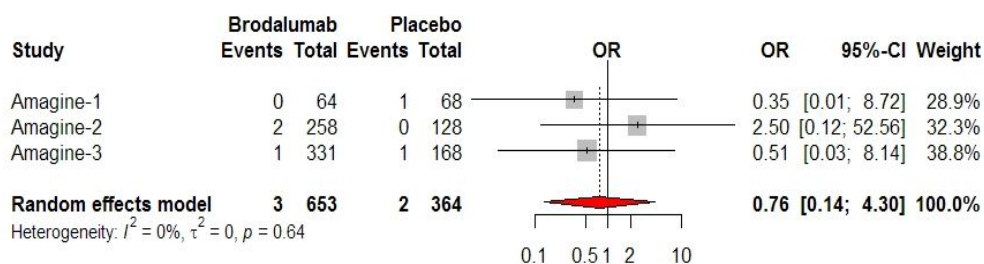


Abbildung 127: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit Studienabbruch aufgrund von UE, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

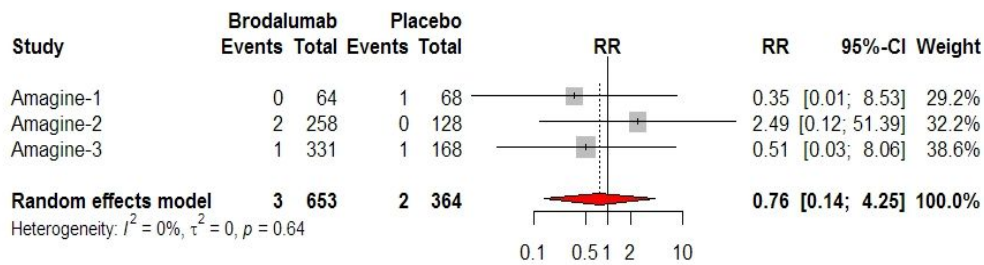


Abbildung 128: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit Studienabbruch aufgrund von UE, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Placebo. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien ($I^2=0\%$, $p \geq 0,64$) für die beiden Effektmäße. Damit kann die Meta-Analyse im indirekten Vergleich herangezogen werden.

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-125: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Verträglichkeit Studienabbruch aufgrund von UE; Brodalumab vs. Fumaderm®

	Brodalumab vs. Placebo	Fumaderm® vs. Placebo	Brodalumab vs. Fumaderm®
OR	0,76	7,18	0,11
[95 % KI]	[0,14; 4,30]	[3,03; 16,98]	[0,02; 0,72]
RR	0,76	5,65	0,13
[95 % KI]	[0,14; 4,25]	[2,52; 12,68]	[0,02; 0,89]
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko			

Im indirekten Vergleich nach Bucher (Bucher et al. 1997) zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Fumaderm® mit dem Brückenkomparator Placebo. Das RR von Brodalumab gegenüber Fumaderm® lag bei 0,13 (95 % KI [0,02; 0,89]). Damit ist ein signifikanter und relevanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Fumaderm® gezeigt.

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen Brodalumab und der zVT für die Population A1 vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Die Ergebnisse der Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2, AMAGINE-3 und BRIDGE sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den

betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

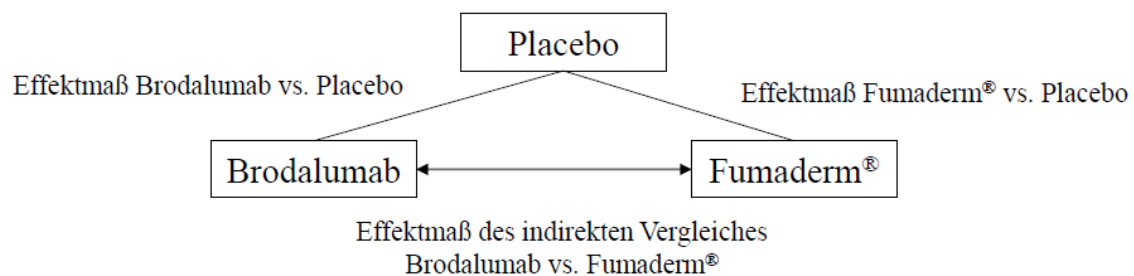
4.3.2.1.3.1.5.4 UE von besonderem Interesse – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-126: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Verträglichkeit UE von besonderem Interesse

Anzahl Studien	Studie	Brodalumab	Fumaderm®	Placebo
3	AMAGINE-1	•		•
	AMAGINE-2	•		•
	AMAGINE-3	•		•
1	BRIDGE		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-127: Operationalisierung von Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse

Studie	Operationalisierung
AMAGINE-1	Rate an unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse, die im Rahmen aller unerwünschten Ereignisse berichtet wurden. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-2	Rate an unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse, die im Rahmen aller unerwünschten Ereignisse berichtet wurden. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Start der Therapie.
AMAGINE-3	Rate an unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse, die im Rahmen aller unerwünschten Ereignisse berichtet wurden. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Start der Therapie.
BRIDGE	Die unerwünschten Ereignisse wurden im Behandlungszeitraum bis Woche 16 erhoben. Wenn angezeigt durch frühere Ereignisse, konnten die UE auch bis zum 12-Monats-Follow-up berichtet werden. Es wurde in der Publikation nicht benannt, welche Ereignisse diese 12-Monats-Frist betraf. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation.

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

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

Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMAGINE-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMAGINE-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMAGINE-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BRIDGE	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AMAGINE-1-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Brodalumab- und Placebo-Arm wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Kriterien für Population A1 erfüllen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

AMAGINE-2-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Brodalumab- und Placebo-Arm wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Kriterien für Population A1 erfüllen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

AMAGINE-3-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Brodalumab- und Placebo-Arm wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Kriterien für Population A1 erfüllen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

BRIDGE-Studie:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Im Fumaderm®- und Placebo-Arm wurden insgesamt 420 von 424 Patienten (99,0%) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da der SAP nicht vorlag, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Da die Analyse auf Basis der Responderraten erfolgte, die in der Publikation angegeben ist, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse während 12 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo

	Brodalumab	Placebo	Brodalumab vs. Placebo			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
Diarrhoe, Woche 12, ITT-Population						
AMAGINE-1	0/64 (0,0)	0/68 (0,0)	c	c	c	c

	Brodalumab	Placebo	Brodalumab vs. Placebo			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
AMAGINE-2	5/258 (1,9)	1/128 (0,8)	2,51 [0,29;21,71]	2,48 [0,29;21,01]	0,01 [-0,01;0,03]	0,3556
AMAGINE-3	11/331 (3,3)	3/168 (1,8)	1,89 [0,52;6,87]	1,86 [0,53;6,58]	0,02 [-0,01;0,04]	0,3083
Meta-Analyse (AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	16/653 (2,5)	4/364 (1,1)	2,26 [0,75;6,81]	2,23 [0,75;6,62]	0,01 [-0,00;0,03]	0,1771 ^a
Schmerzen im Oberbauch, Woche 12, ITT-Population						
AMAGINE-1	0/64 (0,0)	1/68 (1,5)	0,35 [0,01;8,72] ^b	0,35 [0,01;8,53] ^b	-0,01 [-0,05;0,03] ^b	^b
AMAGINE-2	0/258 (0,0)	1/128 (0,8)	0,16 [0,01;4,06] ^b	0,17 [0,01;4,05] ^b	-0,01 [-0,03;0,01] ^b	^b
AMAGINE-3	0/331 (0,0)	0/168 (0,0)	^c	^c	^c	^c
Meta-Analyse (AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	0/653 (0,0)	2/364 (0,5)	0,11 [0,01;2,32] ^b	0,11 [0,01;2,32] ^b	-0,01 [-0,01;0,00] ^b	^b
Abdominalschmerz, Woche 12, ITT-Population						
AMAGINE-1	0/64 (0,0)	0/68 (0,0)	^c	^c	^c	^c
AMAGINE-2	1/258 (0,4)	3/128 (2,3)	0,16 [0,02;1,57]	0,17 [0,02;1,57]	-0,02 [-0,05;0,01]	0,0868
AMAGINE-3	0/331 (0,0)	2/168 (1,2)	0,10 [0,00;2,10] ^b	0,10 [0,00;2,11] ^b	-0,01 [-0,03;0,01] ^b	^b
Meta-Analyse (AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	1/653 (0,2)	5/364 (1,4)	0,11 [0,01;0,95]	0,11 [0,01;0,95]	-0,01 [-0,02;0,00]	0,011 ^a
Übelkeit, Woche 12, ITT-Population						
AMAGINE-1	1/64 (1,6)	0/68 (0,0)	3,24 [0,13;80,90] ^b	3,18 [0,13;76,78] ^b	0,02 [-0,03;0,06] ^b	^b
AMAGINE-2	6/258 (2,3)	1/128 (0,8)	3,02 [0,36;25,39]	2,98 [0,36;24,46]	0,02 [-0,01;0,04]	0,2692
AMAGINE-3	8/331 (2,4)	1/168 (0,6)	4,14 [0,51;33,35]	4,06 [0,51;32,20]	0,02 [-0,00;0,04]	0,1056
Meta-Analyse (AMAGINE-1, AMAGINE-2, AMAGINE-3)	15/653 (2,3)	2/364 (0,5)	4,26 [0,97;18,71]	4,18 [0,96;18,18]	0,02 [0,00;0,03]	0,0308 ^a

	Brodalumab	Placebo	Brodalumab vs. Placebo			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
AMAGINE-2 und AMAGINE-3)						
Flatulenz, Woche 12, ITT-Population						
AMAGINE-1	0/64 (0,0)	0/68 (0,0)	c	c	c	c
AMAGINE-2	0/258 (0,0)	0/128 (0,0)	c	c	c	c
AMAGINE-3	0/331 (0,0)	0/168 (0,0)	c	c	c	c
Meta-Analyse (AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	0/653 (0,0)	0/364 (0,0)	c	c	c	c
Erbrechen, Woche 12, ITT-Population						
AMAGINE-1	0/64 (0,0)	0/68 (0,0)	c	c	c	c
AMAGINE-2	1/258 (0,4)	1/128 (0,8)	0,49 [0,03;7,97]	0,50 [0,03;7,87]	-0,00 [-0,02;0,01]	0,5535
AMAGINE-3	2/331 (0,6)	1/168 (0,6)	1,02 [0,09;11,28]	1,02 [0,09;11,11]	0,00 [-0,01;0,01]	0,9998
Meta-Analyse (AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	3/653 (0,5)	2/364 (0,5)	0,84 [0,14;5,02]	0,84 [0,14;4,98]	-0,00 [-0,01;0,01]	0,7463 ^a
Erythem, Woche 12, ITT-Population						
AMAGINE-1	0/64 (0,0)	0/68 (0,0)	c	c	c	c
AMAGINE-2	0/258 (0,0)	0/128 (0,0)	c	c	c	c
AMAGINE-3	1/331 (0,3)	0/168 (0,0)	1,53 [0,06;37,75] ^b	1,53 [0,06;37,29] ^b	0,00 [-0,01;0,01] ^b	^b
Meta-Analyse (AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	1/653 (0,2)	0/364 (0,0)	1,68 [0,07;41,24] ^b	1,67 [0,07;40,99] ^b	0,00 [-0,00;0,01] ^b	^b
Pruritus, Woche 12, ITT-Population						
AMAGINE-1	2/64 (3,1)	1/68 (1,5)	2,16 [0,19;24,43]	2,13 [0,20;22,87]	0,02 [-0,03;0,07]	0,5036
AMAGINE-2	7/258 (2,7)	4/128 (3,1)	0,86 [0,25;3,01]	0,87 [0,26;2,91]	-0,00 [-0,04;0,03]	0,9088

	Brodalumab	Placebo	Brodalumab vs. Placebo			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
AMAGINE-3	6/331 (1,8)	4/168 (2,4)	0,76 [0,21;2,72]	0,76 [0,22;2,66]	-0,01 [-0,03;0,02]	0,6933
Meta-Analyse (AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	15/653 (2,3)	9/364 (2,5)	0,93 [0,40;2,14]	0,93 [0,41;2,10]	-0,00 [-0,02;0,02]	0,9028 ^a
Brennendes Gefühl auf der Haut, Woche 12, ITT-Population						
AMAGINE-1	0/64 (0,0)	0/68 (0,0)	c	c	c	c
AMAGINE-2	0/258 (0,0)	0/128 (0,0)	c	c	c	c
AMAGINE-3	1/331 (0,3)	0/168 (0,0)	1,53 [0,06;37,75] ^b	1,53 [0,06;37,29] ^b	0,0 [-0,01;0,01]	b
Meta-Analyse (AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	1/653 (0,2)	0/364 (0,0)	1,68 [0,07;41,24] ^b	1,67 [0,07;40,99] ^b	0,00 [-0,00;0,01] ^b	b
Nasopharyngitis, Woche 12, ITT-Population						
AMAGINE-1	3/64 (4,7)	0/68 (0,0)	7,80 [0,39;154,0] ^b	7,43 [0,39;141,1] ^b	0,05 [-0,01;0,11] ^b	b
AMAGINE-2	20/258 (7,8)	6/128 (4,7)	1,71 [0,67;4,37]	1,65 [0,68;4,02]	0,03 [-0,02;0,08]	0,233
AMAGINE-3	15/331 (4,5)	15/168 (8,9)	0,48 [0,23;1,02]	0,51 [0,25;1,01]	-0,04 [-0,09;0,00]	0,0589
Meta-Analyse (AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	38/653 (5,8)	21/364 (5,8)	1,01 [0,58;1,75]	1,01 [0,60;1,69]	0,00 [-0,03;0,03]	0,856 ^a
Hitzegefühl, Woche 12, ITT-Population						
AMAGINE-1	0/64 (0,0)	0/68 (0,0)	c	c	c	c
AMAGINE-2	0/258 (0,0)	0/128 (0,0)	c	c	c	c
AMAGINE-3	0/331 (0,0)	0/168 (0,0)	c	c	c	c
Meta-Analyse (AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	0/653 (0,0)	0/364 (0,0)	c	c	c	c

	Brodalumab	Placebo	Brodalumab vs. Placebo			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	P
Lymphopenie, Woche 12, ITT-Population						
AMAGINE-1	0/64 (0,0)	0/68 (0,0)	c	c	c	c
AMAGINE-2	0/258 (0,0)	0/128 (0,0)	c	c	c	c
AMAGINE-3	0/331 (0,0)	0/168 (0,0)	c	c	c	c
Meta-Analyse (AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	0/653 (0,0)	0/364 (0,0)	c	c	c	c
Eosinophilie, Woche 12, ITT-Population						
AMAGINE-1	0/64 (0,0)	0/68 (0,0)	c	c	c	c
AMAGINE-2	0/258 (0,0)	0/128 (0,0)	c	c	c	c
AMAGINE-3	0/331 (0,0)	0/168 (0,0)	c	c	c	c
Meta-Analyse (AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	0/653 (0,0)	0/364 (0,0)	c	c	c	c
Kopfschmerz, Woche 12, ITT-Population						
AMAGINE-1	1/64 (1,6)	2/68 (2,9)	0,52 [0,05;5,92]	0,53 [0,05;5,72]	-0,01 [-0,06;0,04]	0,5215
AMAGINE-2	10/258 (3,9)	3/128 (2,3)	1,68 [0,45;6,21]	1,65 [0,46;5,90]	0,02 [-0,02;0,05]	0,4275
AMAGINE-3	11/331 (3,3)	7/168 (4,2)	0,79 [0,30;2,08]	0,80 [0,31;2,02]	-0,01 [-0,04;0,03]	0,6401
Meta-Analyse (AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3)	22/653 (3,4)	12/364 (3,3)	1,02 [0,50;2,09]	1,02 [0,51;2,04]	0,00 [-0,02;0,02]	0,9688 ^a
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz ; RR: Relatives Risiko; p: p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell mit Strata						
a: Modell enthält den Faktor Studie als festen Effekt b: 0 oder 100% in einer Gruppe, +0,5-Regel für OR, RR und RD, kein p-Wert berechnet c: 0 oder 100% in beiden Gruppen, keine Effektmaße berechnet						

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Endpunkt UE von besonderem Interesse während 16 Wochen aus RCT für indirekte Vergleiche; Fumaderm® vs. Placebo

	Fumaderm®	Placebo	Fumaderm® vs. Placebo	
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]
Diarrhoe, Woche 16, ITT-Population				
BRIDGE	113/283 (39,9)	23/137 (16,8)	3,29 [1,98; 5,47]	2,38 [1,60; 3,55]
Schmerzen im Oberbauch, Woche 16, ITT-Population				
BRIDGE	64/283 (22,6)	11/137 (8,0)	3,35 [1,70; 6,58]	2,82 [1,54; 5,16]
Abdominalschmerz, Woche 16, ITT-Population				
BRIDGE	45/283 (15,9)	7/137 (5,1)	3,51 [1,54; 8,01]	3,11 [1,44; 6,72]
Übelkeit, Woche 16, ITT-Population				
BRIDGE	24/283 (8,5)	5/137 (3,6)	2,45 [0,91; 6,56]	2,32 [0,91; 5,96]
Flatulenz, Woche 16, ITT-Population				
BRIDGE	16/283 (5,7)	7/137 (5,1)	1,11 [0,45; 2,77]	1,11 [0,47; 2,63]
Erbrechen, Woche 16, ITT-Population				
BRIDGE	19/283 (6,7)	2/137 (1,5)	4,86 [1,12; 21,16]	4,60 [1,09; 19,46]
Erythem, Woche 16, ITT-Population				
BRIDGE	23/283 (8,1)	3/137 (2,2)	3,95 [1,17; 13,40]	3,71 [1,13; 12,15]
Pruritus, Woche 16, ITT-Population				
BRIDGE	28/283 (9,9)	15/137 (10,9)	0,89 [0,46; 1,73]	0,90 [0,50; 1,64]
Brennendes Gefühl auf der Haut, Woche 16, ITT-Population				
BRIDGE	20/283 (7,1)	3/137 (2,2)	3,40 [0,99; 11,63]	3,23 [0,98; 10,67]
Nasopharyngitis, Woche 16, ITT-Population				
BRIDGE	23/283 (8,1)	13/137 (9,5)	0,84 [0,41; 1,72]	0,86 [0,45; 1,64]
Hitzegefühl, Woche 16, ITT-Population				
BRIDGE	46/283 (16,3)	2/137 (1,5)	13,10 [3,13; 54,82]	11,13 [2,74; 45,19]
Lymphopenie, Woche 16, ITT-Population				
BRIDGE	30/283 (10,6)	0/137 (0,0)	33,09 [2,01; 545,26]	29,64 [1,83; 481,15]
Eosinophilie, Woche 16, ITT-Population				
BRIDGE	17/283 (6,0)	0/137 (0,0)	18,06 [1,08; 302,56]	17,01 [1,03; 280,73]

	Fumaderm®	Placebo	Fumaderm® vs. Placebo	
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]
Kopfschmerz, Woche 16, ITT-Population				
BRIDGE	23/283 (8,1)	14/137 (10,2)	0,78 [0,39; 1,56]	0,80 [0,42; 1,50]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz ; RR: Relatives Risiko; NA: nicht berechenbar p: p-Wert für den Behandlungseffekt				
Quelle: Mrowietz et al. 2016				

Diarrhoe

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Placebo mit einem RR von 2,23 (95 % KI [0,75; 6,62]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den drei Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

In der BRIDGE-Studie zeigte sich ein signifikanter Nachteil für Fumaderm® gegenüber Placebo (RR=2,38; 95 % KI [1,60; 3,55]).

Schmerzen im Oberbauch

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Placebo mit einem RR von 0,11 (95 % KI [0,01; 2,32]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den drei Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

In der BRIDGE-Studie zeigte sich ein signifikanter Nachteil für Fumaderm® gegenüber Placebo (RR=2,82; 95 % KI [1,54; 5,16]).

Abdominalschmerz

Die Ereignisraten zeigten einen signifikanten Vorteil für Brodalumab gegenüber Placebo mit einem RR von 0,11 (95 % KI [0,01; 0,95]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Allerdings lagen sehr wenige Ereignisse vor.

In der BRIDGE-Studie zeigte sich ein signifikanter Nachteil für Fumaderm® gegenüber Placebo (RR=3,11; 95 % KI [1,44; 6,72]).

Übelkeit

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Placebo mit einem RR von 4,18 (95 % KI [0,96; 18,18]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den drei Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

In der BRIDGE-Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Fumaderm® und Placebo (RR=2,32; 95 % KI [0,91; 5,96]).

Flatulenz

In den AMAGINE-Studien wurden keine Flatulenz-Ereignisse berichtet, so dass keine Effektmaße berechnet werden konnten.

In der BRIDGE-Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Fumaderm® und Placebo (RR=1,11; 95 % KI [0,47; 2,63]).

Erbrechen

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Placebo mit einem RR von 0,84 (95 % KI [0,14; 4,98]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den drei Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

In der BRIDGE-Studie zeigte sich ein signifikanter Nachteil für Fumaderm® gegenüber Placebo (RR=4,60; 95 % KI [1,09; 19,46]).

Erythem

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Placebo mit einem RR von 1,67 (95 % KI [0,07; 40,99]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Insgesamt wurde nur ein Ereignis Erythem berichtet.

In der BRIDGE-Studie zeigte sich ein signifikanter Nachteil für Fumaderm® gegenüber Placebo (RR=3,71; 95 % KI [1,13; 12,15]).

Pruritus

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Placebo mit einem RR von 0,93 (95 % KI [0,41; 2,10]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den drei Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

In der BRIDGE-Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Fumaderm® und Placebo (RR=0,90; 95 % KI [0,50; 1,64]).

Brennendes Gefühl auf der Haut

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Placebo mit einem RR von 1,67 (95 % KI [0,07; 40,99]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Insgesamt wurde nur ein Ereignis berichtet.

In der BRIDGE-Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Fumaderm® und Placebo (RR=3,23; 95 % KI [0,98; 10,67]).

Nasopharyngitis

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Placebo mit einem RR von 1,01 (95 % KI [0,60; 1,69]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Insgesamt wurde nur ein Ereignis Erythem berichtet.

In der BRIDGE-Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Fumaderm und Placebo (RR=0,86; 95 % KI [0,45; 1,64]).

Hitzegefühl

In den AMAGINE-Studien wurden keine Ereignisse berichtet, so dass keine Effektmaße berechnet werden konnten.

In der BRIDGE-Studie zeigte sich ein signifikanter Nachteil für Fumaderm® gegenüber Placebo (RR=11,13; 95 % KI [2,74; 45,19]).

Lymphopenie

In den AMAGINE-Studien wurden keine Ereignisse berichtet, so dass keine Effektmaße berechnet werden konnten.

In der BRIDGE-Studie zeigte sich ein signifikanter Nachteil für Fumaderm® gegenüber Placebo (RR=29,64; 95 % KI [1,83; 481,15]).

Eosinophilie

In den AMAGINE-Studien wurden keine Ereignisse berichtet, so dass keine Effektmaße berechnet werden konnten.

In der BRIDGE-Studie zeigte sich ein signifikanter Nachteil für Fumaderm® gegenüber Placebo (RR=17,01; 95 % KI [1,03; 280,73]).

Kopfschmerz

Die Ereignisraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Placebo mit einem RR von 1,02 (95 % KI [0,51; 2,04]) in der Meta-Analyse mit festen Effekten. Auch in den drei Einzelstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

In der BRIDGE-Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Fumaderm® und Placebo (RR=0,80; 95 % KI [0,42; 1,50]).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Zusätzlich zur Meta-Analyse mit festen Effekten wurde eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten auf Basis der aggregierten Ergebnisse der Einzelstudien berechnet. Die Forestplots sind im Folgenden für die Effektmaße OR und RR dargestellt.

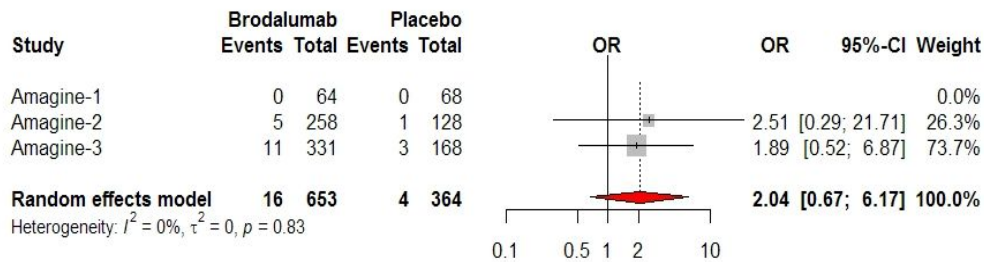


Abbildung 129: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Diarrhoe, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

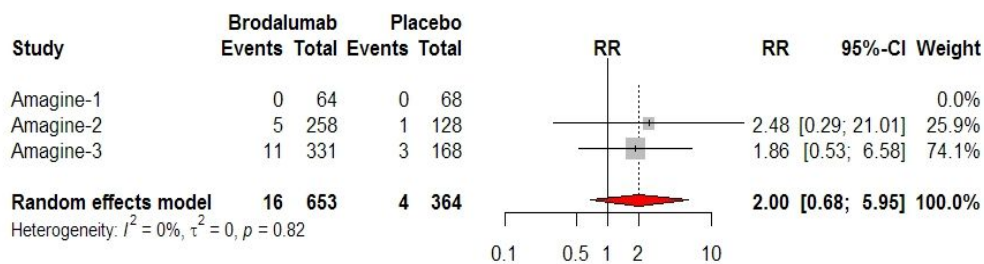


Abbildung 130: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Diarrhoe, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

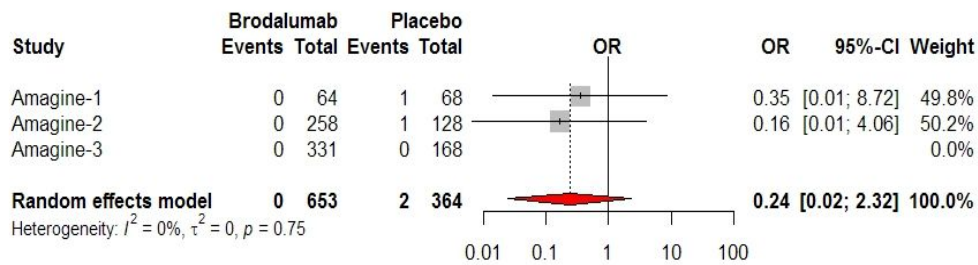


Abbildung 131: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Schmerzen im Oberbauch, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

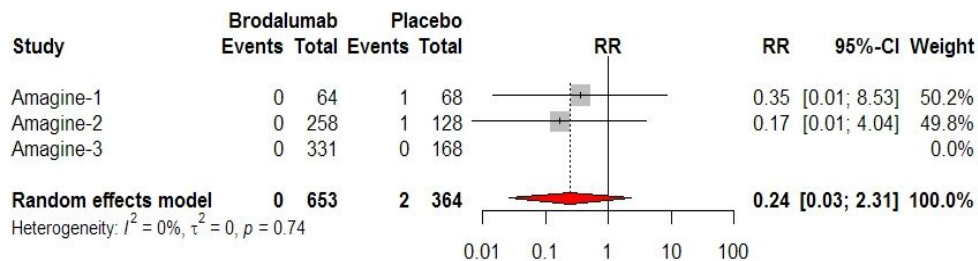


Abbildung 132: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Schmerzen im Oberbauch, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

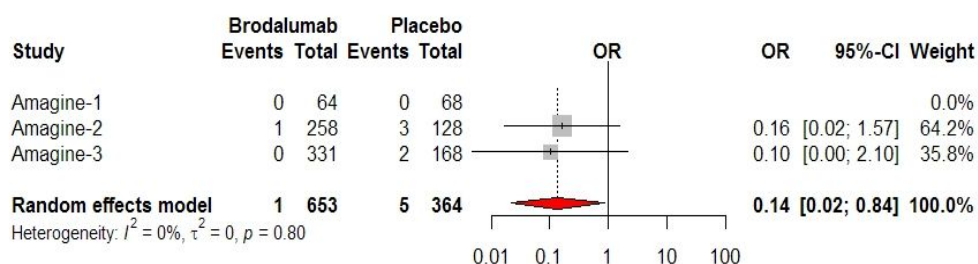


Abbildung 133: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Abdominalschmerz, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

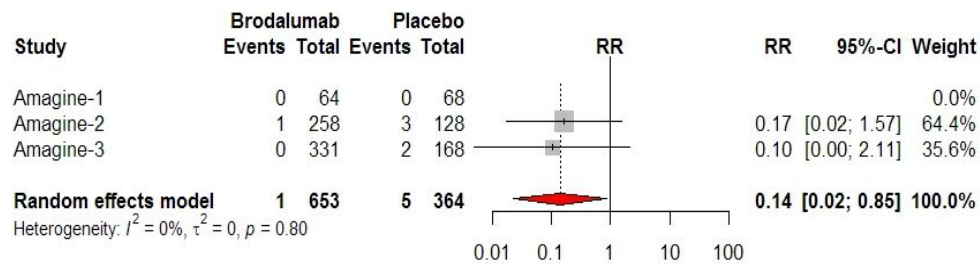


Abbildung 134: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Abdominalschmerz, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

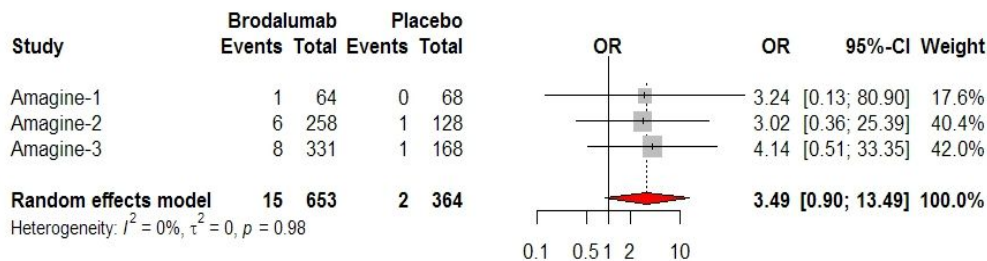


Abbildung 135: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Übelkeit, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

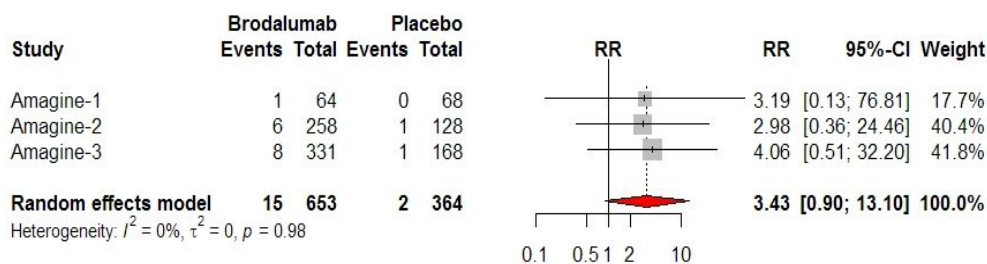


Abbildung 136: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Übelkeit, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

Für den Endpunkt Verträglichkeit Flatulenz lagen keine Ereignisse vor, so dass keine Meta-Analyse gerechnet werden konnte.

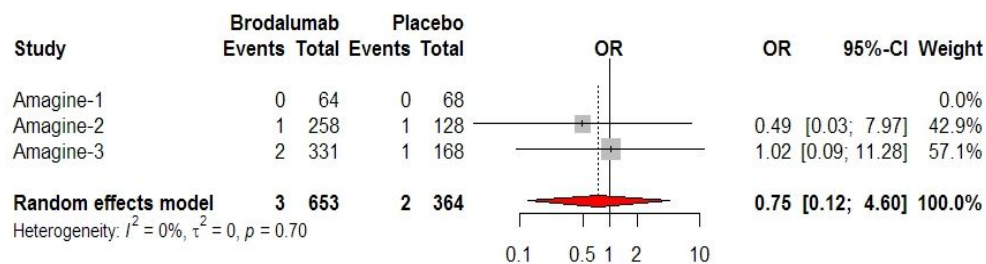


Abbildung 137: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Erbrechen, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

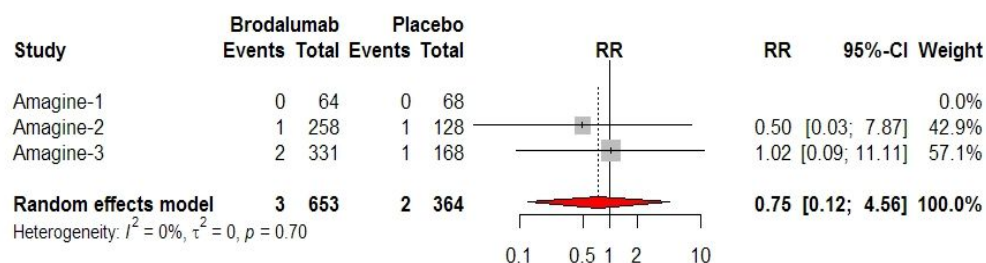


Abbildung 138: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Erbrechen, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

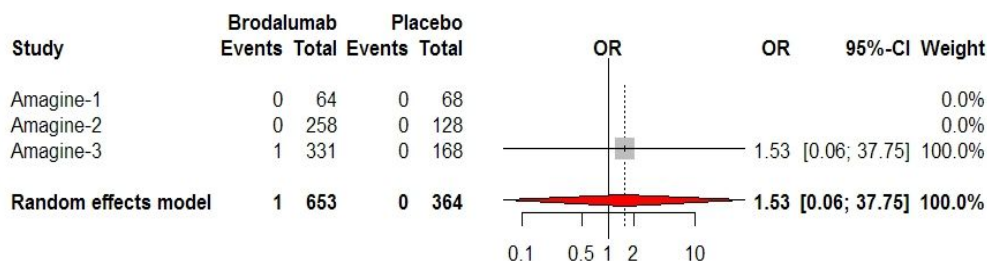


Abbildung 139: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Erythem, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

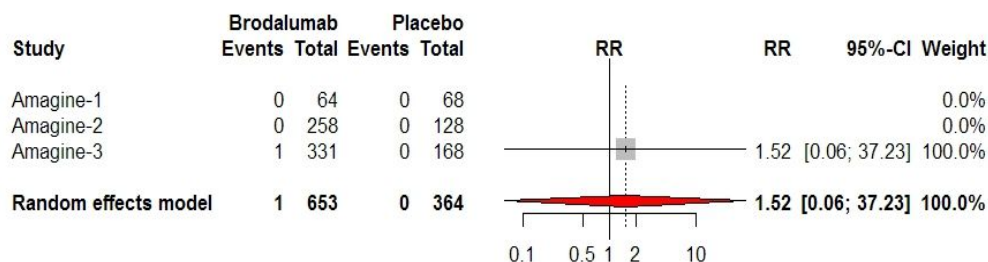


Abbildung 140: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Erythem, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

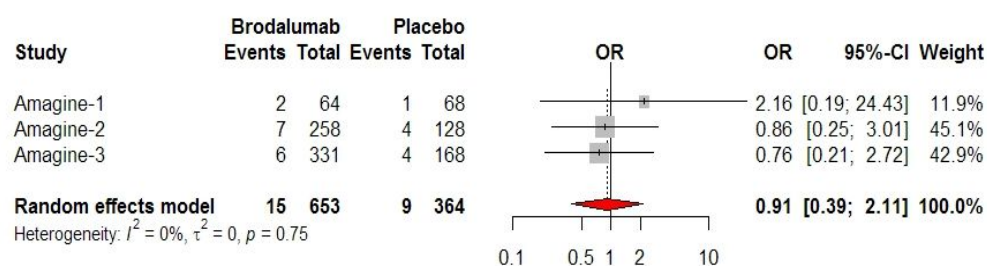


Abbildung 141: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Pruritus, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

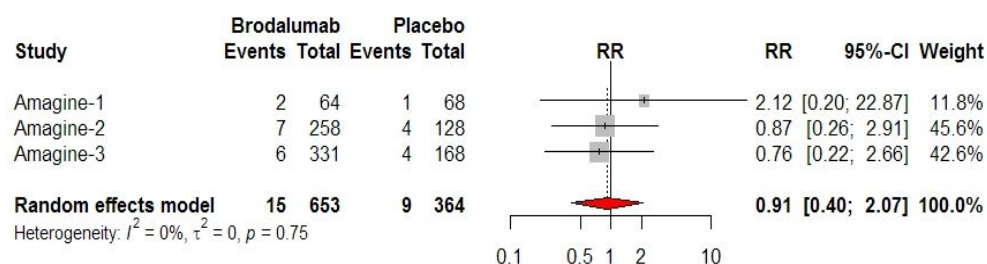


Abbildung 142: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Pruritus, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

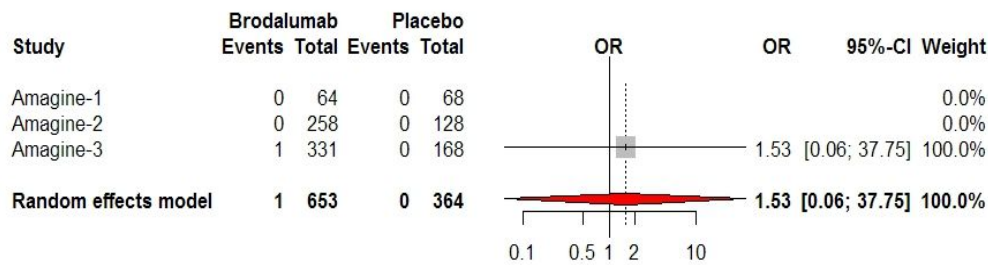


Abbildung 143: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Brennendes Gefühl auf der Haut, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

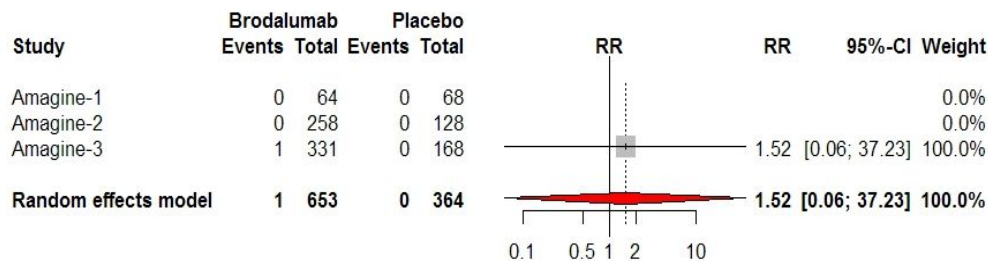


Abbildung 144: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Brennendes Gefühl auf der Haut, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

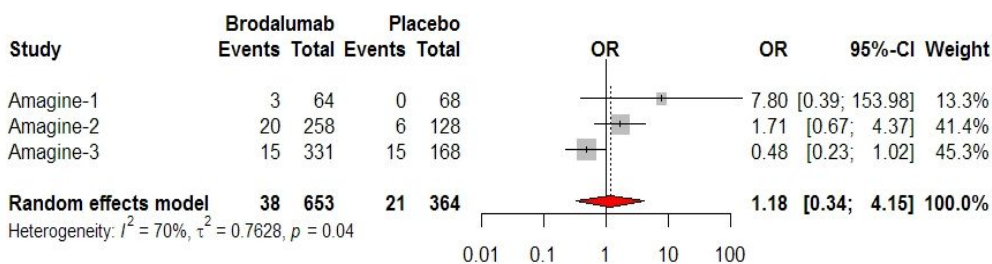


Abbildung 145: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Nasopharyngitis, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

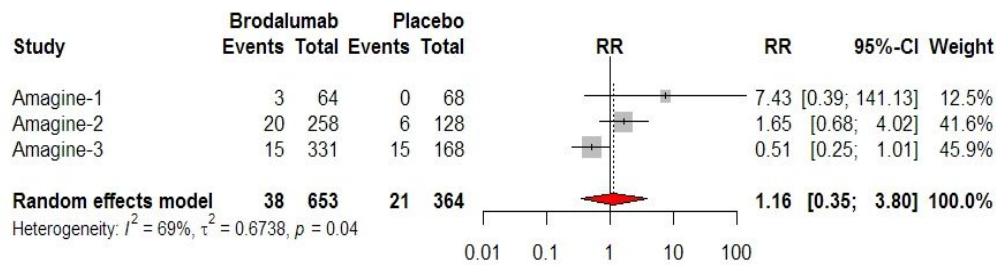


Abbildung 146: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Nasopharyngitis, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

Für den Endpunkt Verträglichkeit Hitzegefühl lagen keine Ereignisse vor, so dass keine Meta-Analyse gerechnet werden konnte.

Für den Endpunkt Verträglichkeit Lymphopenie lagen keine Ereignisse vor, so dass keine Meta-Analyse gerechnet werden konnte.

Für den Endpunkt Verträglichkeit Eosinophilie lagen keine Ereignisse vor, so dass keine Meta-Analyse gerechnet werden konnte.

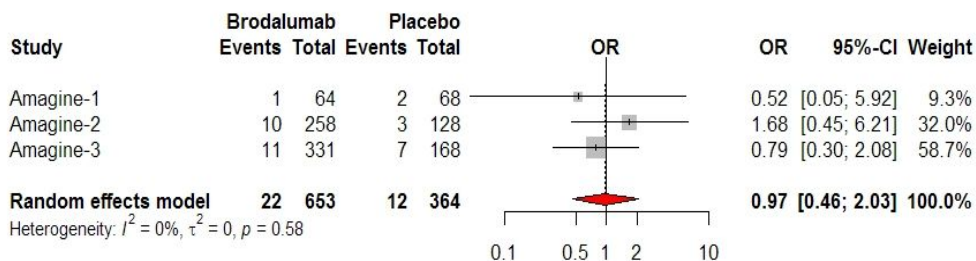


Abbildung 147: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Kopfschmerz, Odds Ratio, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

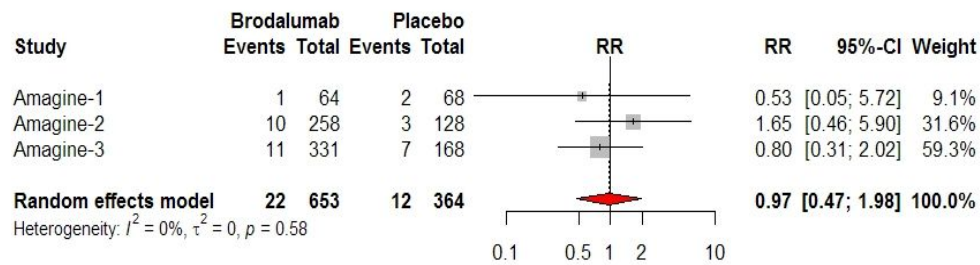


Abbildung 148: Meta-Analyse für Endpunkt Verträglichkeit UE von besonderem Interesse: Kopfschmerz, Relatives Risiko, aus RCT für indirekte Vergleiche; Brodalumab vs. Placebo.

In den meisten Analysen ergaben sich keine Hinweise auf eine Heterogenität zwischen den Studien ($I^2=0\%$, $p \geq 0,58$) für die beiden Effektmäße. Damit können diese Meta-Analysen im indirekten Vergleich herangezogen werden.

Für die Einzel-UE Flatulenz, Hitzegefühl, Lymphopenie und Eosinophilie lagen keine Ereignisse in den AMAGINE-Studien vor, so dass hier keine Meta-Analysen berechnet werden konnten.

Für das Einzel-UE Nasopharyngitis lag ein Hinweis auf beträchtliche Heterogenität vor. Die Punktschätzer zeigten eine qualitative Heterogenität, allerdings überlappten für alle drei Studien die 95 % Konfidenzintervalle die Null, so dass in keiner der Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den Studien gefunden wurde.

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-131: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Studienabbruch aufgrund von UE; Brodalumab vs. Fumaderm®

	Brodalumab vs. Placebo	Fumaderm® vs. Placebo	Brodalumab vs. Fumaderm®
Diarrhoe			
OR [95 % KI]	2,04 [0,67; 6,17]	3,29 [1,98; 5,47]	0,62 [0,18; 2,10]
RR [95 % KI]	2,00 [0,68; 5,95]	2,38 [1,60; 3,55]	0,84 [0,26; 2,67]
Schmerzen im Oberbauch			
OR [95 % KI]	0,24 [0,02; 2,32]	3,35 [1,70; 6,58]	0,07 [0,01; 0,85]
RR [95 % KI]	0,24 [0,03; 2,31]	2,82 [1,54; 5,16]	0,09 [0,01; 0,81]
Abdominalschmerz			
OR [95 % KI]	0,14 [0,02; 0,84]	3,51 [1,54; 8,01]	0,04 [0,01; 0,31]
RR [95 % KI]	0,14 [0,02; 0,85]	3,11 [1,44; 6,72]	0,04 [0,01; 0,34]
Übelkeit			
OR [95 % KI]	3,49 [0,90; 13,49]	2,45 [0,91; 6,56]	1,43 [0,27; 7,61]
RR [95 % KI]	3,43 [0,90; 13,10]	2,32 [0,91; 5,96]	1,48 [0,29; 7,59]
Flatulenz			
OR [95 % KI]	0 vs. 0 Ereignisse	6 % vs. 5 % Ereignisse 1,11 [0,45; 2,77]	NA
RR [95 % KI]	0 vs. 0 Ereignisse	6 % vs. 5 % Ereignisse 1,11 [0,47; 2,63]	NA
Erbrechen			
OR [95 % KI]	0,75 [0,12; 4,60]	4,86 [1,12; 21,16]	0,15 [0,01; 1,61]
RR [95 % KI]	0,75 [0,12; 4,56]	4,60 [1,09; 19,46]	0,16 [0,02; 1,66]
Erythem			
OR [95 % KI]	1,53 [0,06; 37,75]	3,95 [1,17; 13,40]	0,39 [0,01; 12,15]
RR [95 % KI]	1,52 [0,06; 37,23]	3,71 [1,13; 12,15]	0,41 [0,01; 12,61]

	Brodalumab vs. Placebo	Fumaderm® vs. Placebo	Brodalumab vs. Fumaderm®
Pruritus			
OR [95 % KI]	0,91 [0,39; 2,11]	0,89 [0,46; 1,73]	1,02 [0,35; 2,98]
RR [95 % KI]	0,91 [0,40; 2,07]	0,90 [0,50; 1,64]	1,01 [0,37; 2,77]
Brennendes Gefühl auf der Haut			
OR [95 % KI]	1,53 [0,06; 37,75]	3,40 [0,99; 11,63]	0,45 [0,01; 14,18]
RR [95 % KI]	1,52 [0,06; 37,23]	3,23 [0,98; 10,67]	0,47 [0,02; 14,55]
Nasopharyngitis (AMAGINE-1 vs. BRIDGE)			
OR [95 % KI]	7,80 [0,39; 153,98]	0,84 [0,41; 1,72]	9,24 [0,43; 199,76]
RR [95 % KI]	7,43 [0,39; 141,13]	0,86 [0,45; 1,64]	8,68 [0,42; 177,08]
Nasopharyngitis (AMAGINE-2 vs. BRIDGE)			
OR [95 % KI]	1,71 [0,67; 4,37]	0,84 [0,41; 1,72]	2,03 [0,62; 6,58]
RR [95 % KI]	1,65 [0,68; 4,02]	0,86 [0,45; 1,64]	1,93 [0,64; 5,79]
Nasopharyngitis (AMAGINE-3 vs. BRIDGE)			
OR [95 % KI]	0,48 [0,23; 1,02]	0,84 [0,41; 1,72]	0,57 [0,20; 1,59]
RR [95 % KI]	0,51 [0,25; 1,01]	0,86 [0,45; 1,64]	0,60 [0,23; 1,54]
Hitzegefühl			
OR [95 % KI]	0 vs. 0 Ereignisse	16% vs. 1% Ereignisse 13,10 [3,13; 54,82]	NA
RR [95 % KI]	0 vs. 0 Ereignisse	16% vs. 1% Ereignisse 11,13 [2,74; 45,19]	NA
Lymphopenie			
OR [95 % KI]	0 vs. 0 Ereignisse	11% vs. 0% Ereignisse 33,09 [2,01; 545,26]	NA
RR [95 % KI]	0 vs. 0 Ereignisse	11% vs. 0% Ereignisse 29,64 [1,83; 481,15]	NA

	Brodalumab vs. Placebo	Fumaderm® vs. Placebo	Brodalumab vs. Fumaderm®
Eosinophilie			
OR [95 % KI]	0 vs. 0 Ereignisse	6% vs. 0% Ereignisse 18,06 [1,08; 302,56]	NA
RR [95 % KI]	0 vs. 0 Ereignisse	6% vs. 0% Ereignisse 17,01 [1,03; 280,73]	NA
Kopfschmerz			
OR [95 % KI]	0,97 [0,46; 2,03]	0,78 [0,39; 1,56]	1,25 [0,45; 3,46]
RR [95 % KI]	0,97 [0,47; 1,98]	0,80 [0,42; 1,50]	1,22 [0,47; 3,18]
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko			

Vorteile für Brodalumab gegenüber Fumaderm® mit dem Brückenkompator Placebo zeigen sich in den Einzel-UE Schmerzen im Oberbauch (RR=0,09; 95 % KI [0,01; 0,81]) und Abdominalschmerz (RR=0,04 [0,01; 0,34]).

Keine signifikanten Unterschiede zwischen Brodalumab und Fumaderm® fanden sich in den Einzel-UE Diarrhoe (RR=0,84 [0,26; 2,67]), Übelkeit (RR=1,48 [0,29; 7,59]), Erbrechen (RR=0,16 [0,02; 1,66]), Erythem (RR=0,41 [0,01; 12,61]), Pruritus (RR=1,01 [0,37; 2,77]), Brennendes Gefühl auf der Haut (RR=0,47 [0,02; 14,55]), Nasopharyngitis (AMAGINE-1 vs. BRIDGE: RR=8,68 [0,42; 177,08]; AMAGINE-2 vs. BRIDGE: RR=1,93 [0,64; 5,79] AMAGINE-3 vs. BRIDGE: RR=0,60 [0,23; 1,54]) und Kopfschmerz (RR=1,22 [0,47; 3,18]).

Im Einzel-UE Flatulenz traten in den AMAGINE-Studien keine Ereignisse auf, so dass kein indirekter Vergleich berechnet werden konnte. In der BRIDGE-Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Fumaderm® und Placebo, so dass für dieses Einzel-UE nicht von einem Unterschied zwischen Brodalumab und Fumaderm auszugehen ist.

In den Einzel-UE Hitzegefühl, Lymphopenie und Eosinophilie traten in den AMAGINE-Studien ebenfalls keine Ereignisse auf, so dass für diese kein indirekter Vergleich berechnet werden konnte. Allerdings lagen hier die Ereignisraten für Placebo in der BRIDGE-Studie ebenfalls bei 0 oder nahe 0, für Fumaderm allerdings im Bereich von 6% bis 16% mit signifikanten Nachteilen für Fumaderm®, so dass hier auch von einem Vorteil für Brodalumab gegenüber Fumaderm auszugehen ist.

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen Brodalumab und der zVT für die Population A1 vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Die Ergebnisse der Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2, AMAGINE-3 und BRIDGE sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Für Fumaderm® wurden keine Subgruppenanalysen berichtet, so dass keine indirekten Vergleiche auf Basis von Subgruppenanalysen berechnet werden konnten (Mrowietz et al. 2016).

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-132: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-133: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-134: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-135: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

In der Population A1 wurde zum Nachweis des patientenrelevanten Zusatznutzens von Brodalumab gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumaderm® (Fumarsäureester) ein indirekter Vergleich durchgeführt. Dieser indirekte Vergleich wurde auf Grundlage von vier randomisierten, kontrollierten Studien durchgeführt: Die Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3 vergleichen Brodalumab mit Placebo und die BRIDGE-Studie vergleicht Fumaderm® mit Placebo. Für die AMAGINE-Studien erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung.

Im Rahmen eines indirekten Vergleich nach Bucher (Bucher et al. 1997) wurde Brodalumab über den Brückenkomparator Placebo mit Fumaderm® verglichen. Sofern nicht anders beschrieben, wurde das Verzerrungspotential für alle Endpunkte der Studien als niedrig eingestuft.

Mortalität

In den AMAGINE-Studien wurde in der untersuchten Population kein Todesfall berichtet. In der BRIDGE-Studie trat ein Todesfall im Fumaderm®-Arm auf. Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt, da für Brodalumab gegen Placebo keine Effektmaße vorlagen. Wegen der geringen Ereignisraten ist nicht von einem Unterschied auszugehen.

PASI

Im indirekten Vergleich zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Fumaderm® für die Endpunkte PASI 90 und PASI 75. Das RR für die PASI-90-Response lag bei 4,48 (95 % KI [1,65; 12,17]) und für die PASI 75-Response bei 4,24 (95 % KI [2,43; 7,41]).

sPGA

Im indirekten Vergleich zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Fumaderm® für den Endpunkt sPGA-Response mit einem RR von 6,71 (95 % KI [3,39; 13,30]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die zVT Fumaderm® lagen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, so dass kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt durchgeführt werden konnte.

Verträglichkeit

Für die Gesamtrate UE zeigte sich im indirekten Vergleich ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Fumaderm® mit einem RR von 0,77 (95 % KI [0,63; 0,93]).

Für die SUE zeigte sich im indirekten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Fumaderm[®] mit einem RR von 0,62 (95 % KI [0,11; 3,45]).

Für einen Studienabbruch aufgrund von UE zeigte sich im indirekten Vergleich ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Fumaderm[®] mit einem RR von 0,13 (95 % KI [0,02; 0,89]).

Für UE von besonderem Interesse zeigten sich im indirekten Vergleich signifikante Vorteile von Brodalumab gegenüber Fumaderm[®] für die Einzel-UE Schmerzen im Oberbauch (RR=0,09; 95 % KI [0,01; 0,81]) und Abdominalschmerz (RR=0,04; 95 % KI [0,01; 0,34]). Keine signifikanten Unterschiede zwischen Brodalumab und Fumaderm[®] fanden sich in den Einzel-UE Diarrhoe (RR=0,84; 95 % KI [0,26; 2,67]), Übelkeit (RR=1,48; 95 % KI [0,29; 7,59]), Erbrechen (RR=0,16; 95 % KI [0,02; 1,66]), Erythem (RR=0,41; 95 % KI [0,01; 12,61]); Pruritus (RR=1,01; 95 % KI [0,37; 2,77]), Brennendes Gefühl auf der Haut (RR=0,47; 95 % KI [0,02; 14,55]), Nasopharyngitis (AMAGINE-1 vs. BRIDGE: RR=8,68; 95 % KI [0,42; 177,08]; AMAGINE-2 vs. BRIDGE: RR=1,93; 95 % KI [0,64; 5,79] AMAGINE-3 vs. BRIDGE: RR=0,60; 95 % KI [0,23; 1,54]) und Kopfschmerz (RR=1,22; 95 % KI [0,47; 3,18]). Im Einzel-UE Flatulenz traten in den AMAGINE-Studien keine Ereignisse auf, so dass kein indirekter Vergleich berechnet werden konnte. In der BRIDGE-Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Fumaderm[®] und Placebo, so dass für dieses Einzel-UE nicht von einem Unterschied zwischen Brodalumab und Fumaderm auszugehen ist. In den Einzel-UE Hitzegefühl, Lymphopenie und Eosinophilie traten in den AMAGINE-Studien ebenfalls keine Ereignisse auf, so dass für diese kein indirekter Vergleich berechnet werden konnte. Allerdings lagen hier die Ereignisraten für Placebo in der BRIDGE-Studie ebenfalls bei 0 oder nahe 0, für Fumaderm[®] allerdings im Bereich von 6% bis 16% mit signifikanten Nachteilen für Fumaderm[®], so dass hier auch von einem Vorteil für Brodalumab gegenüber Fumaderm[®] auszugehen ist.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Population A1

Es standen keine direktvergleichenden Studien von Brodalumab gegenüber einer der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien zur Verfügung. Zur Darstellung des Nutzens wurden die beiden RCT AMAGINE-2 und AMAGINE-3 für den Vergleich Brodalumab vs. Ustekinumab über 52 Wochen supportiv dargestellt. Bei diesen Studien handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien, deren Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können (Abschnitt

4.3.1.2.1). Darüber hinaus waren beide Studien Phase III-Zulassungsstudien. Die vorliegenden Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 entsprechen der Evidenzstufe Ib gemäß G-BA-VerfO (G-BA 2017b).

Zusätzlich wurde ein indirekter Vergleich von Brodalumab vs. Fumaderm® über den Brückenkomparator Placebo auf Basis der Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2, AMAGINE-3 (jeweils Brodalumab 210 mg vs. Placebo, Behandlungsdauer 12 Wochen) und BRIDGE (Fumaderm® vs. Placebo, Behandlungsdauer 16 Wochen) durchgeführt. Bei diesen Studien handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien, deren Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können (Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Die vorliegenden Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2, AMAGINE-3 und BRIDGE entsprechen der Evidenzstufe Ib gemäß G-BA-VerfO (G-BA 2017b).

Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (Abschnitt 4.2.5.2). Das Verzerrungspotential auf Studienebene sowie für alle Endpunkte mit Ausnahme des NAPSI wurde als niedrig eingestuft. Insgesamt ist die Aussagekraft der Ergebnisse der Population der AMAGINE-1, AMAGINE-2, AMAGINE-3 und BRIDGE für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, hoch. Auf Basis des indirekten Vergleichs wird ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet. Da keine der Studien für den Nachweis eines unterschiedlichen Sicherheitsprofils der Interventionen gepowert war, wird für Sicherheitsendpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Population A2

Für den direkten Vergleich von Brodalumab vs. Ustekinumab konnten die RCT AMAGINE-2 und AMAGINE-3 identifiziert werden. Bei diesen Studien handelt es sich um multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien, deren Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können (Abschnitt 4.3.1.2.1). Darüber hinaus waren beide Studien Phase III-Zulassungsstudien. Die vorliegenden Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 entsprechen der Evidenzstufe Ib gemäß G-BA-VerfO (G-BA 2017b). Sie werden somit für den Nachweis des Zusatznutzens von Brodalumab herangezogen.

Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (Abschnitt 4.2.5.2). Das Verzerrungspotential auf Studienebene sowie für alle Endpunkte mit Ausnahme des NAPSI wurde als niedrig eingestuft. Insgesamt ist die Aussagekraft der Ergebnisse der Population der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 für 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, hoch. Da beide Studien überwiegend konsistente Ergebnisse zeigen, eignen sie sich für den Nachweis eines Nutzenbelegs. Da keine der Studien für den Nachweis eines unterschiedlichen Sicherheitsprofils der Interventionen gepowert war, wird für Sicherheitsendpunkte ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet. Bei Heterogenität

zwischen den Studien wird die Aussagekraft der Nachweise jeweils um eine Stufe heruntergestuft.

Zusammengefasst ist die Aussagekraft der Nachweise für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis für beide Populationen hoch.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Population A1

Die im indirekten Vergleich betrachteten Endpunkte sind alle valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft der Nachweise ist hoch (siehe Abschnitt 4.4.1). Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird als Hinweis klassifiziert.

In Tabelle 4-136 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Brodalumab gegenüber der zVT Fumarsäureester (Fumaderm®) für die betrachteten Endpunkte im Detail dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die patientenrelevante Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM-NutzenV werden für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

Tabelle 4-136: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich für Population A1

Endpunkt RCT	Brodalumab vs. Fumaderm® Effektschätzer [95 %-KI] Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Tödliche UE	Nicht berechenbar, da in den AMAGINE-Studien in der untersuchten Population keine Ereignisse aufgetreten sind.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung des Gesundheitszustandes/Verkürzung der Krankheitsdauer		
Erreichen des PASI 100	Nicht berechnet (keine Daten für die BRIDGE-Studie verfügbar)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Erreichen des PASI 90	RR: 4,48 (95 %-KI [1,65; 12,17]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Erreichen des PASI 75	RR: 4,24 (95 %-KI [2,43; 7,41]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Erreichen einer sPGA-Response (sPGA-Wert von 0 oder 1)	RR: 6,71 (95 %-KI [3,39; 13,30]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Absolute Veränderung im NAPSI im Vergleich zu Baseline	Nicht berechnet (keine Daten für die BRIDGE-Studie verfügbar)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß DLQI		
Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI-Werts von 0 oder 1	Nicht berechnet (keine Daten für die BRIDGE-Studie verfügbar)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der Verträglichkeit		
Gesamtrate UE	RR: 0,77 (95 %-KI [0,63; 0,93]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß gering
Schwerwiegende UE (SUE)	RR: 0,62 (95 %-KI [0,11; 3,45]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Therapieabbruch (Abbruch der Studienmedikation) aufgrund von UE	Nicht berechnet (keine Daten für die BRIDGE-Studie verfügbar)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Studienabbruch aufgrund von UE	RR: 0,13 (95 %-KI [0,02; 0,89]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
<i>UE von besonderem Interesse</i>		

Endpunkt RCT	Brodalumab vs. Fumaderm® Effektschätzer [95 %-KI] Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Diarrhoe	RR: 0,84 (95 %-KI [0,26; 2,67]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schmerzen im Oberbauch	RR: 0,09 (95 %-KI [0,01; 0,81]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß gering
Abdominalschmerz	RR: 0,04 (95 %-KI [0,01; 0,34]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Übelkeit	RR: 1,48 (95 %-KI [0,29; 7,59]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Flatulenz	Nicht berechenbar, da in den AMAGINE-Studien keine Ereignisse aufgetreten sind	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Erbrechen	RR: 0,16 (95 %-KI [0,02; 1,66]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Erythem	RR: 0,41 (95 %-KI [0,01; 12,61]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Pruritus	RR: 1,01 (95 %-KI [0,37; 2,77]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Brennendes Gefühl auf der Haut	RR: 0,47 (95 %-KI [0,02; 14,55]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Nasopharyngitis	Aufgrund relevanter Heterogenität zwischen den AMAGINE-Studien getrennte Analysen: • AMAGINE-1 vs. BRIDGE: RR: 8,68 (95 %-KI [0,42; 177,08]) • AMAGINE-2 vs. BRIDGE: RR: 1,93 (95 %-KI [0,64; 5,79]) • AMAGINE-3 vs. BRIDGE: RR: 0,60 (95 %-KI [0,23; 1,54]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Hitzegefühl	Nicht berechenbar, da in den AMAGINE-Studien in der untersuchten Population keine Ereignisse aufgetreten sind	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Lymphopenie	Nicht berechenbar, da in den AMAGINE-Studien in der untersuchten Population keine Ereignisse aufgetreten sind	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Eosinophilie	Nicht berechenbar, da in den AMAGINE-Studien in der untersuchten Population keine Ereignisse aufgetreten sind	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Kopfschmerz	RR: 1,22 (95 %-KI [0,47; 3,18]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; PGA: Physician's Global Assessment; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Für den Endpunkt tödliche UE sind in für die untersuchte Population in den AMAGINE-Studien keine Ereignisse eingetreten, lediglich im Fumaderm®-Arm der BRIDGE Studie trat ein Ereignis auf. Damit ist für den Endpunkt **Mortalität kein Zusatznutzen** belegt.

Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den PASI 90: RR Brodalumab vs. Fumaderm®: 4,48 (95 %-KI [1,65; 12,17]). Dieser Wert ergibt eine erhebliche Verbesserung der Chance des Erreichens einer Reduktion der PASI-Symptomatik um 90 % um das 4,5-fache durch Brodalumab gegenüber Fumaderm®. Auch für den PASI 75 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied: RR Brodalumab vs. Fumaderm®: 4,24 (95 %-KI [2,43; 7,41]). Dieser Wert ergibt eine beträchtliche Verbesserung der Chance des Erreichens einer Reduktion der PASI-Symptomatik um 75 % um das 4,2-fache durch Brodalumab gegenüber Fumaderm®. Auch bei Messung der Morbidität anhand des PGA zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied: RR Brodalumab vs. Fumaderm®: 6,71 (95 %-KI [3,39; 13,30]). Dieser Wert ergibt eine erhebliche Verbesserung der Chance des Erreichens einer Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik um das 6,7-fache durch Brodalumab gegenüber Fumaderm®.

Für den PASI 100 und den NAPSII war keine Berechnung eines indirekten Vergleichs möglich aufgrund fehlender Datenverfügbarkeit auf Seite der Komparatorstudie. Für diese Endpunkte ist der Zusatznutzen nicht nachgewiesen.

In der Gesamtschau ergeben sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Brodalumab bei krankheitsbedingten Symptomen** auf Basis der Responsekriterien PASI 90 und PGA sowie ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Brodalumab bei krankheitsbedingten Symptomen** auf Basis des Responsekriteriums PASI 75.

Verbesserung der Lebensqualität

Die Berechnung eines indirekten Vergleichs für die Lebensqualität war aufgrund mangelnder Datenverfügbarkeit auf Seiten des Komparators nicht möglich. Damit ist für den Endpunkt **Lebensqualität kein Zusatznutzen** belegt.

Verbesserung der Verträglichkeit

Für die Endpunkte Gesamtrate UE, Studienabbruch aufgrund von UE, Schmerzen im Oberbauch, Abdominalschmerz und Erbrechen gab es durchweg eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos des Auftretens in der Brodalumab-Gruppe im Vergleich zur Fumaderm®-Gruppe: Gesamtrate UE: 0,77 (95 %-KI [0,63; 0,93]), Studienabbruch aufgrund von UE: 0,13 (95 %-KI [0,02; 0,89]), Schmerzen im Oberbauch: 0,09 (95 %-KI [0,01; 0,81]) und Abdominalschmerz: 0,04 (95 %-KI [0,01; 0,34]).

Brodalumab senkte damit das Risiko für das Auftreten eines UE um 23 %, für einen Studienabbruch um 87 %, Schmerzen im Oberbauch um 91 % und Abdominalschmerzen um jeweils 96 %.

Die Endpunkte schwerwiegende UE, Diarrhoe, Übelkeit, Erythem, Pruritus, Brennendes Gefühl auf der Haut, Nasopharyngitis und Kopfschmerz wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Brodalumab- und der Fumaderm®-Gruppe auf.

Für die Endpunkte Therapieabbruch (Abbruch der Studienmedikation) aufgrund von UE, Flatulenz, Hitzegefühl, Lymphopenie, Eosinophilie war die Berechnung eines indirekten Vergleichs nicht möglich.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Endpunkte **Studienabbruch aufgrund von UE, Abdominalschmerz und Erbrechen ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Für die Endpunkte **Gesamtrate UE und Schmerzen im Oberbauch** ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** und für die Endpunkte **schwerwiegende UE, Therapieabbruch (Abbruch der Studienmedikation) aufgrund von UE, Diarrhoe, Übelkeit, Flatulenz, Erbrechen, Erythem, Pruritus, Brennendes Gefühl auf der Haut, Nasopharyngitis, Hitzegefühl, Lymphopenie, Eosinophilie und Kopfschmerz** ist kein **Zusatznutzen** belegt.

Subgruppenanalysen

Für den indirekten Vergleich war die Durchführung von Subgruppenanalysen nicht möglich, da auf Seiten des Komparators für die BRIDGE-Studie keine entsprechenden Auswertungen zur Verfügung stehen.

Zusammenfassung des Zusatznutzens von Brodalumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind, im Vergleich zu Fumarsäureester (Fumaderm®)

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Brodalumab im Vergleich zu Fumarsäureester (Fumaderm®) sind folgende Ergebnisse maßgeblich (die Kategorie gemäß der AM-NutzenV ist in Klammern angegeben) (Tabelle 4-136):

- Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen (PASI 90 und PGA) und einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (PASI 75) von Brodalumab bei krankheitsbedingten Symptomen (Morbidität).
- Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Studienabbruch aufgrund von UE und Abdominalschmerz) und ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (Gesamtrate UE und Schmerzen im Oberbauch) von Brodalumab bei der Vermeidung von unerwünschten Ereignissen. Kein Zusatznutzen belegt für schwerwiegende UE,

Therapieabbruch (Abbruch der Studienmedikation) aufgrund von UE, Diarrhoe, Übelkeit, Flatulenz, Erbrechen, Erythem, Pruritus, Brennendes Gefühl auf der Haut, Nasopharyngitis, Hitzegefühl, Lymphopenie, Eosinophilie und Kopfschmerz (Verträglichkeit).

Es ergibt sich somit in zwei der vier in der AM-NutzenV genannten Kategorien ein Zusatznutzen von Brodalumab gegenüber der zVT.

Da für keinen patientenrelevanten Endpunkt ein Nachteil von Brodalumab gegenüber Fumarsäureester (Fumaderm®) nachgewiesen wurde, ist die Nutzenkategorie beträchtlich gerechtfertigt.

Die gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 dargestellt.

In der Gesamtschau ergibt sich daher ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Brodalumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind, da es sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester (Fumaderm®) um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens handelt.

Population A2

Die im direkten Vergleich betrachteten Endpunkte sind alle valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft der Nachweise ist hoch (siehe Abschnitt 4.4.1). Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird als Beleg klassifiziert.

In Tabelle 4-137 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Brodalumab gegenüber der zVT Ustekinumab für die betrachteten Endpunkte im Detail dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die patientenrelevante Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM-NutzenV werden für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

Tabelle 4-137: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten für die Population A2 auf Basis der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3

Endpunkt RCT	Brodalumab vs. Ustekinumab Effektschätzer [95 %-KI] Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Tödliche UE	RR: 0,35 (95 %-KI [0,02; 7,13]) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung des Gesundheitszustandes/Verkürzung der Krankheitsdauer		
Erreichen des PASI 100	RR: 2,26 (95 %-KI [1,74; 2,92]) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Erreichen des PASI 90	RR: 1,81 (95 %-KI [1,49; 2,21]) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Erreichen des PASI 75	RR: 1,52 (95 %-KI [1,27; 1,81]) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Erreichen einer sPGA-Response (sPGA-Wert von 0 oder 1)	RR: 1,67 (95 %-KI [1,39; 2,01]) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Absolute Veränderung im NAPS im Vergleich zu Baseline	MWD: -0,48 (95 %-KI [-1,72; 0,77]) SMD: -0,14 (95 %-KI [-0,53; 0,25]) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß DLQI		
Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI-Werts von 0 oder 1	RR: 1,52 (95 %-KI [1,23; 1,87]) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Verbesserung der Verträglichkeit		
Gesamtrate UE	RR: 1,03 (95 %-KI [0,94; 1,13]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegende UE (SUE)	Aufgrund relevanter Heterogenität zwischen den AMAGINE-Studien getrennte Analysen: • AMAGINE-2: RR: 0,62 (95 %-KI [0,23; 1,66]) • AMAGINE-3: RR: 4,10 (95 %-KI [1,09; 15,45]) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht nachgewiesen (aufgrund inkonsistenter Ergebnisse zwischen den Studien)
Therapieabbruch (Abbruch der Studienmedikation) aufgrund von UE	RR: 1,22 (95 %-KI [0,37; 4,00]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Studienabbruch aufgrund von UE	RR: 3,49 (95 %-KI [0,65; 18,87]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt RCT	Brodalumab vs. Ustekinumab Effektschätzer [95 %-KI] Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
<i>UE von besonderem Interesse</i>		
Morbus Crohn	RR: 5,18 (95 %-KI [0,21; 126,04]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ)	RR: 0,43 (95 %-KI [0,09; 2,05]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Hypersensibilität (SMQ)	Statistisch signifikant höhere Rate: RR: 5,36 [1,45; 19,87]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Höherer Schaden: Ausmaß beträchtlich
Reaktion an der Injektionsstelle	RR: 0,40 (95 %-KI [0,05; 3,41]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen (SMQ)	RR: 0,58 (95 %-KI [0,02; 14,00]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Ischämische Herzkrankheit (SMQ)	RR: 1,65 (95 %-KI [0,35; 7,77]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	RR: 1,17 (95 %-KI [0,76; 1,81]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen.
Neutropenie	RR: 5,28 (95 %-KI [0,56; 49,92]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Candidose des Oropharynx	RR: 2,33 (95 %-KI [1,13; 4,81]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Höherer Schaden: Ausmaß gering
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	RR: 1,19 (95 %-KI [0,60; 2,34]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegende Infektion (SOC)	RR: 5,22 (95 %-KI [0,55; 49,85]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Suizid/Selbstverletzendes Verhalten (SMQ)	RR: 1,09 (95 %-KI [0,13; 8,77]) Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MWD: Mittelwertsdifferenz; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; PGA: Physician's Global Assessment; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Hedges' g; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Queries); SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

In den beiden Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 sind in der betrachteten Brodalumab-Gruppe keine tödlichen UE eingetreten. Während auch in der Ustekinumab-Gruppe der Studie AMAGINE-2 keine tödlichen UE eingetreten sind, wurden in der Ustekinumab-Gruppe zwei tödliche UE erfasst. Insgesamt ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf tödliche UE. Damit ist für den Endpunkt **Mortalität kein Zusatznutzen** belegt.

Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den PASI 100: RR Brodalumab vs. Ustekinumab: 2,26 (95 %-KI [1,74; 2,92]). Dieser Wert bedeutet eine erhebliche Verbesserung der Chance des Erreichens einer Remission (Reduktion der PASI-Symptomatik um 100 %) um das 2,3-fache durch Brodalumab gegenüber Ustekinumab. Auch für den PASI 90 und PASI 75 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied: RR Brodalumab vs. Ustekinumab: 1,81 (95 %-KI [1,49; 2,21]) für den PASI 90 und 1,52 (95 %-KI [1,27; 1,81]) für den PASI 75. Dieser Wert ergibt eine erhebliche Verbesserung der Chance des Erreichens einer Reduktion der PASI-Symptomatik um 90 % um das 1,8-fache und eine beträchtliche Verbesserung der Chance des Erreichens einer Reduktion der PASI-Symptomatik um 75 % um das 1,5-fache durch Brodalumab gegenüber Ustekinumab.

Auch bei Messung der Morbidität anhand des PGA zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied: RR Brodalumab vs. Ustekinumab: 1,67 (95 %-KI [1,39; 2,01]). Dieser Wert ergibt eine erhebliche Verbesserung der Chance des Erreichens einer Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik um das 1,7-fache durch Brodalumab gegenüber Ustekinumab.

Für den NPSI zeigte sich kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab. Für diese Endpunkte ist der Zusatznutzen nicht nachgewiesen.

In der Gesamtschau ergeben sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Brodalumab bei krankheitsbedingten Symptomen** auf Basis der Responsekriterien PASI 100, PASI 90 und sPGA sowie ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Brodalumab bei krankheitsbedingten Symptomen** auf Basis des Responsekriteriums PASI 75. Für den NPSI ist **kein Zusatznutzen** belegt.

Verbesserung der Lebensqualität

In der Betrachtung der Lebensqualität anhand des krankheitsspezifischen Instruments DLQI zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für das Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 (keine Beeinträchtigung durch die Hauterkrankung): RR Brodalumab vs. Ustekinumab: 1,52 (95 %-KI [1,23; 1,87]). Dieser Wert ergibt eine beträchtliche Verbesserung der Chance des Erreichens einer nicht durch die Hautkrankheit beeinträchtigten Lebensqualität um das 1,5-fache durch Brodalumab gegenüber Ustekinumab. Dies bedeutet für den Endpunkt **Lebensqualität einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Verbesserung der Verträglichkeit

Die Endpunkte Gesamtrate UE, schwerwiegende UE, Therapieabbruch (Abbruch der Studienmedikation) aufgrund von UE, Studienabbruch aufgrund von UE, Morbus Crohn, Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten), Reaktion an der Injektionsstelle, ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen, ischämische Herzkrankheit, Erkrankungen des Nervensystems, Neutropenie, psychiatrische Erkrankungen, schwerwiegende Infektion und Suizid/Selbstverletzendes Verhalten wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Brodalumab- und der Ustekinumab-Gruppe auf.

Für die Endpunkte Hypersensibilität und Candidose des Oropharynx gab es eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos des Auftretens in der Brodalumab-Gruppe im Vergleich zur Ustekinumab-Gruppe: Hypersensibilität: 5,36 (95 %-KI [1,46; 19,87]) und Candidose des Oropharynx: 2,33 (95 %-KI [1,13; 4,81]). Damit erhöhte Brodalumab das Risiko für das Auftreten einer Hypersensibilität um das 5,4-fache und einer Candidose des Oropharynx um das 2,3-fache. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass die SMQ Hypersensibilität darauf ausgelegt ist, alle Arten von Fällen zu erfassen, die möglicherweise mit Hypersensibilitäts- und allergischen Reaktionen zusammenhängen. Häufig dient der Begriff „Hypersensibilität“ sehr allgemein zur Beschreibung einer großen Anzahl von Zuständen, die sich auf eine übertriebene Reaktion des Körpers auf einen Fremdstoff beziehen (MedDRA 2017). Es gibt daneben eine Reihe weiterer SMQs, die für allergische Zustände bestehen (z. B. SMQ Anaphylaktische Reaktion, SMQ Angioödem). Viele der in die SMQ Hypersensibilität einbezogenen Begriffe erlauben keine Unterscheidung zwischen Hypersensibilitäts- und allergischen Reaktionen und anderen Ursachen für ein gegebenes Ereignis und erfordern daher eine weitere Auswertung der von der SMQ aufgerufenen Fälle (MedDRA 2017). Bei Candidose des Oropharynx handelt es sich um ein für Biologika, die am IL-17-Signalweg angreifen, typisches Ereignis.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Endpunkte **Hypersensibilität ein Hinweis auf einen höheren Schaden vom Ausmaß beträchtlich**. Für den Endpunkt **Candidose des Oropharynx ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden vom Ausmaß gering**. Für die Endpunkte **Gesamtrate UE, schwerwiegende UE, Therapieabbruch (Abbruch der Studienmedikation) aufgrund von UE, Studienabbruch aufgrund von UE, Morbus Crohn, Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten), Reaktion an der Injektionsstelle, ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen, ischämische Herzkrankheit, Erkrankungen des Nervensystems, Neutropenie, psychiatrische Erkrankungen, schwerwiegende Infektion und Suizid/Selbstverletzendes Verhalten ist kein Zusatznutzen** belegt.

Subgruppenanalysen

Im Folgenden werden nur Subgruppen diskutiert, für die signifikante Interaktionstests zwischen Subgruppenmerkmal und Endpunkt konsistent in beiden Studien auftraten, weil nur dies als potentiell ergebnis-relevant angesehen wird.

Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Gesamtrate UE zeigten sich signifikante Interaktionen konsistent in beiden Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 mit dem Merkmal sPGA-Ansprechen zu Woche 12. In der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ergab sich für die Kategorie „nein“ ein statistisch signifikanter Nachteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 1,24 (95 % KI [1,10; 1,39]) und für die Kategorie „ja“ kein signifikanter Unterschied mit einem RR von 0,94 (95 % KI [0,85; 1,03]). Zusätzlich ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion konsistent in beiden Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems mit dem Merkmal vorherige Nutzung biologischer Psoriasisstherapie. In der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ergab sich für die Kategorie „ja“ einen statistisch signifikanter Nachteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 2,38 (95 % KI [1,24; 4,60]) und für die Kategorie „nein“ kein signifikanten Unterschied mit einem RR von 0,64 (95 % KI [0,33; 1,24]). Beide Ergebnisse werden als Zufallsbefund interpretiert.

Zusammenfassung des Zusatznutzens von Brodalumab bei 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, im Vergleich zu Ustekinumab

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab sind folgende Ergebnisse maßgeblich (die Kategorie gemäß der AM-NutzenV ist in Klammern angegeben) (Tabelle 4-137):

- Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen (PASI 100, PASI 90 und PGA) und einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen (PASI 75) von Brodalumab bei krankheitsbedingten Symptomen (Morbidität).
- Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Brodalumab bei krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität gemessen mit dem DLQI (Lebensqualität)
- Hinweis auf einen höheren Schaden vom Ausmaß beträchtlich für das UE von besonderem Interesse Hypersensibilität und einen Hinweis auf einen höheren Schaden vom Ausmaß gering für das UE von besonderem Interesse Candidose des Oropharynx. Für die Endpunkte Gesamtrate UE, schwerwiegende UE, Therapieabbruch (Abbruch der Studienmedikation) aufgrund von UE, Studienabbruch aufgrund von UE, Morbus Crohn, Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten), Reaktion an der Injektionsstelle, ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen, ischämische Herzkrankheit, Erkrankungen des Nervensystems, Neutropenie, psychiatrische Erkrankungen, schwerwiegende Infektion und Suizid/Selbstverletzendes Verhalten ist ein höherer Nutzen oder höherer Schaden nicht belegt (Verträglichkeit).

Es ergibt sich somit in zwei der vier in der AM-NutzenV genannten Kategorien ein Zusatznutzen von Brodalumab gegenüber der zVT.

Für die Verträglichkeit ergibt sich überwiegend kein Unterschied gegenüber der zVT Ustekinumab. In zwei weniger häufig (<10%) auftretenden UE von besonderem Interesse ergibt sich ein höherer Schaden von Brodalumab gegenüber Ustekinumab. In der Gesamtschau der deutlich verbesserten Wirksamkeit und Lebensqualität und der aufgetretenen Schadensaspekte ist ein beträchtlicher Zusatznutzen berechtigt.

Die gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

In der Gesamtschau ergibt sich daher ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Brodalumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten Zusatznutzens von Brodalumab bei 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, da es sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-138: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Population A1: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind	Beträchtlich (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)
Population A2: 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	Beträchtlich (Wahrscheinlichkeit: Beleg)

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

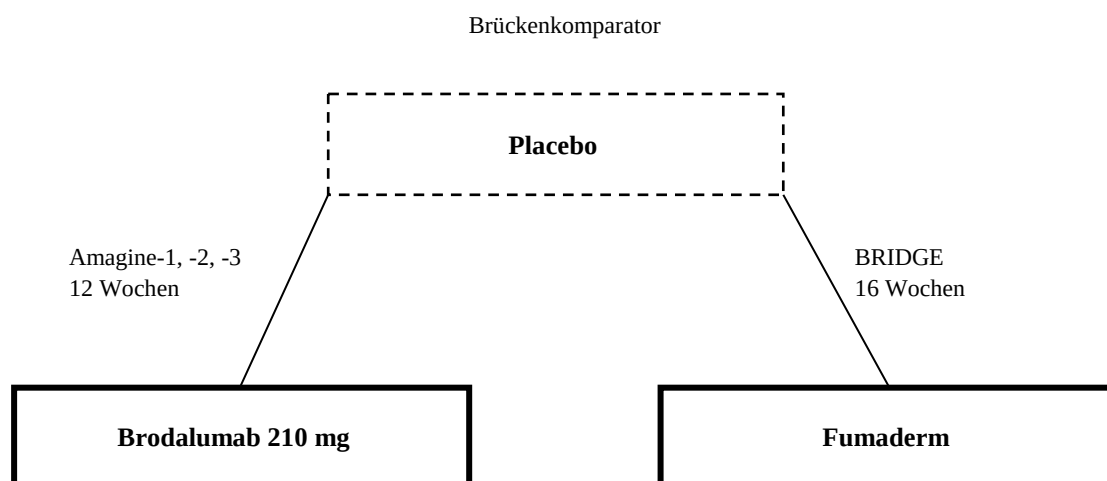
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Brodalumab 210 mg gegenüber der zVT Ustekinumab liegen in der Population A2 die direkt vergleichenden Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 vor. Hingegen liegt für die Population A1 keine direkt vergleichende Studie von Brodalumab 210 mg gegenüber der zVT vor. Aus diesem Grund wird für die Population A1 ein adjustierter indirekter Vergleich über eine Placebo-Brücke durchgeführt. Die Placebo-Brücke stellt die einzige Möglichkeit dar, innerhalb der Population A1 einen indirekten Vergleich ohne Therapieregimewechsel durchzuführen, vorausgesetzt es ist eine RCT mit der vom G-BA vorgeschlagenen zVT gegen Placebo verfügbar.

Indirekter Vergleich

Mittels systematischer Literatur- und Studienregisterrecherche konnte nur eine geeignete RCT identifiziert werden, die Fumarsäureester gegen Placebo vergleicht. Sie weist eine Studiendauer von 16 Wochen auf. Die Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3 verfügen über eine konsistente studienübergreifende Behandlungsdauer mit Placebo von 12 Wochen. Aufgrund ethischen Grundsätzen wurde die Behandlung gegen Placebo auf 12 Wochen oder 16 Wochen begrenzt. Daher wurden die Studienarme Brodalumab 210 mg und Placebo von AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3 nach 12 Wochen mit einer Meta-Analyse gepoolt und über die Placebo-Brücke mit Fumaderm der BRIDGE-Studie über 16 Wochen indirekt verglichen. Der indirekte Vergleich wurde nach der Methode von Bucher jeweils auf Ebene gemeinsam verfügbarer Endpunkte durchgeführt (Bucher et al. 1997).



Struktur des Indirekten Vergleichs von Brodalumab 210 mg gegen Fumaderm über den Brückenkomparator Placebo

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

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

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

(Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Population A1 (eingeschlossene Studien für den indirekten Vergleich)

Studie	Studienregistereinträge	Studienberichte	Publikationen
AMAGINE-1	ClinicalTrials.GOV 2015d; EU-Clinical Trials Register 0000d; PharmnetBund 0000b; WHO ICTRP 2016a	Amgen 2015d, 2016a	Papp et al. 2016
AMAGINE-2	ClinicalTrials.GOV 2015b; EU-Clinical Trials Register 0000b; WHO ICTRP 2015a, 2016b	Amgen 2015b, 2016b	Lebwohl et al. 2015
AMAGINE-3	ClinicalTrials.GOV 2015c, 2016; EU-Clinical Trials Register 0000c; WHO ICTRP 2015b, 2016c, 2016d	Amgen 2015a, 2016c	Lebwohl et al. 2015
BRIDGE	ClinicalTrials.GOV 2015a; EU-Clinical Trials Register 0000a; PharmnetBund 0000a	–	Mrowietz et al. 2016

Population A2

Studie	Studienregistereinträge	Studienberichte	Publikationen
AMAGINE-2	ClinicalTrials.GOV 2015b; EU-Clinical Trials Register 0000b; WHO ICTRP 2015a, 2016b	Amgen 2015b, 2016b	Lebwohl et al. 2015
AMAGINE-3	ClinicalTrials.GOV 2015c, 2016; EU-Clinical Trials Register 0000c; WHO ICTRP 2015b, 2016c, 2016d	Amgen 2015a, 2016c	Lebwohl et al. 2015

4.7 Referenzliste

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

1. 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. Amgen 2015c. *Studienprotokoll 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.*

4. Amgen 2015d. *Studienbericht Studie AMAGINE-1 A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Effect of Withdrawal and Retreatment With Brodalumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-1. Data on file.*
5. Amgen 2015e. *Studienprotokoll Studie AMAGINE-1 A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Effect of Withdrawal. Data on file.*
6. Amgen 2016a. *Studienbericht Studie AMAGINE-1 (Extension Phase). A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and. Data on file.*
7. Amgen 2016b. *Studienbericht Studie AMAGINE-2 (Extension Phase). A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of. Data on file.*
8. Amgen 2016c. *Studienbericht Studie AMAGINE-3 (Extension Phase). Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of. Data on file.*
9. Augustin M., Reich K., Blome C., Schäfer I., Laass A. und Radtke, M. A. 2010. *Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease.* The British journal of dermatology 163 (3), S. 580–585.
10. Baran R. 2010. *The burden of nail psoriasis: an introduction.* Dermatology (Basel, Switzerland) 221 (Suppl 1), S. 1–5.
11. Biomarkers Definitions Working Group 2001. *Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework.* Clinical pharmacology and therapeutics 69 (3), S. 89–95.
12. 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.
13. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BMJV) 2017. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenV): AM-NutzenV.* Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>, abgerufen am: 01.08.2017.
14. Claes C., Kulp W. und Werfel, T. 2006. *Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis.* Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta129_bericht_de.pdf, abgerufen am: 07.02.2017.
15. ClinicalTrials.GOV 2015a. *LAS41008 in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis: NCT01726933 / 2012-000055-13. M41008-1102.* Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01726933>, abgerufen am: 06.06.2017.
16. 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.
17. ClinicalTrials.GOV 2015c. *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.

18. ClinicalTrials.GOV 2015d. *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.
19. ClinicalTrials.GOV 2016. *Study to Evaluate Broadlumab vs Placebo and Ustekinumab: NCT02786732. 20120104.* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786732>, abgerufen am: 06.06.2017.
20. EU-Clinical Trials Register 0000a. *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.
21. EU-Clinical Trials Register 0000b. *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: A.: 2012-000656-34. 20120103.* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000656-34, abgerufen am: 06.06.2017.
22. EU-Clinical Trials Register 0000c. *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: A.: 2012-000667-24. 20120104.* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000667-24, abgerufen am: 06.06.2017.
23. EU-Clinical Trials Register 0000d. *A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Effect of Withdrawal and Retreatment With Brodalumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-1: 2012-000651-13. 20120102.* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000651-13, abgerufen am: 06.06.2017.
24. Europäische Kommission 2017a. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 17.7.2017 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Kyntheum - Brodalumab" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates.* Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170717138213/dec_138213_de.pdf, abgerufen am: 19.07.2017.
25. Europäische Kommission 2017b. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Brodalumab.* Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170717138213/anx_138213_de.pdf, abgerufen am: 19.07.2017.
26. 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.
27. Finlay A. Y. und Khan, G. K. 1994. *Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use.* Clinical and experimental dermatology 19 (3), S. 210–216.
28. Fredriksson T. und Pettersson, U. 1978. *Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid.* Dermatologica 157 (4), S. 238–244.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a. *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.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 20. Oktober 2016 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.01.2017 B3, BAnz AT 24.02.2017 B1 in Kraft getreten am 20. Januar 2017.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1331/VerfO_2016-10-20_iK-2017-01-20.pdf, abgerufen am: 21.07.2017.
31. Higgins J. P. und Green, S. 2008. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Verfügbar unter: <http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=2&ved=0CDQQFjAB&url=http%3A%2F%2Fxa.yimg.com%2Fkq%2Fgroups%2F18751725%2F96463393%2Fname%2F0470699515.pdf&ei=0NZ8U7TINIWi0QWFtIGACw&usq=AFQjCNH0aJosZfLArBQBhu-VQUIBFbjkA>, abgerufen am: 05.06.2014.
32. Higgins J. P., Thompson S. G., Deeks J. J. und Altman, Douglas G. 2003. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. BMJ (Clinical research ed.) 327 (7414), S. 557–560.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. *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.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf, abgerufen am: 12.07.2017.
35. Lebwohl M., Strober B., Menter A., Gordon K., Weglowska J., Puig L., Papp K., Spelman L., Toth D., Kerdell F., Armstrong A. W., Stingl G., Kimball A. B., Bachelez H., Wu J. J., Crowley J., Langley R. G., Blicharski T., Paul C., Lacour J.-P., Tying S., Kircik L., Chimenti S., Callis Duffin K., Bagel J., Koo J., Aras G., Li J., Song W., Milmont C. E., Shi Y., Erond N., Klekotka P., Kotzin B. und Nirula, Ajay 2015. *Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis: AMAGINE-2, AMAGINE-3*. The New England journal of medicine 373 (14), S. 1318–1328.
36. Manhart R. und Rich, Phoebe 2015. *Nail psoriasis*. Clinical and experimental rheumatology 33 (5 Suppl 93), S. S7-13.
37. Mattei P. L., Corey K. C. und Kimball, A. B. 2014. *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 : JEADV 28 (3), S. 333–337.
38. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 2017. *Leitfaden für SMQs – Standardised MedDRA Queries [Standardisierte MedDRAAbfragen]: MedDRA Version 20.0*. Verfügbar unter: https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq_intguide_20_0_german.pdf, abgerufen am: 07.08.2017.

39. Moher D., Hopewell S., Schulz K. F., Montori V., Gotzsche P. C., Devereaux P. J., Elbourne D., Egger M. und Altman, Douglas G. 2010. *CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. Journal of clinical epidemiology 63 (8), S. e1-37.
40. Mrowietz U., Kragballe K., Reich K., Spuls P., Griffiths C. E., Nast A., Franke J., Antoniou C., Arenberger P., Balieva F., Bylaite M., Correia O., Dauden E., Gisondi P., Iversen L., Kemeny L., Lahfa M., Nijsten T., Rantanen T., Reich A., Rosenbach T., Segaert S., Smith C., Talme T., Volc-Platzer B. und Yawalkar, Nikhil 2011. *Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus*. Archives of dermatological research 303 (1), S. 1–10.
41. Mrowietz U., Szepletowski J. C., Loewe R., Kerkhof p. van de, Lamarca R., Ocker W. G., Tebbs V. M. und Pau-Charles, I. 2016. *Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm(R) - and placebo-controlled trial (BRIDGE)*. The British journal of dermatology Keine Angabe (Keine Angabe), S. 1–9.
42. Nast A., Boehncke W.-H., Mrowietz U., Ockenfels H.-M., Philipp S., Reich K., Rosenbach T., Sammain A., Schlaeger M., Sebastian M., Sterry W., Streit V., Augustin M., Erdmann R., Klaus J., Koza J., Müller S., Orzechowski H.-D., Rosumeck S., Schmidt-Ott G., Weberschock T. und Rzany, Berthold 2011. *S3 Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris: Update 2011*. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01_abgelaufen.pdf, abgerufen am: 08.02.2017.
43. Papp K. A., Reich K., Paul C., Blauvelt A., Baran W., Bolduc C., Toth D., Langley R. G., Cather J., Gottlieb A. B., Thaci D., Krueger J. G., Russell C. B., Milmont C. E., Li J., Klekotka P. A., Kricorian G. und Nirula, A. 2016. *A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis*. The British journal of dermatology 175 (2), S. 273–286.
44. PharmnetBund 0000a. *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 moderate to severe plaque psoriasis: 2012-000055-13. M41008-1102*. Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
45. PharmnetBund 0000b. *A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Effect of Withdrawal and Retreatment With Brodalumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-1: 2012-000651-13. 20120102*. Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
46. Puig L. 2015. *PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 29 (4), S. 645–648.
47. Rapp S. R., Feldman S. R., Exum M. L., Fleischer, A. B. [JR] und Reboussin, D. M. 1999. *Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases*. Journal of the American Academy of Dermatology 41 (3 Pt 1), S. 401–407.
48. Revicki D. A., Willian M. K., Menter A., Saurat J.-H., Harnam N. und Kaul, Martin 2008. *Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life*

- outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis*. *Dermatology* (Basel, Switzerland) 216 (3), S. 260–270.
49. Rich P. und Scher, Richard K. 2003. *Nail psoriasis severity index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis*. *Journal of the American Academy of Dermatology* 49 (2), S. 206–212.
50. Schäfer I., Hacker J., Rustenbach S. J., Radtke M., Franzke N. und Augustin, Matthias 2010. *Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment*. *European journal of dermatology : EJD* 20 (1), S. 62–67.
51. Schmid-Ott G., Malewski P., Kreiselmaier I. und Mrowietz, U. 2005. *Psychosoziale Folgen der Psoriasis--eine empirische Studie über die Krankheitslast bei 3753 Betroffenen*. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 56 (5), S. 466–472.
52. Schulz K. F., Altman D. G. und Moher, David 2010. *CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics* 1 (2), S. 100–107.
53. Simpson M. J., Chow C., Morgenstern H., Luger T. A. und Ellis, C. N. 2015. *Comparison of three methods for measuring psoriasis severity in clinical studies (Part 2 of 2): use of quality of life to assess construct validity of the Lattice System Physician's Global Assessment, Psoriasis Area and Severity Index and Static Physician's Global Assessment*. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 29 (7), S. 1415–1420.
54. Weisman S., Pollack C. R. und Gottschalk, R. W. 2003. *Psoriasis disease severity measures: comparing efficacy of treatments for severe psoriasis*. *The Journal of dermatological treatment* 14 (3), S. 158–165.
55. WHO ICTRP 2015a. *Study of Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Subjects: NCT01708603*. 20120103. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01708603>, abgerufen am: 07.06.2017.
56. WHO ICTRP 2015b. *Study of Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Subjects: NCT01708629*. 20120104. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01708629>, abgerufen am: 07.06.2017.
57. WHO ICTRP 2016a. *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: 2012-000651-13*. 20120102. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000651-13-PL>, abgerufen am: 07.06.2017.
58. WHO ICTRP 2016b. *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: 2012-000656-34*. 20120103. Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000656-34-PL>,
abgerufen am: 07.06.2017.

59. WHO ICTRP 2016c. *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: 2012-000667-24. 20120104*. Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000667-24-PL>,
abgerufen am: 07.06.2017.
60. WHO ICTRP 2016d. *Study to Evaluate Broadlumab vs Placebo and Ustekinumab: NCT02786732. 20120104*. Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02786732>, abgerufen am:
07.06.2017.
61. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes, R. Brian 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. J Med Libr Assoc 94 (4), S. 451–455.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Tabelle 4-139: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den direkten Vergleich in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.06.2017	
Zeitsegment	1988 bis 2017 Woche 23	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp psoriasis/ or exp psoriasis vulgaris/	59521
2	plaque psoriasis.af.	3827
3	psoriasis vulgaris.af.	7897
4	1 or 2 or 3	59667
5	exp brodalumab/	511
6	brodalumab.af.	520
7	kyntheum.af.	0
8	siliq.af.	1
9	lumicef.af.	4
10	(AMG 827 OR AMG-827 OR AMG827).af.	108
11	(KHK 4827 OR KHK-4827 OR KHK4827).af.	12
12	1174395-19-7.rm.	448
13	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	540
14	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1332174
15	4 and 13 and 14	188
16	remove duplicates from 15	180

Tabelle 4-140: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den direkten Vergleich in Medline

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.06.2017	
Zeitsegment	1946 bis aktuell	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp psoriasis/	35006
2	plaque psoriasis.af.	2397
3	psoriasis vulgaris.af.	2454
4	1 or 2 or 3	35816
5	exp Receptors, Interleukin-17/	556
6	brodalumab.af.	132
7	kyntheum.af.	0
8	siliq.af.	1
9	lumicef.af.	2
10	(AMG 827 OR AMG-827 OR AMG827).af.	9
11	(KHK 4827 OR KHK-4827 OR KHK4827).af.	4
12	1174395-19-7.m.	0
13	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	666
14	randomized controlled trial.pt or randomized.mp. or placebo.mp.	794146
15	4 and 13 and 14	33
16	remove duplicates from 15	29

Tabelle 4-141: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den direkten Vergleich im Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.06.2017	
Zeitsegment	1991 – April 2017	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp psoriasis/	1904
2	plaque psoriasis.af.	1061
3	psoriasis vulgaris.af.	845
4	1 or 2 or 3	2744
5	exp Receptors, Interleukin-17/	8
6	brodalumab.af.	53
7	kyntheum.af.	0
8	siliq.af.	0
9	lumicef.af.	0
10	(AMG 827 OR AMG-827 OR AMG827).af.	19
11	(KHK 4827 OR KHK-4827 OR KHK4827).af.	2
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	59
13	4 and 12	27
14	remove duplicates from 13	26

Tabelle 4-142: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den direkten Vergleich in der Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbankname		EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		09.06.2017
Zeitsegment		2005 bis 31.05.2017
Suchfilter		Keine Suchfilter verwendet
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	plaque psoriasis.af.	30
2	psoriasis vulgaris.af.	17
3	1 or 2	35
4	brodalumab.af.	4
5	kyntheum.af.	0
6	siliq.af.	0
7	lumicef.af.	0
8	(AMG 827 OR AMG-827 OR AMG827).af.	3
9	(KHK 4827 OR KHK-4827 OR KHK4827).af.	0
10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	5
11	3 and 10	2
12	remove duplicates from 11	2

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-143: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.06.2017	
Zeitsegment	1988 bis 2017 Woche 23	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp psoriasis/ or exp psoriasis vulgaris/	59521
2	plaque psoriasis.af.	3827
3	psoriasis vulgaris.af.	7897
4	1 or 2 or 3	59667
5	exp brodalumab/	511
6	brodalumab.af.	520
7	kyntheum.af.	0
8	siliq.af.	1
9	lumicef.af.	4
10	(AMG 827 OR AMG-827 OR AMG827).af.	108
11	(KHK 4827 OR KHK-4827 OR KHK4827).af.	12
12	1174395-19-7.rm.	448
13	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	540
14	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1332174
15	4 and 13 and 14	188
16	remove duplicates from 15	180

Tabelle 4-144: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich in Medline

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.06.2017	
Zeitsegment	1946 bis aktuell	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp psoriasis/	135006
2	plaque psoriasis.af.	2397
3	psoriasis vulgaris.af.	2454
4	1 or 2 or 3	35816
5	exp Receptors, Interleukin-17/	556
6	brodalumab.af.	132
7	kyntheum.af.	0
8	siliq.af.	1
9	lumicef.af.	2
10	(AMG 827 OR AMG-827 OR AMG827).af.	9
11	(KHK 4827 OR KHK-4827 OR KHK4827).af.	4
12	1174395-19-7.m.	0
13	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	666
14	randomized controlled trial.pt or randomized.mp. or placebo.mp.	794146
15	4 and 13 and 14	33
16	remove duplicates from 15	29

Tabelle 4-145: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich im Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname		EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		09.06.2017
Zeitsegment		1991 – April 2017
Suchfilter		Keine Suchfilter verwendet
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp psoriasis/	1904
2	plaque psoriasis.af.	1061
3	psoriasis vulgaris.af.	845
4	1 or 2 or 3	2744
5	exp Receptors, Interleukin-17/	8
6	brodalumab.af.	53
7	kyntheum.af.	0
8	siliq.af.	0
9	lumicef.af.	0
10	(AMG 827 OR AMG-827 OR AMG827).af.	19
11	(KHK 4827 OR KHK-4827 OR KHK4827).af.	2
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	59
13	4 and 12	27
14	remove duplicates from 13	26

Tabelle 4-146: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich in der Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.06.2017	
Zeitsegment	2005 bis 31.05.2017	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	plaque psoriasis.af.	30
2	psoriasis vulgaris.af.	17
3	1 or 2	35
4	brodalumab.af.	4
5	kyntheum.af.	0
6	siliq.af.	0
7	lumicef.af.	0
8	(AMG 827 OR AMG-827 OR AMG827).af.	3
9	(KHK 4827 OR KHK-4827 OR KHK4827).af.	0
10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	5
11	3 and 10	2
12	remove duplicates from 11	2

Tabelle 4-147: Suchstrategie für RCT mit mit Placebo vs. Ciclosporin oder Fumarat oder Methotrexat oder Phototherapie für indirekte Vergleiche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.06.2017	
Zeitsegment	1988 bis 2017 Woche 23	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp psoriasis/ or exp psoriasis vulgaris/	59521
2	plaque psoriasis.af.	3827
3	psoriasis vulgaris.af.	7897
4	1 or 2 or 3	59667
5	exp ciclosporin A/	63841
6	(ciclosporin* or cyclosporin*).af.	138949
7	sandimmun.af.	2518
8	neoral.af.	4750
9	CsA.af.	25928

10	OL?27?400.af.	0
11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	150574
12	exp fumaric acid dimethyl ester/	2034
13	fumar*.af.	19521
14	dmf.af.	8525
15	tecfidera.af.	240
16	fumaderm.af.	312
17	(BG?12 or BG?00012 or 00012, BG or BG?12 compound or 12 compound, BG or compound, BG?12).af.	99
18	(FAG?201 or 201, FAG).af.	6
19	210-849-0.rm.	0
20	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	27402
21	exp methotrexate/	131757
22	methotrexat*.af.	135368
23	MTX.af.	17345
24	(lantarel or metex or methotrexamed or Mexate or Ledertrexate or Rheumatrex or Trexall or Abitrexate).af.	489
25	Amethopterin.af.	80
26	200-413-8.rm.	0
27	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	136805
28	exp phototherapy/	64447
29	exp balneotherapy/	6461
30	exp ultraviolet B radiation/	13824
31	exp PUVA/	7990
32	exp psoralen/	4991
33	(phototherap* or (photo* and therap*)).af.	136409
34	(photosole* or (photo* and sole*)).af.	4295
35	(balneotherap* or (balneo* and therap*)).af.	3060
36	puva*.af.	9212
37	((uv?a* or uv?b*) and therap*).af.	11424
38	psoralen.af.	7068
39	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38	182488
40	11 or 20 or 27 or 39	460108
41	Placebo/ or Placebo\$.tw. or placebo.ti,ab. or placebo\$.tw,sh.	344656
42	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1332174
43	4 and 40 and 41 and 42	1975
44	remove duplicates from 43	1938

Tabelle 4-148: Suchstrategie für RCT mit mit Placebo vs. Ciclosporin oder Fumarat oder Methotrexat oder Phototherapie für indirekte Vergleiche in Medline

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.06.2017	
Zeitsegment	1946 to present	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp psoriasis/	35006
2	plaque psoriasis.af.	2397
3	psoriasis vulgaris.af.	2454
4	1 or 2 or 3	35816
5	exp Cyclosporine/	28287
6	(ciclosporin* or cyclosporin*).af.	56633
7	sandimmun.af.	342
8	neoral.af.	1243
9	CsA.af.	20744
10	OL?27?400.af.	0
11	59865-13-3.rn.	0
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	66118
13	exp Fumarates/ or exp Dimethyl Fumarate/	4179
14	fumar*.af.	17907
15	dmf.af.	15157
16	tecfidera.af.	39
17	fumaderm.af.	45
18	(BG?12 or BG?00012 or 00012, BG or BG?12 compound or 12 compound, BG or compound, BG?12).af.	27
19	(FAG?201 or 201, FAG).af.	0
20	210-849-0.rn.	0
21	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	32787
22	exp methotrexate/	36164
23	methotrexat*.af.	50532
24	MTX.af.	11295
25	(lantarel or metex or methotrexamed or Mexate or Ledertrexate or Rheumatrex or Trexall or Abitrexate).af.	12
26	Amethopterin.af.	401
27	200-413-8.rn.	0
28	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	51841
29	exp phototherapy/	34499
30	exp balneotherapy/	12093
31	exp Ultraviolet Rays/	71857

32	exp PUVA Therapy/	4169
33	exp Ficusin/	862
34	(phototherap* or (photo* and therap*)).af.	91936
35	(photosole* or (photo* and sole*)).af.	4068
36	(photochemo* or (photo* and chemo*)).af.	27379
37	(balneotherap* or (balneo* and therap*)).af.	4539
38	(puva* or puvatherap* or (puva* and therap*)).af.	4994
39	((uv?a* or uv?b*) and therap*).af.	11342
40	psoralen.af.	3229
41	29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40	199058
42	12 or 21 or 28 or 41	343916
43	exp Placebos/ or placebo\$.tw. or placebo.ti,ab.	209869
44	randomized controlled trial.pt or randomized.mp. or placebo.mp.	794146
45	4 and 42 and 43 and 44	259
46	remove duplicates from 45	238

Tabelle 4-149: Suchstrategie für RCT mit Placebo vs. Ciclosporin oder Fumarat oder Methotrexat oder Phototherapie für indirekte Vergleiche im Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.06.2017	
Zeitsegment	1991 – April 2017	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp psoriasis/	1904
2	plaque psoriasis.af.	1061
3	psoriasis vulgaris.af.	845
4	1 or 2 or 3	2744
5	exp Cyclosporine/	2204
6	(ciclosporin* or cyclosporin*).af.	5792
7	sandimmun.af.	99
8	neoral.af.	498
9	CsA.af.	1926
10	OL?27?400.af.	0
11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	6536
12	exp Fumarates/	220
13	fumar*.af.	2648
14	dmf.af.	874
15	tecfidera.af.	6
16	fumaderm.af.	6
17	(BG?12 or BG?00012 or 00012, BG or BG?12 compound or 12 compound, BG or compound, BG?12).af.	8
18	(FAG?201 or 201, FAG).af.	0
19	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	3390
20	exp Methotrexate/	2942
21	methotrexat*.af.	7207
22	MTX.af.	2291
23	(lantarel or metex or methotrexamed or Mexate or Ledertrexate or Rheumatrex or Trexall or Abitrexate).af.	2
24	Amethopterin.af.	12
25	20 or 21 or 22 or 23 or 24	7386
26	exp Phototherapy/	1838
27	exp Balneology/	470

28	exp Ultraviolet Therapy/	552
29	exp PUVA Therapy/	225
30	exp Ficusin/	19
31	(phototherap* or (photo* and therap*)).af.	7836
32	(photosole* or (photo* and sole*)).af.	90
33	(photochemo* or (photo* and chemo*)).af.	1136
34	(balneotherap* or (balneo* and therap*)).af.	271
35	(puva* or puvatherap* or (puva* and therap*)).af.	476
36	((uv?a* or uv?b*) and therap*).af.	714
37	psoralen.af.	214
38	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37	9207
39	11 or 19 or 25 or 38	25833
40	exp Placebos/ or placebo\$.tw. or placebo.ti,ab.	184133
41	4 and 39 and 40	181
42	remove duplicates from 41	178

Tabelle 4-150: Suchstrategie für RCT mit mit Placebo vs. Ciclosporin oder Fumarat oder Methotrexat oder Phototherapie für indirekte Vergleiche in der Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.06.2017	
Zeitsegment	2005 bis 31.05.2017	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	plaque psoriasis.af.	30
2	psoriasis vulgaris.af.	17
3	1 or 2	35
4	(ciclosporin* or cyclosporin*).af.	293
5	sandimmun.af.	15
6	neoral.af.	22
7	CsA.af.	132
8	OL?27?400.af.	1
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	379
10	fumar*.af.	158
11	dmf.af.	39
12	tecfidera.af.	4
13	fumaderm.af.	4
14	(BG?12 or BG?00012 or 00012, BG or BG?12 compound or 12 compound, BG or compound, BG?12).af.	4
15	(FAG?201 or 201, FAG).af.	3
16	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	196
17	methotrexat*.af.	333
18	MTX.af.	63
19	(lantarel or metex or methotrexamed or Mexate or Ledertrexate or Rheumatrex or Trexall or Abitrexate).af.	5
20	Amethopterin.af.	3
21	17 or 18 or 19 or 20	336
22	(phototherap* or (photo* and therap*)).af.	765
23	(photosole* or (photo* and sole*)).af.	193
24	(photochemo* or (photo* and chemo*)).af.	213
25	(balneotherap* or (balneo* and therap*)).af.	51
26	(puva* or puvatherap* or (puva* and therap*)).af.	38
27	((uv?a* or uv?b*) and therap*).af.	97

28	psoralen.af.	32
29	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	871
30	9 or 16 or 21 or 29	1543
31	placebo\$.tw. or placebo.ti,ab.	6733
32	3 and 30 and 31	28
33	remove duplicates from 32	28

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht-randomisierte vergleichende Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Tabelle 4-151: Suchstrategie für RCT mit Brodalumab für den direkten Vergleich in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	06.06.2017
Suchstrategie	(Psoriasis) [CONDITIONS] AND (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") [INTERVENTIONS]
Anzahl der Treffer	17

Tabelle 4-152: Suchstrategie für RCT mit Brodalumab für den direkten Vergleich in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	06.06.2017
Suchstrategie	(Psoriasis OR "Plaque Psoriasis" OR "Psoriasis Vulgaris") AND (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") [ALL FIELDS]
Anzahl der Treffer	7

Tabelle 4-153: Suchstrategie für RCT mit Brodalumab für den direkten Vergleich in WHO-ICTRP

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	07.06.2017
Suchstrategie	(Psoriasis OR Plaque Psoriasis OR Psoriasis Vulgaris) [CONDITION] AND (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) [INTERVENTION] AND ALL [Recruitment Status]
Anzahl der Treffer	32 Treffer zu 18 Studien

Tabelle 4-154: Suchstrategie für RCT mit Brodalumab für den direkten Vergleich in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	06.06.2017
Suchstrategie	Brodalumab [Title] OR Brodalumab [Active Substance] OR Brodalumab [Product name/code] OR Brodalumab [Textfelder] OR AMG?827 [Product Name/ Code] OR KHK?4827 [Product Name/ Code] Kyntheum [Textfelder] OR Kyntheum [Title] OR Kyntheum [Product Name/ Code] OR Lumicef [Textfelder] OR Lumicef [Title] OR Lumicef [Product Name/ Code] OR Siliq [Textfelder] OR Siliq [Title] OR Siliq [Product Name/ Code]
Anzahl der Treffer	3 (3+0)

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-155: Suchstrategie für RCT mit Brodalumab für den indirekten Vergleich in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	06.06.2017
Suchstrategie	(Psoriasis) [CONDITIONS] AND (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") [INTERVENTIONS]
Anzahl der Treffer	17

Tabelle 4-156: Suchstrategie für RCT mit Brodalumab für den indirekten Vergleich in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	06.06.2017
Suchstrategie	(Psoriasis OR "Plaque Psoriasis" OR "Psoriasis Vulgaris") AND (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") [ALL FIELDS]
Anzahl der Treffer	7

Tabelle 4-157: Suchstrategie für RCT mit Brodalumab für den indirekten Vergleich in WHO-ICTRP

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	07.06.2017
Suchstrategie	(Psoriasis OR Plaque Psoriasis OR Psoriasis Vulgaris) [CONDITION] AND (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) [INTERVENTION] AND ALL [Recruitment Status]
Anzahl der Treffer	32 Treffer zu 18 Studien

Tabelle 4-158: Suchstrategie für RCT im Anwendungsgebiet für den indirekten Vergleich in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	06.06.2017
Suchstrategie	?Psoriasis? [Title] ODER ?Psoriasis? [Textfelder] ODER ?Psoriasis? [Medical condition] ODER 10037153 [MedDRA-Code]
Treffer	196

Tabelle 4-159: Suchstrategie für RCT RCT mit Ciclosporin oder Fumarat oder Methotrexat oder Phototherapie für indirekte Vergleiche in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	06.06.2017
Filter	Phase 2, 3, 4
Suchstrategie	Psoriasis [Conditions] Cyclosporine OR Ciclosporine OR Cyclosporin OR Ciclosporin OR sandimmun OR neoral OR CsA OR OL27400 OR OL-27-400 OR 59865-13-3 [Interventions] Psoriasis [Conditions] Fumerate OR Fumarat OR Fumarates OR Dimethyl Fumarate OR Dimethylfumarate OR dmf OR tecfidera OR fumaderm OR BG12 OR BG00012 OR 00012, BG OR BG-12 OR BG-00012 OR FAG-201 OR 201, FAG OR FAG201 OR 210-849-0 [Interventions] Psoriasis [Conditions] methotrexate OR methotrexat OR MTX OR lantarel OR metex OR methotrexamed OR Mexate OR Ledertrexate OR Rheumatrex OR Trexall OR Abitrexate OR Amethopterin OR 200-413-8 [Interventions] Psoriasis [Conditions] light OR ray OR radiation OR photoradiation OR phototherapy OR phototherapies OR phototherapie OR balneotherapy OR balneotherapies balneotherapie OR Ultraviolet OR PUVA OR Ficusin OR photo OR sole OR chemo OR UV OR UVA OR UVB OR psoralen OR psoralene [Interventions]
Treffer	103 (17+8+39+51)

Tabelle 4-160: Suchstrategie für RCT mit Ciclosporin oder Fumarat oder Methotrexat oder Phototherapie für den indirekten Vergleich in EU-CTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	06.06.2017

Filter	Phase 2, 3, 4
Suchstrategie	("Psoriasis" OR "Plaque Psoriasis" OR "Psoriasis Vulgaris") AND ("Cyclosporine" OR "Ciclosporine" OR "Cyclosporin" OR "Ciclosporin" OR "sandimmun" OR "neoral" OR "CsA" OR "OL27400" OR "OL-27-400" OR "59865-13-3") [ALL FIELDS] ("Psoriasis" OR "Plaque Psoriasis" OR "Psoriasis Vulgaris") AND ("Fumarates" OR "Dimethyl Fumarate" OR "dmf" OR "tecfidera" OR "fumaderm" OR "BG12" OR "BG00012" OR "00012, BG" OR "BG-12" OR "BG-00012" OR "FAG-201" OR "201, FAG" OR "FAG201" OR "210-849-0") [ALL FIELDS] ("Psoriasis" OR "Plaque Psoriasis" OR "Psoriasis Vulgaris") AND ("methotrexate" OR "methotrexat" OR "MTX" OR "lantarel" OR "metex" OR "methotrexamed" OR "Mexate" OR "Ledertrexate" OR "Rheumatrex" OR "Trexall" OR "Abitrexate" OR "Amethopterin" OR "200-413-8") [ALL FIELDS] ("Psoriasis" OR "Plaque Psoriasis" OR "Psoriasis Vulgaris") AND ("light" OR "ray" OR "radiation" OR "photoradiation" OR "phototherapy" OR "phototherapies" OR "phototherapie" OR "balneotherapy" OR "balneotherapies" OR "balneotherapie" OR "Ultraviolet" OR "PUVA" OR "Ficusin" OR "photo" OR "sole" OR "chemo" OR "UV" OR "UVA" OR "UVB" OR "psoralen" OR "psoralene") [ALL FIELDS]
Treffer	213 (48+15+94+161)

Tabelle 4-161: Suchstrategie für RCT mit Ciclosporin oder Fumarat oder Methotrexat oder Phototherapie für den indirekten Vergleich in WHO-ICTRP

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	06.06.2017
Filter	Phase 2, 3, 4
Suchstrategie	(Psoriasis OR Plaque Psoriasis OR Psoriasis Vulgaris) [CONDITION] AND (Cyclosporine OR Ciclosporine OR Cyclosporin OR Ciclosporin OR sandimmun OR neoral OR CsA OR OL27400 OR OL-27-400 OR 59865-13-3) [INTERVENTION] AND ALL [Recruitment Status] (Psoriasis OR Plaque Psoriasis OR Psoriasis Vulgaris) [CONDITION] AND (Fumarates OR Dimethyl Fumarate OR dmf OR tecfidera OR fumaderm OR BG12 OR BG00012 OR 00012, BG OR BG-12 OR BG-00012 OR FAG-201 OR 201, FAG OR FAG201 OR 210-849-0) [INTERVENTION] AND ALL [Recruitment Status] (Psoriasis OR Plaque Psoriasis OR Psoriasis Vulgaris) [CONDITION] AND (methotrexate OR methotrexat OR MTX OR lantarel OR metex OR methotrexamed OR Mexate OR Ledertrexate OR Rheumatrex OR Trexall OR Abitrexate OR Amethopterin OR 200-413-8) [INTERVENTION] AND ALL [Recruitment Status] (Psoriasis OR Plaque Psoriasis OR Psoriasis Vulgaris) [CONDITION] AND (light OR ray OR radiation OR photoradiation OR phototherapy OR phototherapies OR phototherapie OR balneotherapy OR balneotherapies balneotherapie OR Ultraviolet OR PUVA OR Ficusin OR photo OR sole OR chemo OR UV OR UVA OR UVB OR psoralen OR psoralene) [INTERVENTION] AND ALL [Recruitment Status]
Treffer	91 Studien (14 Treffer zu 14 Studien + 3 Treffer zu 2 Studien + 61 Treffer zu 28 Studien + 55 Treffer zu 51 Studien)

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht-randomisierte vergleichende Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

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

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Fragestellung A1**

Für Fragestellung A1 wurden alle Publikationen in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen und keine Dokumente im Volltext gesichtet (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.2).

Fragestellung A2

Für Fragestellung A2 wurden zwei Dokumente im Volltext gesichtet, von denen eins für relevant befunden wurde. Ein Treffer wurde als nicht relevant ausgeschlossen und ist im Folgenden mit dem Ausschlussgrund aufgeführt. Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.2).

1. Farahnik B., Beroukhim K., Abrouk M. et al. 2016. Brodalumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatology and therapy* 6 (2), S. 111–124.

Ausschlussgrund: A7.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich wurden vier Dokumente im Volltext gesichtet, von denen zwei für relevant befunden wurden. Zwei Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen und sind im Folgenden mit dem Ausschlussgrund aufgeführt. Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1.1.2).

1. Farahnik B., Beroukhim K., Abrouk M. et al. 2016. *Brodalumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials*. *Dermatology and therapy* 6 (2), S. 111–124.

Ausschlussgrund: A7.

2. Papp K., Menter A., Strober B., Kricorian G., Thompson, Elizabeth H Z, Milmont C. E., Nirula A. und Klekotka, Paul 2015. *Efficacy and safety of brodalumab in subpopulations of patients with difficult-to-treat moderate-to-severe plaque psoriasis*. Journal of the American Academy of Dermatology 72 (3), S. 436–439.e1.

Ausschlussgrund: A7.

Für die Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den indirekten Vergleich wurden vier Publikationen im Volltext gesichtet, von denen eine als relevant erachtet wurde. Drei Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen und sind im Folgenden mit dem Ausschlussgrund aufgeführt. Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits im Titel-/Abstractscreening ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1.1.2).

3. Altmeyer P. J., Matthes U., Pawlak F. et al. 1994. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. Journal of the American Academy of Dermatology 30 (6), S. 977–981.

Ausschlussgrund: A1.

4. Atwan A., Ingram J. R., Abbott R. et al. 2015. Oral fumaric acid esters for psoriasis. The Cochrane database of systematic reviews 2015 (8), S. CD010497.

Ausschlussgrund: A7.

5. Nugteren-Huying W. M., Schroeff J. G. van der, Hermans J. und Suurmond D. 1990. Fumaric acid therapy for psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Journal of the American Academy of Dermatology 22 (2 Pt 1), S. 311–312.1.

Ausschlussgrund: A1.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht-randomisierte vergleichende Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

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

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

Die Suche in den Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.3.3 definierten Methodik. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister (Anhang 4-B) ergaben sich insgesamt 45 Treffer. Mithilfe der Ein- und Ausschlusskriterien, die im Abschnitt 4.2.2 beschrieben sind, wurden für Population A1 sämtliche Studien und für Population A2 sämtliche Studien bis auf die Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.3).

Population A1

Für Population A1 wurden alle Studien ausgeschlossen. Dies entspricht somit 45 Register-einträgen, die nachfolgend mit Ausschlussgrund aufgeführt werden.

- 1a. ClinicalTrialsGOV 2010. 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867100>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 2a. ClinicalTrialsGOV 2012. A Clinical Pharmacology of KHK4827 in Healthy Volunteers and Subject With Moderate to Severe Psoriasis: NCT01488201. Studiennummer des Sponsors: 4827-001. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488201>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A5, A2.
- 3a. ClinicalTrialsGOV 2013. A Phase 2 Clinical Study of KHK4827: NCT01748539. Studiennummer des Sponsors: 4827-002. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748539>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 4a. ClinicalTrialsGOV 2015. A Phase 3 Clinical Study of KHK4827: NCT01782924. Studiennummer des Sponsors: 4827-003. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01782924>, abgerufen am:

06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1, A3, A4.

- 5a. ClinicalTrialsGOV 2015. An Open-label, Non-controlled Study of KHK4827 in Subjects With Psoriasis: NCT01782937. Studiennummer des Sponsors: 4827-004. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01782937>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1, A4.

- 6a. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708603>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 7a. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708629>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 8a. ClinicalTrialsGOV 2015. Study of Efficacy, Safety, and Withdrawal and Retreatment With Brodalumab (AMG 827) in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Subjects: NCT01708590 / 2012-000651-13. Studiennummer des Sponsors: 20120102. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708590>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 9a. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101100>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A4.

- 10a. ClinicalTrialsGOV 2016. AMG 827 in Subjects With Psoriatic Arthritis: NCT01516957. Studiennummer des Sponsors: 20101227. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516957>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 11a. ClinicalTrialsGOV 2016. Study of Efficacy and Safety of Brodalumab in Subjects With Psoriatic Arthritis: NCT02024646 / 2013-003553-16. Studiennummer des Sponsors: 20110144. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02024646>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

12a. ClinicalTrialsGOV 2016. Study to Evaluate Brodalumab vs Placebo and Ustekinumab: NCT02786732. Studiennummer des Sponsors: 20120104. MedDerm Associates (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786732>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

13a. ClinicalTrialsGOV 2017. A Phase 3 Clinical Study of KHK 4827: NCT02052609. Studiennummer des Sponsors: 4827-005. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02052609>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3, A4.

14a. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02982005>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

15a. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937260>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

16a. ClinicalTrialsGOV 2017. Study of Efficacy, Safety and Effect on Radiographic Progression of Brodalumab in Subjects With Psoriatic Arthritis: NCT02029495 / 2013-003554-25. Studiennummer des Sponsors: 20090406. Valeant Pharmaceuticals International, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02029495>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

17a. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00975637>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

18a. EU-Clinical Trials Register 0000. A Long-term Assessment of the Safety and Efficacy of AMG 827 Subcutaneous Treatment in Subjects with Psoriasis: 2009-016163-12. Studiennummer des Sponsors: 20090403. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016163-12, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A4.

- 19a. EU-Clinical Trials Register 0000. 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: A.: 2012-000667-24. Studiennummer des Sponsors: 20120104. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000667-24, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 20a. EU-Clinical Trials Register 0000. 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: A.: 2012-000656-34. Studiennummer des Sponsors: 20120103. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000656-34, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 21a. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Effect of Withdrawal and Retreatment With Brodalumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-1: 2012-000651-13. Studiennummer des Sponsors: 20120102. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000651-13, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 22a. EU-Clinical Trials Register 0000. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brodalumab in Subjects with Psoriatic Arthritis: AMVISION-2: 2013-003553-16. Studiennummer des Sponsors: 20110144. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003553-16, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 23a. EU-Clinical Trials Register 0000. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Effect on Radiographic Progression of Brodalumab in Subjects with Psoriatic Arthritis: AMVISION-1: 2013-003554-25. Studiennummer des Sponsors: 20090406. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003554-25, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 24a. EU-Clinical Trials Register 0000. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Psoriasis: 2009-013539-39. Studiennummer des Sponsors: 20090062. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013539-39, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.

- 25a. PharmnetBund 0000. A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Effect of Withdrawal and Retreatment With Brodalumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-1: 2012-000651-13. Studiennummer des Sponsors: 20120102. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 26a. PharmnetBund 0000. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brodalumab in Subjects with Psoriatic Arthritis: AMVISION-2: 2013-003553-16. Studiennummer des Sponsors: 20110144. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 27a. PharmnetBund 0000. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Brodalumab in Subjects With Inadequately Controlled Asthma and High Bronchodilator Reversibility: 2012-003351-11. Studiennummer des Sponsors: 20120141. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 28a. 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: 2009-013539-39. Studiennummer des Sponsors: 20090062. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013539-39-DK>, abgerufen am: 07.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 29a. 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: 07.06.2017.
Ausschlussgrund: A5, A2.
- 30a. 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: 07.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 31a. 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:

07.06.2017.

Ausschlussgrund: A1, A3, A4.

32a. 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: 07.06.2017.

Ausschlussgrund: A1, A4.

33a. 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: 07.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

34a. 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:

07.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

35a. 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:

07.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

36a. 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: 07.06.2017.

Ausschlussgrund: A4.

37a. WHO ICTRP 2015. Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects With Psoriasis: 2009-016163-12. Studiennummer des Sponsors: 20090403. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016163-12-DK>, abgerufen am: 07.06.2017.

Ausschlussgrund: A4.

38a. WHO ICTRP 2015. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects With Psoriasis: NCT00975637. Studiennummer des Sponsors: 20090062.

Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00975637>, abgerufen am: 07.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

39a. 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: 2012-000651-13. Studiennummer des Sponsors: 20120102. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000651-13-PL>, abgerufen am: 07.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

40a. 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: 2012-000656-34. Studiennummer des Sponsors: 20120103. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000656-34-PL>, abgerufen am: 07.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

41a. 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: 2012-000667-24. Studiennummer des Sponsors: 20120104. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000667-24-PL>, abgerufen am: 07.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

42a. 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: 07.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

43a. 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: 07.06.2017.

Ausschlussgrund: A3, A4.

44a. 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:
07.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

45a. 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: 07.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

Population A2

Die in der Fragestellung A2 eingeschlossenen Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 konnten in 10 Registereinträgen, die in Tabelle 4-3 genannt sind, identifiziert werden. Die ausgeschlossenen Studien entsprechen somit 35 Registereinträgen, die nachfolgend mit Ausschlussgrund aufgeführt werden.

1b. ClinicalTrialsGOV 2010. 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:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867100>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.

2b. ClinicalTrialsGOV 2012. A Clinical Pharmacology of KHK4827 in Healthy Volunteers and Subject With Moderate to Severe Psoriasis: NCT01488201. Studiennummer des Sponsors: 4827-001. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488201>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A5, A2.

3b. ClinicalTrialsGOV 2013. A Phase 2 Clinical Study of KHK4827: NCT01748539. Studiennummer des Sponsors: 4827-002. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748539>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.

4b. ClinicalTrialsGOV 2015. A Phase 3 Clinical Study of KHK4827: NCT01782924. Studiennummer des Sponsors: 4827-003. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01782924>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1, A3, A4.

- 5b. ClinicalTrialsGOV 2015. An Open-label, Non-controlled Study of KHK4827 in Subjects With Psoriasis: NCT01782937. Studiennummer des Sponsors: 4827-004. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01782937>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1, A4.
- 6b. ClinicalTrialsGOV 2015. Study of Efficacy, Safety, and Withdrawal and Retreatment With Brodalumab (AMG 827) in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Subjects: NCT01708590 / 2012-000651-13. Studiennummer des Sponsors: 20120102. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708590>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 7b. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101100>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A4.
- 8b. ClinicalTrialsGOV 2016. AMG 827 in Subjects With Psoriatic Arthritis: NCT01516957. Studiennummer des Sponsors: 20101227. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516957>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 9b. ClinicalTrialsGOV 2016. Study of Efficacy and Safety of Brodalumab in Subjects With Psoriatic Arthritis: NCT02024646 / 2013-003553-16. Studiennummer des Sponsors: 20110144. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02024646>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 10b. ClinicalTrialsGOV 2017. A Phase 3 Clinical Study of KHK 4827: NCT02052609. Studiennummer des Sponsors: 4827-005. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02052609>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3, A4.
- 11b. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02982005>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 12b. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937260>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

13b.ClinicalTrialsGOV 2017. Study of Efficacy, Safety and Effect on Radiographic Progression of Brodalumab in Subjects With Psoriatic Arthritis: NCT02029495 / 2013-003554-25. Studiennummer des Sponsors: 20090406. Valeant Pharmaceuticals International, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02029495>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.

14b.ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00975637>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.

15b.EU-Clinical Trials Register 0000. A Long-term Assessment of the Safety and Efficacy of AMG 827 Subcutaneous Treatment in Subjects with Psoriasis: 2009-016163-12. Studiennummer des Sponsors: 20090403. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016163-12, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A4.

16b.EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Effect of Withdrawal and Retreatment With Brodalumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-1: 2012-000651-13. Studiennummer des Sponsors: 20120102. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000651-13, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.

17b.EU-Clinical Trials Register 0000. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brodalumab in Subjects with Psoriatic Arthritis: AMVISION-2: 2013-003553-16. Studiennummer des Sponsors: 20110144. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003553-16, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.

18b.EU-Clinical Trials Register 0000. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Effect on Radiographic Progression of Brodalumab in Subjects with Psoriatic Arthritis: AMVISION-1: 2013-003554-25. Studiennummer des Sponsors: 20090406. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003554-25, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.

- 19b.EU-Clinical Trials Register 0000. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Psoriasis: 2009-013539-39. Studiennummer des Sponsors: 20090062. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013539-39, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 20b.PharmnetBund 0000. A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Effect of Withdrawal and Retreatment With Brodalumab in Subjects With Moderate to Severe PlaquePsoriasis: AMAGINE-1: 2012-000651-13. Studiennummer des Sponsors: 20120102. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 21b.PharmnetBund 0000. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brodalumab in Subjects with Psoriatic Arthritis: AMVISION-2: 2013-003553-16. Studiennummer des Sponsors: 20110144. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 22b.PharmnetBund 0000. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Brodalumab in Subjects With Inadequately Controlled Asthma and High Bronchodilator Reversibility: 2012-003351-11. Studiennummer des Sponsors: 20120141. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 23b.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: 2009-013539-39. Studiennummer des Sponsors: 20090062. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013539-39-DK>, abgerufen am: 07.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 24b.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: 06.07.2017.
Ausschlussgrund: A5, A2.
- 25b.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:

07.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

26b.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:

07.06.2017.

Ausschlussgrund: A1, A3, A4.

27b.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:

07.06.2017.

Ausschlussgrund: A1, A4.

28b.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:

07.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

29b.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:

07.06.2017.

Ausschlussgrund: A4.

30b.WHO ICTRP 2015. Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of

AMG 827 in Subjects With Psoriasis: 2009-016163-12. Studiennummer des Sponsors:

20090403. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016163-12-DK>,

abgerufen am: 07.06.2017.

Ausschlussgrund: A4.

31b.WHO ICTRP 2015. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827

in Subjects With Psoriasis: NCT00975637. Studiennummer des Sponsors: 20090062.

Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00975637>, abgerufen am:

07.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

32b.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: 2012-000651-13. Studiennummer des Sponsors: 20120102. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000651-13-PL>, abgerufen am: 07.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.

33b.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: 07.06.2017.
Ausschlussgrund: A3, A4.

34b.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: 07.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.

35b.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: 07.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde eine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche für die Fragestellung A1 durchgeführt. Hierfür wurde sowohl nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und einem geeigneten Brückenkomparator (Placebo) als Vergleichstherapie gesucht als auch nach RCT mit Ciclosporin oder Fumarat oder Methotrexat oder Phototherapie und einem geeigneten Brückenkomparator (Placebo) als Vergleichstherapie.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche für Fragestellung A1

Die Suche in den Studienregistern nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.3.3 definierten Methodik. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister (Anhang 4-B) ergaben sich insgesamt 45 Treffer.

Anhand der Ein- und Ausschlusskriterien, die im Abschnitt 4.2.2 beschrieben sind, wurden sämtliche Studien bis auf AMAGINE-1-Studie (20120102, NCT01708590, 2012-000651-13), AMAGINE-2-Studie (20120103, NCT01708603, 2012-000656-34) und AMAGINE-3-Studie (20120104, NCT01708629, 2012-000667-24, NCT02786732) ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1.1.3). Die eingeschlossenen Studien AMAGINE-1,-2 und -3 konnten in 14 Registereinträgen (siehe auch Tabelle 4-85) identifiziert werden. Die ausgeschlossenen Studien entsprechen somit 31 Registereinträgen, die nachfolgend mit Ausschlussgrund aufgeführt werden.

- 1a. ClinicalTrialsGOV 2010. 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867100>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 2a. ClinicalTrialsGOV 2012. A Clinical Pharmacology of KHK4827 in Healthy Volunteers and Subject With Moderate to Severe Psoriasis: NCT01488201. Studiennummer des Sponsors: 4827-001. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488201>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A5, A2.
- 3a. ClinicalTrialsGOV 2013. A Phase 2 Clinical Study of KHK4827: NCT01748539. Studiennummer des Sponsors: 4827-002. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748539>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 4a. ClinicalTrialsGOV 2015. A Phase 3 Clinical Study of KHK4827: NCT01782924. Studiennummer des Sponsors: 4827-003. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01782924>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1, A3, A4.
- 5a. ClinicalTrialsGOV 2015. An Open-label, Non-controlled Study of KHK4827 in Subjects With Psoriasis: NCT01782937. Studiennummer des Sponsors: 4827-004. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01782937>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1, A4.
- 6a. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101100>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A4.
- 7a. ClinicalTrialsGOV 2016. AMG 827 in Subjects With Psoriatic Arthritis: NCT01516957. Studiennummer des Sponsors: 20101227. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516957>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.

- 8a. ClinicalTrialsGOV 2016. Study of Efficacy and Safety of Brodalumab in Subjects With Psoriatic Arthritis: NCT02024646 / 2013-003553-16. Studiennummer des Sponsors: 20110144. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02024646>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 9a. ClinicalTrialsGOV 2017. A Phase 3 Clinical Study of KHK 4827: NCT02052609. Studiennummer des Sponsors: 4827-005. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02052609>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3, A4.
- 10a. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02982005>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 11a. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937260>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 12a. ClinicalTrialsGOV 2017. Study of Efficacy, Safety and Effect on Radiographic Progression of Brodalumab in Subjects With Psoriatic Arthritis: NCT02029495 / 2013-003554-25. Studiennummer des Sponsors: 20090406. Valeant Pharmaceuticals International, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02029495>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 13a. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00975637>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 14a. EU-Clinical Trials Register 0000. A Long-term Assessment of the Safety and Efficacy of AMG 827 Subcutaneous Treatment in Subjects with Psoriasis: 2009-016163-12. Studiennummer des Sponsors: 20090403. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016163-12, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A4.
- 15a. EU-Clinical Trials Register 0000. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brodalumab in Subjects with Psoriatic Arthritis: AMVISION-2: 2013-003553-16. Studiennummer des Sponsors: 20110144. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr>

search/search?query=eudract_number:2013-003553-16, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

16a. EU-Clinical Trials Register 0000. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Effect on Radiographic Progression of Brodalumab in Subjects with Psoriatic Arthritis: AMVISION-1: 2013-003554-25. Studiennummer des Sponsors: 20090406. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003554-25, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

17a. EU-Clinical Trials Register 0000. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Psoriasis: 2009-013539-39. Studiennummer des Sponsors: 20090062. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013539-39, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

18a. PharmnetBund 0000. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brodalumab in Subjects with Psoriatic Arthritis: AMVISION-2: 2013-003553-16. Studiennummer des Sponsors: 20110144. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

19a. PharmnetBund 0000. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Brodalumab in Subjects With Inadequately Controlled Asthma and High Bronchodilator Reversibility: 2012-003351-11. Studiennummer des Sponsors: 20120141. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

20a. 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: 2009-013539-39. Studiennummer des Sponsors: 20090062. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013539-39-DK>, abgerufen am: 07.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

21a. 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: 07.06.2017.

Ausschlussgrund: A5, A2.

22a. 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: 07.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

23a.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: 07.06.2017.

Ausschlussgrund: A1, A3, A4.

24a.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: 07.06.2017.

Ausschlussgrund: A1, A4.

25a.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: 07.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

26a.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: 07.06.2017.

Ausschlussgrund: A4.

27a.WHO ICTRP 2015. Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects With Psoriasis: 2009-016163-12. Studiennummer des Sponsors: 20090403. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016163-12-DK>, abgerufen am: 07.06.2017.

Ausschlussgrund: A4.

28a.WHO ICTRP 2015. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects With Psoriasis: NCT00975637. Studiennummer des Sponsors: 20090062. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00975637>, abgerufen am: 07.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

29a.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:

07.06.2017.

Ausschlussgrund: A3, A4.

30a. 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: 07.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

31a. 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: 07.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

Suche nach RCT mit Ciclosporin oder Fumarat oder Methotrexat oder Phototherapie für indirekte Vergleiche für Fragestellung A1

Die Suche in den Studienregistern nach Studien mit Ciclosporin oder Fumarat oder Methotrexat oder Phototherapie für den indirekten Vergleich erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.3.3 definierten Methodik. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister (Anhang 4-B) wurden 603 Einträge identifiziert. Anhand der Ein- und Ausschlusskriterien, die im Abschnitt 4.2.2 beschrieben sind, sämtliche Studien bis auf BRIDGE-Studie M41008-1102 (NCT01726933, 2012-000055-13) ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1.1.3). Die eingeschlossene BRIDGE-Studie M41008-1102 konnten in 3 Registereinträgen (siehe auch Tabelle 4-85) identifiziert werden. Die ausgeschlossenen Studien entsprechen somit 600 Registereinträgen, die nachfolgend mit Ausschlussgrund aufgeführt werden.

1b. ClinicalTrialsGOV 2006. *CYA Versus MMF for Treatment of Moderate-Severe Psoriasis*: NCT00295425. Studiennummer des Sponsors: TALSB002 4016406. University Hospital Muenster (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295425>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

2b. ClinicalTrialsGOV 2006. *Home UVB Phototherapy for Psoriasis: Effectiveness, Quality of Life and Cost-Effectiveness*: NCT00150930. Studiennummer des Sponsors: 945-02-017 ISRCTN83025173. UMC Utrecht (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00150930>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

3b. ClinicalTrialsGOV 2006. *Study to Evaluate the Efficacy of Alefacept to Treat Palmar Plantar Pustulosis*: NCT00301002. Studiennummer des Sponsors: IST 92. The Guenther Dermatology Research Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301002>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 4b. ClinicalTrialsGOV 2007. *A Safety and Efficacy Study to Evaluate Efalizumab in Combination With UVB for Moderate to Severe Psoriasis: NCT00302445*. Studiennummer des Sponsors: ACD3588s. Derm Research, PLLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00302445>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 5b. ClinicalTrialsGOV 2007. *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: GISONDI 1 no grants received at all. Universita di Verona (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00512187>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 6b. ClinicalTrialsGOV 2007. *Scalp Psoriasis Treatment With a Fiber Optic Comb: NCT00007293*. Studiennummer des Sponsors: R44AR044449 NIAMS-049. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007293>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 7b. ClinicalTrialsGOV 2008. *Bexarotene With Narrow-Band UVB for Psoriasis: NCT00151008*. Studiennummer des Sponsors: 4405. University of Medicine and Dentistry of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151008>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 8b. ClinicalTrialsGOV 2008. *Efficacy and Tolerability Study of Topical Ciclosporin in a Psoriasis Plaque Test: NCT00578370 / 2007-002947-26*. Studiennummer des Sponsors: ISD001-CI-07. ISDIN (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00578370>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A5.
- 9b. ClinicalTrialsGOV 2008. *Narrow-Band UVB-Therapy in Psoriasis: NCT00748020*. Studiennummer des Sponsors: UVB-MKL. Radboud University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00748020>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 10b. ClinicalTrialsGOV 2008. *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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00235820>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A4, A5.
- 11b. ClinicalTrialsGOV 2008. *Transitioning From Cyclosporine to Alefacept in Psoriasis: NCT00143806*. Studiennummer des Sponsors: 4513. University of Medicine and Dentistry of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00143806>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 12b. ClinicalTrialsGOV 2009. *Dose Response and Safety Study of Topical Methotrexate for the Treatment of Fingernail Psoriasis: NCT00666354*. Studiennummer des Sponsors: 06-003 ISRCTN62739763. MediQuest Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666354>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 13b. ClinicalTrialsGOV 2009. *Fumaric Acid Ester-PUVA Therapy Versus Acitretin -PUVA Therapy in Pustular Palmoplantar Psoriasis: NCT00811005 / 2006-004519-23*.

Studiennummer des Sponsors: 08/08. Medical University of Vienna (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811005>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 14b. ClinicalTrialsGOV 2009. *Randomized, Placebo and Ciclosporin Controlled Study of ISA247 in Plaque Psoriasis Patients: NCT00408187*. Studiennummer des Sponsors: ISA05-25. Aurinia Pharmaceuticals Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00408187>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 15b. ClinicalTrialsGOV 2009. *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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00161655>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 16b. ClinicalTrialsGOV 2009. *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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050648>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 17b. ClinicalTrialsGOV 2009. *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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050661>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1, A2.

- 18b. ClinicalTrialsGOV 2009. *Topical PH-10 Aqueous Hydrogel and Photodynamic Therapy for Psoriasis: NCT00555646*. Studiennummer des Sponsors: PH-10-PS-21. Provectus Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555646>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 19b. ClinicalTrialsGOV 2010. *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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01187264>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 20b. ClinicalTrialsGOV 2010. *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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00678756>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 21b. ClinicalTrialsGOV 2011. *A Placebo-Controlled Double-Blind Study on the Safety and Efficacy of Etanercept in Palmoplantar Pustulosis: NCT00353119*. Studiennummer des Sponsors: 2.3. Innovaderm Research Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00353119>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 22b. ClinicalTrialsGOV 2011. *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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00940862>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 23b. ClinicalTrialsGOV 2011. *Efficacy and Safety of Cyclosporine A Microemulsion in Maintenance Patients With Chronic Plaque Psoriasis: NCT00438360*. Studiennummer des Sponsors: COLO400CIT04. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00438360>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 24b. ClinicalTrialsGOV 2011. *Efficacy Study of TEPSO® Socks in Improving Palmoplantar Psoriasis: NCT01197976*. Studiennummer des Sponsors: TEPSO1. Lenzi Egisto S.P.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01197976>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1, A2.
- 25b. ClinicalTrialsGOV 2011. *Low-Dose (17.5 mg/Day) Acitretin: Comparable Efficacy Without the Side Effects?: NCT01228409*. Studiennummer des Sponsors: FDAAA 10-0093. Frankel, Amylynne, M.D. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01228409>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2, A3.
- 26b. ClinicalTrialsGOV 2011. *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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00566722>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 27b. ClinicalTrialsGOV 2011. *Safety and Efficacy of Combining nbUVB to Etanercept in Patients: NCT00640393*. Studiennummer des Sponsors: Inno-6007. Innovaderm Research Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00640393>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 28b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Efficacy Study of TEPSO® Socks in Improving Palmoplantar Pustulosis: NCT01197989*. Studiennummer des Sponsors: TEPSO2. Lenzi Egisto S.P.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01197989>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1, A2.
- 29b. ClinicalTrialsGOV 2012. *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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368654>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 30b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Evaluation of Etanercept in Patients With Plaque Psoriasis After Stopping Cyclosporin Therapy: NCT00581555*. Studiennummer des Sponsors: 0881A6-410. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581555>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 31b. ClinicalTrialsGOV 2012. *Prevalence of Psoriatic Arthritis in Adults With Psoriasis: An Estimate From Dermatology Practice: NCT01147874*. Studiennummer des Sponsors: 0881A6-4728 B1801032. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147874>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 32b. ClinicalTrialsGOV 2012. *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:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537212>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1, A2.

- 33b. ClinicalTrialsGOV 2012. *The Influence of Adalimumab on Cardiovascular and Metabolic Risk in Psoriasis: NCT01088165*. Studiennummer des Sponsors: CASTIP1.

Medical University of Vienna (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088165>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 34b. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Study of Safety and Efficacy Comparing ABT-874 Versus Methotrexate in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: NCT00679731 / 2007-004687-47*. Studiennummer des Sponsors: M10-255. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar

unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00679731>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 35b. ClinicalTrialsGOV 2013. *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:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00760669>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 36b. ClinicalTrialsGOV 2013. *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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00658606>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 37b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Efficacy Study of CDP870 in Subjects With Chronic Plaque Psoriasis Who Are Candidate for Systemic Therapy and/or*

Phototherapy/Photochemotherapy: NCT00245765 / 2005-002141-39. Studiennummer des

Sponsors: C87040 EudraCT. UCB Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245765>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 38b. ClinicalTrialsGOV 2013. *Safety and Efficacy of Ustekinumab in Patients With Palmo-Plantar Pustular Psoriasis or With Palmo-Plantar Pustulosis: NCT01091051*.

Studiennummer des Sponsors: Inno-6012. Innovaderm Research Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01091051>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 39b. ClinicalTrialsGOV 2013. *The Effect of Algae Dunaliella Bardawil on Psoriasis (2):*

NCT01121081. Studiennummer des Sponsors: SHEBA-09-7464-FP-CTIL. Sheba Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121081>,

abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 40b. ClinicalTrialsGOV 2013. *The Efficacy and Safety of Adding Methotrexate to*

Etanercept in Psoriasis: NCT01001208. Studiennummer des Sponsors: 20070559. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01001208>, abgerufen am:

06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 41b. ClinicalTrialsGOV 2013. *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:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110981>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 42b. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Placebo-controlled Study With an Extension Examining the Safety and Efficacy of Alefacept in Psoriatic Arthritis: NCT00659412*. Studiennummer des Sponsors: C-737. Astellas Pharma Inc (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00659412>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 43b. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Safety and Efficacy Study of Ustekinumab in Patients With Plaque Psoriasis Who Have Had an Inadequate Response to Methotrexate: NCT01059773*. Studiennummer des Sponsors: CNT01275PSO4004 CR016639. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059773>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 44b. ClinicalTrialsGOV 2014. *Change From Any Systemic psoriasis therapy to Raptiva: NCT00697593*. Studiennummer des Sponsors: 27809. Merck KGaA (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697593>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2, A3.

- 45b. ClinicalTrialsGOV 2014. *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:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02144857>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1, A3.

- 46b. ClinicalTrialsGOV 2014. *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:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01321164>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 47b. ClinicalTrialsGOV 2014. *Optimizing Psoriasis Treatment of Etanercept Combined Methotrexate: NCT02313922*. Studiennummer des Sponsors: C301-PS. Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02313922>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 48b. ClinicalTrialsGOV 2014. *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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02248792>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 49b. ClinicalTrialsGOV 2014. *Raptiva in Palm and Sole Psoriasis: NCT00972543*. Studiennummer des Sponsors: 28861. Merck KGaA (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972543>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1, A2.

- 50b. ClinicalTrialsGOV 2014. *Study of Therapeutic Options for Subjects Discontinuing Efalizumab and Experiencing Disease Recurrence: NCT01079988*. Studiennummer des Sponsors: 25180. Merck KGaA (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01079988>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 51b. ClinicalTrialsGOV 2014. *The Effectiveness of Lower Cyclosporine Doses for Psoriasis: NCT00377325*. Studiennummer des Sponsors: R01AR050100 NIH-7R01AR050100. University of Rochester (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00377325>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 52b. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Phase 2 Study of Cellular and Immunologic Changes in the Skin of Subjects Receiving PH-10: NCT02322086*. Studiennummer des Sponsors: PH-10-PS-24. Provectus Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02322086>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 53b. ClinicalTrialsGOV 2015. *An Observational Study to Evaluate Patient-Reported Experiences of Living With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: NCT01555606*. Studiennummer des Sponsors: CR100687 NOCOMPOUNDPSO4001. Janssen Biotech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01555606>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 54b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Centocor Microarray Study of Patients: NCT00462072*. Studiennummer des Sponsors: MA-01. University of Rochester (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00462072>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 55b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Clinical Assessment and Psychosocial Impact of Psoriasis: NCT01964443*. Studiennummer des Sponsors: CR100972 CNTO1275PSO4034. Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01964443>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 56b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Infliximab in High Need Versus Low Need Psoriasis Patients: The IHELP Study (Study P04320)(COMPLETED): NCT00254982 / 2005-001243-28*. Studiennummer des Sponsors: P04320. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254982>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 57b. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01123265>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 58b. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01429870>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 59b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Tight Control of Psoriatic Arthritis: NCT01106079 / 2007-004757-28*. Studiennummer des Sponsors: RR07/8350 18825. Julia Brown (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106079>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 60b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Topical Application of AS101 for the Treatment of Psoriasis: NCT00788424*. Studiennummer des Sponsors: #72REV00. BioMAS Ltd (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00788424>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 61b. ClinicalTrialsGOV 2015. *Topical Psoralen Ultraviolet Light A Versus Narrow Band Ultraviolet Light B Treatment for Recalcitrant Dermatoses of the Hand: NCT01792245*.

Studiennummer des Sponsors: H12-02854. University of British Columbia (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01792245>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 62b. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00129415>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 63b. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Phase 2 Study to Investigate the Safety, Tolerability and Efficacy of ABT-122 in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate: NCT02349451 / 2014-003558-15*. Studiennummer des Sponsors: M14-197. AbbVie (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349451>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 64b. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Phase 2, Multicenter Open-Label Extension (OLE) Study With ABT-122 in Active Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed a Preceding Study M14-197: NCT02429895*. Studiennummer des Sponsors: M14-198 2014-005527-27. AbbVie (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429895>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 65b. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00249808>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1, A2.

- 66b. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Naive to Systemic Treatment: NCT02634801 / 2015-002649-69*. Studiennummer des Sponsors: I1F-EW-RHBZ / 16190 / NCT02634801. Eli Lilly and Company (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634801>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 67b. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Study to Determine the Efficacy of Taclonex Topical Suspension as a Supplement to Non-biologic Systemic Therapy: NCT01761019*.

Studiennummer des Sponsors: PRO12100308. University of Pittsburgh (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01761019>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 68b. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412644>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 69b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Comparison Study of Psoriasis Severity Assessment Tools: NCT02655705*. Studiennummer des Sponsors: oPASI1403. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02655705>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 70b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Efficacy of Golimumab in Combination With Methotrexate (Mtx) Versus Mtx Monotherapy, in Improving Dactylitis, in Mtx naïve Psoriatic Arthritis Patients: NCT02065713*. Studiennummer des Sponsors: IMM-50307. Instituto de Medicina Molecular (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02065713>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 71b. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254240>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 72b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Efficacy Study on Dimethyl Fumarate to Treat Moderate to Severe Plaque Psoriasis: NCT01815723 / 2012-005685-35*. Studiennummer des Sponsors: FP187-301. Forward-Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815723>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A4.
- 73b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Initial Treatment With Golimumab in Early PsA: NCT01871649*. Studiennummer des Sponsors: AMC_42670_PsA_Golimumab. Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871649>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 74b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Mechanism of Action Study for Psoriasis: NCT00932113*. Studiennummer des Sponsors: MOA ABT 08-030. Tufts Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932113>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 75b. ClinicalTrialsGOV 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: NCT02829424 / 2015-003891-54*. Studiennummer des Sponsors: 2014-50. Assistance Publique Hopitaux De Marseille (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02829424>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 76b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Pharmacogenomics Study on Treatment of Psoriasis Vulgaris by Methotrexate: NCT02715947*. Studiennummer des Sponsors: 2016 MTX/CSU/PS. Central South University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715947>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.

- 77b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Proof-of-concept Study of Forward Pharma (FP)187 in Patients With Mild/Moderate Psoriatic Arthritis: NCT02475304*. Studiennummer des Sponsors: PSA-201-DMF. Skåne University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475304>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 78b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Psoriasis Microbiome and Phototherapy: NCT02552316*. Studiennummer des Sponsors: 821876. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02552316>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 79b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Study of Secukinumab Compared to Fumaderm® in Adults With Moderate to Severe Psoriasis: NCT02474082*. Studiennummer des Sponsors: CAIN457ADE06. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474082>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 80b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Trial in Patients With Psoriasis Treated With Methotrexate Using an Optimized Treatment Schedule (METOP): NCT02902861 / 2012-002716-10*. Studiennummer des Sponsors: 165-001. Prof. Kristian Reich (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902861>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 81b. ClinicalTrialsGOV 2016. *Vascular Inflammation in Psoriasis Trial (The VIP Trial): NCT01553058*. Studiennummer des Sponsors: 814278. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01553058>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3, A4, A5.
- 82b. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Double Blind Study in Pediatric Subjects With Chronic Plaque Psoriasis, Studying Adalimumab vs. Methotrexate: NCT01251614 / 2009-013072-52*. Studiennummer des Sponsors: M04-717. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251614>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 83b. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Study of Subjects With Psoriatic Arthritis to Investigate the Effectiveness of Adalimumab Introduction Compared With Methotrexate Dose Escalation: NCT02814175 / 2016-000191-21*. Studiennummer des Sponsors: M14-496. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814175>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 84b. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Study to Compare the Efficacy of Guselkumab to Fumaric Acid Esters for the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: NCT02951533 / 2016-002135-15*. Studiennummer des Sponsors: CR108220 / CNT01959PSO3008. Janssen-Cilag G.m.b.H (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951533>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 85b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Addition of Excimer Laser to Treatment With Acitretin Tablets for Psoriasis of the Palms and Soles: NCT02181790*. Studiennummer des Sponsors: GCO 14-0580 PD14-01323. Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02181790>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.

- 86b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Apremilast in Palmo-Plantar Psoriasis: NCT02400749*. Studiennummer des Sponsors: *Inno-6040 AP-CL-PSOR-CARE-005313*. Innovaderm Research Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400749>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 87b. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196701>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 88b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and Narrow-band Ultraviolet-B Light in Psoriasis (DINUP): NCT02347501 / 2012-005483-10*. Studiennummer des Sponsors: *DPIP-2012-02*. University College Dublin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347501>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 89b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Dose Optimization of Infliximab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis (Study P05315): NCT00833053 / 2008-000454-12*. Studiennummer des Sponsors: *P05315*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833053>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 90b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Efficacy of Alitretinoin Treatment in Patients With Pustular Form of Psoriasis: NCT01245140 / 2010-022843-39*. Studiennummer des Sponsors: *117221 BAP02028*. Stiefel, a GSK Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01245140>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 91b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Etanercept and Methotrexate in Combination or as Monotherapy in Psoriatic Arthritis: NCT02376790*. Studiennummer des Sponsors: *20130207*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376790>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 92b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Evaluation of Spa Therapy in the Treatment of Plaque Psoriasis: NCT02098213*. Studiennummer des Sponsors: *PSOTHERMES*. Association Francaise pour la Recherche Thermale (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098213>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 93b. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03148860>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 94b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Long-Term One Year Use of Alefacept (Amevive®) in Moderate to Severe Chronic Plaque Type Psoriasis: NCT00655564*. Studiennummer des Sponsors: *00004816 32547 Contract number*. Wake Forest University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655564>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 95b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Open-Label Extension Study Of Tofacitinib In Psoriatic Arthritis: NCT01976364 / 2011-002169-39*. Studiennummer des Sponsors: *A3921092*

OPAL BALANCE. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01976364>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 96b. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547714>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 97b. ClinicalTrialsGOV 2017. *Remicade Study in Psoriatic Arthritis Patients Of Methotrexate-Naïve Disease (RESPOND) (Study P04422): NCT00367237 / 2005-002189-12*. Studiennummer des Sponsors: P04422. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00367237>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 98b. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03020199>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 99b. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01194219>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 100b. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01232283>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 101b. ClinicalTrialsGOV 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: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00251641>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 102b. ClinicalTrialsGOV 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.C. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02852967>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 103b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A 12 week double-blind, randomised, placebo-controlled, modified dose-escalation trial to investigate safety, efficacy, and*

pharmacokinetics of BIRT 2584XX tablets at doses of 100, 300 and 500 mg a.: 2005-005368-10. Studiennummer des Sponsors: 1206.5. Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005368-10, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 104b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A 12 week double-blind, randomised, placebo-controlled, modified dose-escalation trial to investigate safety, efficacy, and pharmacokinetics of BIRT 2584XX tablets at doses of 100, 300 and 500 mg a.: 2007-004328-18.* Studiennummer des Sponsors: 1206.5A. Boehringer Ingelheim France (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004328-18, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 105b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A 12-Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of LY2439821 to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis.: 2011-004368-31.* Studiennummer des Sponsors: I1F-MC-RHBC. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004368-31, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 106b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A 2:1 randomized, double-blinded, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of Fumaderm(r) in young patients aged 10 to 17 years with moderate to severe psoriasis vulgaris (KIFUder.: 2012-000035-82.* Studiennummer des Sponsors: 027-008. Biogen GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000035-82, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 107b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A 22 day bland ointment and reference-controlled, investigator-blind, single center, randomized, proof of concept clinical study with an intraindividual comparison investigating the anti-psoriatic .: 2011-001384-45.* Studiennummer des Sponsors: H553000-1101. Almirall Hermal GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001384-45, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 108b. EU-Clinical Trials Register 0000. *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.: 2015-002649-69.* Studiennummer des Sponsors: I1F-EW-RHBZ / 16190 / NCT02634801. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002649-69, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 109b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm(r) in adults with moderate to severe plaque p.: 2014-005258-20.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457ADE06. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005258-20, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 110b. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 rel.: 2006-000207-42.*
Studiennummer des Sponsors: COLO400CIT04. NOVARTIS FARMA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000207-42, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 111b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A 28-Week, Phase 3, Randomized, Active Comparator and Placebo-Controlled, Parallel Design Study to Evaluate the Efficacy and Safety/Tolerability of Subcutaneous SCH 900222 / MK-3222, Followed by.: 2013-001740-54.* Studiennummer des Sponsors: MK-3222-012. Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001740-54, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 112b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A 2-Part Open-label Study to Assess the Clinical Benefit and Long-term Safety of Etanercept in Children and Adolescents With Extended Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis, Enthesitis-Related.: 2009-012520-84.* Studiennummer des Sponsors: 0881A1-3338. Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc., Clinical Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012520-84, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 113b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A 3 Month, Randomised, Open Label, Parallel Group, Descriptive Study to Explore and Compare Perceptions and Satisfaction for Two Different Delivery Mechanisms for Etanercept (Etanercept Autoinjector.: 2006-006309-96.* Studiennummer des Sponsors: 0881A6-3326. Wyeth Pharmaceuticals France (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006309-96, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 114b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A 48 weeks study of three different dose regimens of BI 655066 administered subcutaneously in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis (randomised, dose-ranging, active-comparator-: 2012-004384-48.* Studiennummer des Sponsors: 1311.2. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004384-48, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 115b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of secukinumab (300 mg) to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index and Investigator's Global Assessment after 12.: 2015-002898-37.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2326. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002898-37, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 116b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by palmoplantar pustulosis Psoriasis Area and Severity Ind.: 2013-003086-34.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457A3301. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003086-34, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 117b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A 52-Week, Phase 3, Randomized, Active Comparator and Placebo-Controlled, Parallel Design Study to Evaluate the Efficacy and Safety/Tolerability of Subcutaneous Tildrakizumab (SCH 900222 / MK-3222).*: 2012-001377-88. Studiennummer des Sponsors: MK-3222-011. Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001377-88, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 118b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A 64-Week, Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Design Study to Evaluate the Efficacy and Safety/Tolerability of Subcutaneous Tildrakizumab (SCH 900222/MK-3222), Followed by an Optiona.*: 2012-002255-42. Studiennummer des Sponsors: MK-3222-010. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002255-42, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 119b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Active Control Study to Compare the Efficacy and Safety of CHS-0214 Versus Enbrel (r) in Subjects With Chronic Plaque Psoriasis (CHS-0214-04) (RaPsOdy)*: 2014-000444-14. Studiennummer des Sponsors: CHS-0214-04. Coherus Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000444-14, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 120b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Long-Term Efficacy and Safety Study of Infliximab in the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis*: 2005-005367-28. Studiennummer des Sponsors: P04563. Schering-Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005367-28, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 121b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A LONG-TERM, OPEN-LABEL EXTENSION STUDY OF TOFACITINIB (CP-690,550) FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS Paediatric investigation plan numbers - (P/144/2010),(P/162/2011) and (P/0064/2012)*: 2011-002169-39. Studiennummer des Sponsors: A3921092. Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002169-39, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 122b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A LONG-TERM, OPEN-LABEL FOLLOW-UP STUDY OF CP-690,550 FOR TREATMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA)*: 2011-004915-22. Studiennummer des Sponsors: A3921145. Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, New York 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004915-22, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 123b. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 thera.:* 2006-004454-25. Studiennummer des Sponsors: 0881A6-410. Wyeth Pharmaceuticals France (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004454-25, abgerufen am: 06.06.2017. Ausschlussgrund: A2.
- 124b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Study of Etanercept and Methotrexate in Combination or as Monotherapy in Subjects With Psoriatic Arthritis:* 2014-004869-24. Studiennummer des Sponsors: 20130207. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004869-24, abgerufen am: 06.06.2017. Ausschlussgrund: A1.
- 125b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multi-center, double-blinded, randomized, placebo-controlled, phase II study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of a topical application of DLX105 onto lesional skin in patients wi.:* 2013-001885-41. Studiennummer des Sponsors: DLX105-003-002-001. Delenex Therapeutics AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001885-41, abgerufen am: 06.06.2017. Ausschlussgrund: A2.
- 126b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multi-center, Double-Masked, Parallel Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Voclosporin as Therapy in Subjects with Active Non-Infectious Uveitis Involving the Inte.:* 2010-022128-63. Studiennummer des Sponsors: LX211-11. Lux Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022128-63, abgerufen am: 06.06.2017. Ausschlussgrund: A1.
- 127b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multi-center, open-label trial evaluating the Efficacy, Safety and the Impact on Quality of Life of Infliximab Therapy in patients with moderate to severe psoriasis not responding and/or intolerant.:* 2005-004465-41. Studiennummer des Sponsors: P04612. SCHERING-PLOUGH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004465-41, abgerufen am: 06.06.2017. Ausschlussgrund: A1.
- 128b. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 .:* 2004-004201-18. Studiennummer des Sponsors: 0881A-101696. Wyeth Lederle Nordiska AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004201-18, abgerufen am: 06.06.2017. Ausschlussgrund: A1.
- 129b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Parallel, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Etanercept 50 mg Once Weekly in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis:* 2005-005936-29. Studiennummer des Sponsors: 0881A6-318-EU. Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. Clinical research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-

005936-29, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

130b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A MULTICENTER, PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, DOSE-RANGING STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS: 2016-001103-23*. Studiennummer des Sponsors: PA0008. UCB Biopharma SPRL (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001103-23, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

131b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multi-center, Randomized, Double blind, Prospective Study to Evaluate the Efficacy and Safety of high induction doses of adalimumab in moderate to severe psoriasis patients. The DEEP study: 2016-001593-15*. Studiennummer des Sponsors: B15-884. Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001593-15, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

132b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab Dosing Regimens in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: 2015-000190-12*. Studiennummer des Sponsors: I1F-MC-RHBP. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000190-12, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

133b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of LY2439821 to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: 2011-004350-26*. Studiennummer des Sponsors: I1F-MC-RHBA. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004350-26, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

134b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, a Fully Human Anti-TNF α Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis: 2004-003298-10*. Studiennummer des Sponsors: C0524T08. Centocor BV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003298-10, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

135b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, an Anti-TNF α Monoclonal Antibody, Administered Intravenously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis: 2014-000242-30*. Studiennummer des Sponsors: CNT0148PSA3001. Janssen Biologics, B. V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000242-30, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

136b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, intraindividual-comparison phase IIa trial to evaluate the efficacy and safety of 2% AVT-02 UE ointment in an every other day treatment .: 2008-002765-31*. Studiennummer des Sponsors: 066-007/08 (AVT-02/2/PSO/03). Avontec GmbH (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002765-31, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 137b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, intraindividual-comparison phase IIa trial to evaluate the efficacy and safety of 2% AVT-02 UE ointment in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis*: 2007-000462-21.

Studiennummer des Sponsors: 266-02/06 (AVT-02/2/PSO/02). Avontec GmbH (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000462-21, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 138b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose Ranging Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Bimekizumab in Adult Subjects*: 2016-001891-31. Studiennummer des Sponsors: PS0010. UCB Biopharma SPRL (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001891-31, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 139b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Randomized, Subject-Blind, Investigator-Blind Study to Evaluate the Time Course of Pharmacodynamic Response, Safety and Pharmacokinetics of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis*: 2016-002368-15. Studiennummer des Sponsors: PS0016. UCB Biopharma SPRL (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002368-15, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 140b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multi-center, Randomized, Vehicle-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Adalimumab in Combination with Topical Treatment (Calcipotriol/Betamethasone) in Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis*: 2007-003073-97. Studiennummer des Sponsors: M10-060. Abbott GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003073-97, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 141b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multi-centre randomized placebo-controlled double blind study of Rituximab in patients with active PsA*: 2006-000844-17. Studiennummer des Sponsors: PsA 1.1. Vienna Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000844-17, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 142b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multicentre, open label and subsequent randomised, double blind, placebo controlled phase III study to assess the safety and efficacy of maintenance and extended therapy with subcutaneously administered efalizumab in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis who have failed to respond to conventional therapy*: 2004-000535-29. Studiennummer des Sponsors: 24981. Serono International S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000535-29, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 143b. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 conventional therapy*: 2004-001236-23. Studiennummer des Sponsors: IMP 25300. Serono International S.A. (Hrsg.). Verfügbar

unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001236-23, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 144b. EU-Clinical Trials Register 0000. *a multicentre, open, uncontrolled phase IIIb study to evaluate the efficacy and safety of Etanercept 0,8 mg/kg body weight (bw) given once weekly to patients with polyarticular-course juvenile idi.: 2007-000255-34.*

Studiennummer des Sponsors: IOP 102234. Asklepios-Klinik Sankt Augustin (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000255-34, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 145b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multicentre, randomised, double blind, placebo controlled phase III study of subcutaneously administered onercept in the initial treatment and continued treatment after extended therapy in subjec.: 2004-000530-37.*

Studiennummer des Sponsors: 24978. Serono International S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000530-37, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 146b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of a PLIVA Ointment (Calcipotriol +*

Betamethasone 50 µg/g + 0.5 mg/g ointment) versus Vehicle and Dovobet(r) i.: 2010-

023482-21. Studiennummer des Sponsors: 01/10/CPT/TP3. PLIVA HRVATSKA d.o.o.

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023482-21, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 147b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to evaluate the safety and efficacy of GSK2586184 in patients with chronic plaque psoriasis: 2012-002917-20.* Studiennummer des Sponsors:

JAK116679. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002917-20, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 148b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicentre, Randomised, Double-Dummy, Double-Blind Study Evaluating Two Doses of Adalimumab versus Methotrexate (MTX) in Paediatric Subjects with Chronic Plaque Psoriasis (Ps): 2009-013072-52.* Studiennummer

des Sponsors: M04-717. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013072-52, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 149b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multicentre, randomized, double-blind, parallel-group study to compare the efficacy of golimumab in combination with methotrexate (MTX) versus MTX monotherapy, in improving dactylitis and enthesi.: 2013-000643-40.*

Studiennummer des Sponsors: 50307. Instituto de Medicina Molecular (Hrsg.). Verfügbar

unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000643-40, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 150b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multi-Centre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding and Proof of Concept Study, to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nami.: 2013-*

000643-40.

Ausschlussgrund: A1.

- 150b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multi-Centre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding and Proof of Concept Study, to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nami.: 2013-*

002806-30. Studiennummer des Sponsors: M1-1188_203. Takeda Development Centre Europe Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002806-30, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

151b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate Toreforant (JNJ-38518168) for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis: 2015-000277-12*. Studiennummer des Sponsors: 38518168PSO2001. Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000277-12, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

152b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2 Multicenter, Randomized, Placebo- and Active-Comparator-Controlled, Dose-Ranging Trial to Evaluate CNTO 1959 for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis (X.: 2011-001066-17*. Studiennummer des Sponsors: CNTO1959PSO2001. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001066-17, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

153b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2 Study to Investigate the Safety, Tolerability and Efficacy of ABT-122 in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate: 2014-003558-15*. Studiennummer des Sponsors: M14-197. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003558-15, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

154b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2, Multicenter, Open-Label Extension (OLE) Study with ABT-122 in Active Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed a Preceding Study M14-197 Phase 2 Randomized Controlled Trial (RCT): 2014-005527-27*. Studiennummer des Sponsors: M14-198. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005527-27, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

155b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled Trial of CNTO 1275, a Fully Human Anti IL 12 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic.: 2005-003525-92*. Studiennummer des Sponsors: C0743T10. Centocor B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003525-92, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

156b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Comparison Study of CC-10004 in Subjects with Moderate-to-severe Plaque-Type Psoriasis: 2006-000057-22*. Studiennummer des Sponsors: CC-10004-PSOR-003. Celgene Corporation, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000057-22, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

157b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Dose-Ranging, Placebo-Controlled Study of the Safety and Activity of Daily CF101*

Administered Orally in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: 2008-005904-13. Studiennummer des Sponsors: CF101-201PS. Can-Fite BioPharma, Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005904-13, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

158b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Alefacept in Adolescent Subjects with Moderate to Severe Psoriasis: 2008-005830-63.* Studiennummer des Sponsors: 0485-CL-0004. Astellas Pharma Global Development, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005830-63, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

159b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study of the Efficacy and Safety of Daily CF101 Administered Orally in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: 2010-024196-83.* Studiennummer des Sponsors: CF101-202PS. Can-Fite BioPharma, Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024196-83, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

160b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis: 2014-003697-17.* Studiennummer des Sponsors: CNT01959PSA2001. Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003697-17, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

161b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2a, Proof of Concept Trial, testing twice daily application of LEO 124249 ointment 30mg/g in the treatment of mild to moderate inverse psoriasis: 2015-002098-40.* Studiennummer des Sponsors: LP0133-1182. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002098-40, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

162b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2a, Proof of Concept, Open-label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Etrasimod (APD334) in Inflammatory Bowel Disease Patients with active Skin Extra-intestinal Manifestations: 2016-003797-40.* Studiennummer des Sponsors: APD334-006. Arena Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003797-40, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

163b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 2B, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, VEHICLE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY, SAFETY, LOCAL TOLERABILITY AND PHARMACOKINETICS OF 2 DOSE STRENGTHS AND 2 REGIMENS OF TOF.: 2012-005645-20.* Studiennummer des Sponsors: A3921082. Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, New York, 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005645-20, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 164b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Ranging, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Clazakizumab Subcutaneous Injection in Adults with Active Psoriatic.*: 2011-004016-29. Studiennummer des Sponsors: IM133-004. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004016-29, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 165b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL 12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Ps.*: 2009-012264-14. Studiennummer des Sponsors: CNTO1275PSA3001. Janssen Biologics B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012264-14, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 166b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Adolescent Subjects With Moderate to Severe Plaque-t.*: 2009-014368-20. Studiennummer des Sponsors: CNTO1275PSO3006. Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014368-20, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 167b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Ps.*: 2009-012265-60. Studiennummer des Sponsors: CNTO1275PSA3002. Janssen Biologics B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012265-60, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 168b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Open-label Study to Assess the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Ustekinumab in the Treatment of Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis in Pedia.*: 2016-000121-40. Studiennummer des Sponsors: CNTO1275PSO3013. Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000121-40, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 169b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Randomized Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Abatacept Subcutaneous Injection in Adults with Active Psoriatic Arthritis*: 2012-002798-80. Studiennummer des Sponsors: IM101-332. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002798-80, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 170b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multicenter Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Immunogenicity of M923 (a Proposed Adalimumab Biosimilar) and Humira(r) in Subjects with Moderate to Severe Chr.*: 2015-001751-76. Studiennummer des Sponsors: 911401. Momenta Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001751-76

001751-76, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 171b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 3, MULTI SITE, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 AND 1 SUBCUTANEOUS DOSE OF ETANERCEPT IN SUBJECTS .:* 2010-020004-30.

Studiennummer des Sponsors: A3921080. Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020004-30, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 172b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized Study Comparing CNTO 1275 and Etanercept for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis:* 2006-003444-30. Studiennummer des Sponsors: C0743T12. Centocor B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003444-30, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 173b. EU-Clinical Trials Register 0000. *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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004687-47, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 174b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Evaluating the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis:* 2016-002995-29. Studiennummer des Sponsors: CNTO1959PSO3009. Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002995-29, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 175b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Multicenter, randomized, double-blind study evaluating the efficacy and safety of ABP 501 compared with Adalimumab in subjects with moderate to severe plaque psoriasis:* 2013-000537-12. Studiennummer des Sponsors: 20120263. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000537-12, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 176b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis and an Inadequat.:* 2014-000721-20. Studiennummer des Sponsors: CNTO1959PSO3003. Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000721-20, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 177b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group Study Followed by a Dose-blind Period and Open Label Follow-up to Evaluate the Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in Subjects.:* 2014-003513-28. Studiennummer des Sponsors: PS0005. UCB Biopharma, SPRL (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003513-28, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 178b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-group Study Followed by a Dose-blind Period and Open-label Follow-up to Evaluate the Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in Subjects.: 2014-003486-14.* Studiennummer des Sponsors: PS0002. UCB Biopharma, SPRL (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003486-14, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 179b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo- And Active-Controlled Study Followed By A Placebo-Controlled Maintenance Period And Open-Label Follow-Up To Evaluate The E.: 2014-003492-36.* Studiennummer des Sponsors: PS0003. UCB Biopharma, SPRL (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003492-36, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 180b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Seve.: 2014-000720-18.* Studiennummer des Sponsors: CNT01959PSO3002. Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000720-18, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 181b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Seve.: 2014-000719-15.* Studiennummer des Sponsors: CNT01959PSO3001. Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000719-15, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 182b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of CNT01275 in the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis: 2005-003530-17.* Studiennummer des Sponsors: C0743T09. Centocor B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003530-17, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 183b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of Apremilast (CC-10004) in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: 2010-019992-30.* Studiennummer des Sponsors: CC-10004-PSOR-009. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019992-30, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 184b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of Apremilast (CC-10004) in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: 2010-019991-55.* Studiennummer des Sponsors: CC-

10004-PSOR-008. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019991-55, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 185b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Efficacy and Safety Study of Two Doses of Apremilast (CC-10004) in Subjects with Active Psoriatic Arthritis: 2010-018385-23*. Studiennummer des Sponsors: CC-10004-PSA-002. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018385-23, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 186b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, EFFICACY AND SAFETY STUDY OF TWO DOSES OF APREMILAST (CC-10004) IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS: 2010-018386-32*. Studiennummer des Sponsors: CC-10004-PSA-003. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018386-32, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 187b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis and.: 2010-019941-24*. Studiennummer des Sponsors: CC-10004-PSA-004. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019941-24, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 188b. EU-Clinical Trials Register 0000. *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.: 2004-004602-25*. Studiennummer des Sponsors: M04-716. Abbott GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004602-25, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A4, A5.

- 189b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 3, MULTI-SITE, OPEN-LABEL STUDY OF THE LONG TERM SAFETY AND TOLERABILITY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS: 2010-020002-15*. Studiennummer des Sponsors: A3921061. Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020002-15, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 190b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE.: 2010-019988-10*. Studiennummer des Sponsors: A3921078. Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract_number:2010-019988-10, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 191b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE.*: 2010-020003-73. Studiennummer des Sponsors: A3921079. Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, New York, 10017 USA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020003-73, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 192b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, MIXED-BLIND, PARALLEL-GROUP TREATMENT WITHDRAWAL AND RE-TREATMENT STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVE.*: 2010-020005-32. Studiennummer des Sponsors: A3921111. Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020005-32, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 193b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB (CP-690,550) IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS AND AN INADEQUATE RESPON.*: 2013-001368-46. Studiennummer des Sponsors: A3921125. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001368-46, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 194b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB (CP-690,550) OR ADALIMUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS. Paedi.*: 2011-003668-55. Studiennummer des Sponsors: A3921091. Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003668-55, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 195b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 3B, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF APREMILAST (CC-10004) MONOTHERAPY IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATI.*: 2013-001590-25. Studiennummer des Sponsors: CC-10004-PSA-006. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001590-25, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 196b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase 3b, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Double-Dummy, Study of the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004), Etanercept, and Placebo, In Subjects with Moderate to.*: 2012-000859-14. Studiennummer des Sponsors: CC-10004-PSOR-010. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000859-14, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 197b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 4 open-label randomized controlled study COMparing the effectiveness of adalimumab iNTRoDuction and methotrexate dose escaLation in subjects with Psoriatic Arthritis (CONTROL): 2016-000191-21.* Studiennummer des Sponsors: M14-496. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000191-21, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 198b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II, Dose Ranging, Exploratory Clinical Study to Assess the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of LNP1955 in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: 2016-001531-12.* Studiennummer des Sponsors: LRP/LNP1955/2016/003. Lupin Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001531-12, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A5.
- 199b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase IIa, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability and Clinical Efficacy of MT-1303 in Subjects with Moderate to Severe Ch.: 2012-005750-27.* Studiennummer des Sponsors: MT-1303-E06. Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005750-27, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 200b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase IIB, Multi-Dose, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Abatacept Versus Placebo in the Treatment of Psoriatic Arthritis. A.: 2007-004241-15.* Studiennummer des Sponsors: IM101-158. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004241-15, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 201b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term effi.: 2012-004439-22.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457F2312. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004439-22, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 202b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled multi-center study of subcutaneous secukinumab (150 mg and 300 mg) in prefilled syringe to demonstrate efficacy (including inhibition of st.: 2015-000050-38.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457F2342. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000050-38, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 203b. EU-Clinical Trials Register 0000. *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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-

001352-13, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

204b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase IV multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, trial to evaluate the safety and efficacy of Raptiva (r) in the treatment of subjects with moderate to severe plaque psoriasis in.: 2007-004227-37.* Studiennummer des Sponsors: 27808. Merck Serono S.A. - Geneva (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004227-37, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

205b. EU-Clinical Trials Register 0000. *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, NBUV.: 2007-004243-29.* Studiennummer des Sponsors: 27809. Merck Serono International SA. An Affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004243-29, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2, A3.

206b. EU-Clinical Trials Register 0000. *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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015403-95, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

207b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A prospective, single-centre, feasibility study evaluating the prevalence of diagnostic clinical imaging features of subclinical enthesitis in patients with moderate to severe plaque psoriasis and .: 2012-002640-25.* Studiennummer des Sponsors: RR12/10234. University of Leeds/Leeds Teaching Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002640-25, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

208b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomised controlled single-blind trial to compare intensive management vs standard care in early psoriatic arthritis: 2007-004757-28.* Studiennummer des Sponsors: RR07/8350. University of Leeds (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004757-28, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

209b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomised, double blind, double dummy, active comparator and placebo controlled confirmative non-inferiority trial of FP187 compared to Fumaderm in moderate to severe plaque psoriasis: 2012-005685-35.* Studiennummer des Sponsors: FP187-301. Forward Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005685-35, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A4.

210b. EU-Clinical Trials Register 0000. *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:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020168-39, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A4.

- 211b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB4 Compared to Enbrel(r) in Subjects with Moderate to .: 2012-005026-30*. Studiennummer des Sponsors: SB4-G31-RA. Samsung Bioepis Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005026-30, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 212b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB5 Compared to Humira(r) in Subjects wit.: 2013-005013-13*. Studiennummer des Sponsors: SB5-G31-RA. Samsung Bioepis Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005013-13, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 213b. EU-Clinical Trials Register 0000. *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: 2010-019706-16*. Studiennummer des Sponsors: PM0812. POLICHEM (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019706-16, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1, A2.

- 214b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double blind, placebo-controlled, proof-of-concept study of FP187 in patients with mild to moderate Psoriatic Arthritis: 2013-004176-35*. Studiennummer des Sponsors: PSA-201-DMF. Department of Rheumatology, Skåne University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004176-35, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 215b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, confirmatory trial to evaluate the efficacy, safety and immunogenicity of MSB11022 compared with European Union-Approved Humira(r) in subjects with moderate to severe chro.: 2015-003287-37*. Studiennummer des Sponsors: EMR200588-002. Merck KGaA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003287-37, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 216b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, double-dummy, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, compared to placebo and etanerce.: 2010-022228-66*. Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2303. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022228-66, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 217b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, multicenter study of subcutaneous secukinumab, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response and maintenance of response in subjects with moderate to sever.: 2011-000767-27*.

Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2304. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000767-27, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

218b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, multicenter study to assess the efficacy and safety of 16 weeks secukinumab dosage interval shortening (2-weekly 300 mg s.c.) in comparison to continued standard treatme.:* 2014-001974-32.

Studiennummer des Sponsors: CAIN457ADE04. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001974-32, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

219b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, multicenter study to demonstrate equivalent efficacy and to compare safety and immunogenicity of a biosimilar adalimumab (GP2017) and Humira(r) in patients with moderate t.:* 2013-000747-11.

Studiennummer des Sponsors: GP17-301. Hexal AG (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000747-11, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

220b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, multicenter study to demonstrate equivalent efficacy and to compare safety and immunogenicity of a biosimilar etanercept (GP2015) and Enbrel(r) in patients with moderate t.:* 2012-002011-26.

Studiennummer des Sponsors: GP15-302. Hexal AG (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002011-26, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

221b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Equivalence Study of ONS-3010 and Humira(r) for the Treatment of Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis:* 2015-004614-26. Studiennummer des Sponsors: ONS-3010-002. Oncobiologics Limited (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004614-26, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

222b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, placebo- and active controlled multicenter trial to demonstrate efficacy of subcutaneous secukinumab compared to placebo and etanercept (in a single blinded arm) after t.:* 2014-005663-32.

Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2310. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005663-32, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

223b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-blind, Placebo and Active Treatment-Controlled Study in Psoriatic Patients to Assess the Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of a Cream Formulation Containing 3% of P32/98:* 2006-005344-83. Studiennummer des Sponsors: PBD-0313. Probiobdrug AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005344-83, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

224b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter dose ranging study of subcutaneously administered AIN457, assessing*

Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response in patients with mo.: 2009-016807-42.

Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2220. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016807-42)

[search/search?query=eudract_number:2009-016807-42](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016807-42), abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

225b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter regimen finding study of subcutaneously administered AIN457, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response in patients with.: 2008-007525-39.*

Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2211. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007525-39)

[search/search?query=eudract_number:2008-007525-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007525-39), abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

226b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in autoinjectors to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tol.: 2012-002609-22.*

Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2309. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002609-22)

[search/search?query=eudract_number:2012-002609-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002609-22), abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

227b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety.: 2011-006057-28.*

Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2308. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006057-28)

[search/search?query=eudract_number:2011-006057-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006057-28), abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

228b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF ONCE DAILY ORAL ZPL-3893787-18 (30 MG) ADMINISTERED FOR 12 WEEKS IN ADULT.: 2015-003812-19.*

Studiennummer des Sponsors: ZPL389/102. Ziarco Pharma Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003812-19)

[003812-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003812-19), abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

229b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability and lo.: 2010-023512-13.*

Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2302. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar

unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023512-13)

[023512-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023512-13), abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

230b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Demonstrate the Efficacy at 16 Weeks of Secukinumab 150 and 300 mg s.c. and to Assess Safety, Tolerability and Long-term Efficac.: 2012-005412-25.*

Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2312. Novartis Farmacéutica, S. A. (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005412-25)

[search/search?query=eudract_number:2012-005412-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005412-25), abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1, A2, A5.

- 231b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, exploratory evaluation of surrogate markers of cardiovascular risk in patients with active chronic plaque-type psoriasis treated for 52 .: 2013-002266-40.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457ADE02. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002266-40, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 232b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, Phase II study to assess the efficacy and safety of filgotinib administered for 16 weeks to subjects with moderately to severely active .: 2016-003637-14.* Studiennummer des Sponsors: GLPG0634-CL-224. Galapagos NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003637-14, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 233b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, study to demonstrate the efficacy at 16 weeks of secukinumab 150 and 300 mg s.c. and to assess safety, tolerability and longterm effi.: 2012-005413-40.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2313. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005413-40, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1, A2.
- 234b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Dose, Phase 2b Study to Demonstrate the Safety and Efficacy of Tildrakizumab in Subjects with Active Psoriatic Arthritis: 2016-003937-62.* Studiennummer des Sponsors: CLR_16_23. SUN Pharmaceuticals Global FZE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003937-62, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 235b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Psoriasis: 2009-013539-39.* Studiennummer des Sponsors: 20090062. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013539-39, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 236b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, multicenter Study to evaluate the Effect of secukinumab 300 mg s.c. administered during 52 Weeks to patients suffering from new-onset moderate to severe plaque Psoriasis as early Inte.: 2015-002423-26.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2322. Novartis Farmacéutica, S. A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002423-26, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 237b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, multicenter, international, open-label study of infliximab plus methotrexate versus methotrexate (MTX) alone for the treatment of MTX naïve subjects with Active Psoriatic Arthritis Ra.: 2005-002189-12.* Studiennummer des Sponsors: P04422. Integrated Therapeutics Group, Inc. - A subsidiary of Schering-Plough Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-

002189-12, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

238b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Etanercept in the Treatment of Subjects with Psoriasis: 2004-002629-36*. Studiennummer des Sponsors: 0881A6-101764. Wyeth Pharmaceuticals, Global Medical Affairs Department (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002629-36, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

239b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Placebo-controlled Phase IIb Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of 0.05%, 0.1% and 0.5% w/w topical CT327 when Applied Twice Daily in Subjects with Psoriasis Vulg.: 2011-004640-21*. Studiennummer des Sponsors: CT327-2003. Creabilis Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004640-21, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A5.

240b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A single center, phase I, partially blinded, placebo-controlled, first-in-man study to evaluate the safety, tolerability and Proof of Mechanism (PoM) of a single administration of BFH772 in healthy.: 2008-002795-96*. Studiennummer des Sponsors: CBFH772A2201. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002795-96, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

241b. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Study of Dose Optimization of Infliximab in the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: 2008-000454-12*. Studiennummer des Sponsors: P05315. Schering Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000454-12, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

242b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Adalimumab for psoriasis patients who are non-responders to etanercept: An open-label study: 2006-004971-37*. Studiennummer des Sponsors: STRU-09-06. King's College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004971-37, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1, A2.

243b. EU-Clinical Trials Register 0000. *AN EXPLORATORY TRIAL TO ASSESS NATURALISTIC SAFETY AND EFFICACY OUTCOMES IN PATIENTS TRANSITIONED TO USTEKINUMAB FROM PREVIOUS METHOTREXATE THERAPY (TRANSIT): 2008-008171-34*. Studiennummer des Sponsors: CNT01275PSO4004 CR016639. Janssen-Cilag EMEA Medical Affairs (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008171-34, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

244b. EU-Clinical Trials Register 0000. *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.: 2008-007492-24*. Studiennummer des Sponsors: 80-82500-98-01006. Academic Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract_number:2008-007492-24, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

245b. EU-Clinical Trials Register 0000. *An international prospective, double-blind, placebo-controlled phase III RCT in which patients with moderate to severe psoriasis vulgaris are treated with s.c. methotrexate using an optimized treat.: 2012-002716-10*. Studiennummer des Sponsors: 165-001. Prof. Dr. Kristian Reich (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002716-10, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

246b. EU-Clinical Trials Register 0000. *An investigation of the effect of Vitamin D Receptor genotypes on clinical response to treatment of psoriasis with a topical vitamin D analogue and molecular mechanisms: 2005-000546-37*. Studiennummer des Sponsors: UHL No. 9777. University Hospitals of Leicester NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000546-37, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

247b. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Investigator-blind, Controlled Exploratory Study to Assess the Efficacy and Safety of Different Concentrations of Active Ingredients in the project Formulations of LAS 41004 Compared to a Bland .: 2011-000186-13*. Studiennummer des Sponsors: H553000-1006. Almirall Hermal GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000186-13, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

248b. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Investigator-blind, Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of different formulations of LAS 41004 Compared to Placebo and to Active Control in a Psoriasis-Plaque-Test: 2010-022281-27*. Studiennummer des Sponsors: H553000-1005. Almirall Hermal GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022281-27, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

249b. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Investigator-blind, Controlled Study to Assess the Efficacy of Five Distinct Combinations of LAS 41004 in Different Concentrations Compared to Placebo and to Two Active Controls in a Psoriasis-P.: 2010-018355-10*. Studiennummer des Sponsors: H553000-1001. Almirall Hermal GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018355-10, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

250b. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open label study of humira (adalimumab) in the treatment of patients with severe psoriasis: 2006-004260-31*. Studiennummer des Sponsors: HUM-05-096. UHL NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004260-31, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

251b. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Open-Label, Randomized Efficacy and Safety Study of Infliximab Versus Methotrexate in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis: 2005-000085-39*. Studiennummer des Sponsors: P04271. Schering-Plough Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract_number:2005-000085-39, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 252b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Assessment of endothelial function in patients with psoriasis before and after Etanercept treatment: 2006-007011-24*. Studiennummer des Sponsors: 1583. POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007011-24, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 253b. EU-Clinical Trials Register 0000. *BI 655066 (risankizumab) versus adalimumab in a randomized, double blind, parallel group trial in moderate to severe plaque psoriasis to assess safety and efficacy after 16 weeks of treatment and a.: 2015-003623-65*.

Studiennummer des Sponsors: 1311.3. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003623-65, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 254b. EU-Clinical Trials Register 0000. *BI 655066 (risankizumab) versus placebo In a Multicenter randomized double-blind study in patients with Moderate to severe chronic plaque psoriasis evaluating the efficacy and safety with randomize.: 2014-005102-38*.

Studiennummer des Sponsors: 1311.4. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005102-38, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 255b. EU-Clinical Trials Register 0000. *BI 655066 (risankizumab) versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trial for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis (UltIMMa-1): 2014-005117-23*. Studiennummer des Sponsors: 1311.3. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005117-23, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 256b. EU-Clinical Trials Register 0000. *BI 655066 versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trial for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis-2 (UltIMMa-2): 2015-003622-13*. Studiennummer des Sponsors: 1311.28. SCS Boehringer Ingelheim Comm.V (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003622-13, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 257b. EU-Clinical Trials Register 0000. *BOSTRIP (Investigator Initiated Trial) (Biomarkers of systemic treatment response in Psoriasis) Differential analysis of metabolomic profiles in patients with chronic plaque psoriasis underg.: 2011-000815-15*. Studiennummer des Sponsors: BOS-1168-WEI-0080-I. Medizinische Fakultät der technischen Universität Muenchen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000815-15, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 258b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Classification and characterization of patient suffering from moderate to severe plaque psoriasis responding to subcutaneous administered efalizumab: 2005-000480-25*. Studiennummer des Sponsors: ROCAC. Investigator Trondheim Hudlegesenter AS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000480-25

000480-25, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

259b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Clinical trial pilot noncontrolled of effectiveness of 600 mg/day of extract of curcuma standardized to 12% in curcumina in the treatment of patients with moderate-serious chronic psoriasis in plates: 2006-003395-35.*

Studiennummer des Sponsors: ASAC-CUPS/1-06. ASAC PHARMACEUTICAL INTERNATIONAL A.I.E. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003395-35, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

260b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Comparison of efficacy, safety and costs of outpatient biological treatment for psoriasis in daily clinical practice: 2009-015099-86.*

Studiennummer des Sponsors: LUN0809. Radboud University Nijmegen Medical Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015099-86, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

261b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Comparison of fumaric acid ester-PUVA versus PUVA-etretinate in palmoplantar pustulosis: 2006-004519-23.*

Studiennummer des Sponsors: 08/08. Medizinische Universität Wien, Univ.Klinik für Dermatologie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004519-23, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

262b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Der Einfluss von Adalimumab auf kardiovaskuläre und metabolische Risikofaktoren in der Therapie von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris im Vergleich zu einer Standardtherap.: 2010-018369-48.*

Studiennummer des Sponsors: CASTIP3. Medizinische Universität Wien (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018369-48, abgerufen am: 06.06.2017.

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018369-48, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

263b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Dermal inflammation in psoriatic arthritis, the association to molecular mass of hyaluronan and effect of adalimumab. A prospective, open-label, multi-center study of hyaluronan molecular mass dis.: 2012-004940-31.*

Studiennummer des Sponsors: IMM-12-0074. Dept of medical sciences, Rheumatology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004940-31, abgerufen am: 06.06.2017.

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004940-31, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

264b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Dipeptidyl peptidase-4 Inhibition and Narrow-band Ultraviolet-B light in Psoriasis (DINUP): A Randomised Clinical Trial: 2012-005483-10.*

Studiennummer des Sponsors: DPIP-2012-02. University College Dublin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005483-10, abgerufen am: 06.06.2017.

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005483-10, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

265b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Efficacy and safety of 0,1%, 0,5% and 1% TAZAROTENE nail lacquer formulation versus vehicle in nail psoriasis. International, multicenter, double-blind, randomized study of four parallel groups: 2004-004825-87.*

Studiennummer des Sponsors: R00002 VE 201. Pierre Fabre Dermatologie represented by Institut de Recherche Pierre Fabre (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004825-87

004825-87, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

266b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Efficacy and Safety of IDEA-068 in Plaque Psoriasis: 2005-004161-41*. Studiennummer des Sponsors: CL-068-II-01. Idea AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004161-41, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

267b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Efficacy of oral alitretinoin treatment in patients with palmo-plantar pustulosis (PPP) inadequately responding to standard topical treatment: 2010-022843-39*. Studiennummer des Sponsors: ATN117221. GlaxoSmithKline R&D Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022843-39, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

268b. EU-Clinical Trials Register 0000. *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(r) ES.: 2010-024158-13*. Studiennummer des Sponsors: ASAC-CUPPS-1-10. Especialidades Farmacéuticas Centrum S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024158-13, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3, A6.

269b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Ensayo clínico piloto, fase IV, unicéntrico, controlado, doble ciego, sobre los efectos del extracto de curcuma centrum estandarizado al 12% en curcumina + fototerapia local con luz visible en adul.: 2008-006420-65*. Studiennummer des Sponsors: ASAC-CUPSLA-1-08. ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS CENTRUM S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006420-65, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

270b. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 (Eta.: 2010-019129-32*. Studiennummer des Sponsors: pRGF/009/10. University of Aberdeen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019129-32, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A4.

271b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Estudio aleatorizado y en doble ciego, dirigido a evaluar la eficacia y la seguridad de etanercept 50 mg dos veces a la semana y etanercept 50 mg una vez a la semana en el tratamiento de la psoriasis.: 2007-001724-12*. Studiennummer des Sponsors: 0881A6-4425. Wyeth Pharmaceuticals France (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001724-12, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

272b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Evaluation of the eFfect of early Initiation of secukinumab in systemic treatment-naïve patients with moderate to severe plaque psoriasis Requiring Systemic Treatment (FIRST): 2016-003592-21*. Studiennummer des Sponsors: CAIN457AGB02. Novartis Pharmaceuticals UK Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003592-21

003592-21, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 273b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Exploratory study on the kinetics of psoriasis symptoms, pruritus intensity and lesional biomarkers in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis treated with subcutaneous secukinumab* (.: 2014-002212-16. Studiennummer des Sponsors: CAIN457ADE03. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002212-16, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 274b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Fibrose hépatique sous Méthotrexate : Etude de la fréquence et facteurs associés au cours de trois affections distinctes (Psoriasis, Polyarthrite rhumatoïde et Maladie de Crohn)*: 2008-001149-24. Studiennummer des Sponsors: P/2008/70. Centre Hospitalier Universitaire de Besançon (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001149-24, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 275b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Fumaric acid ester versus fumaric acid esters plus narrow band UVB in patients with severe plaque psoriasis*: 2010-019151-22. Studiennummer des Sponsors: FPUVB 004. Medizinische Universität Wien, Univ.Klinik f.Dermatologie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019151-22, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 276b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Impact of concomitant Methotrexate on efficacy, safety and adherence of Ustekinumab-treatment in patients with active Psoriatic Arthritis (MUST-Study)*: 2015-005777-20. Studiennummer des Sponsors: TMP-1115_01. Fraunhofer Gesellschaft for its Institute Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005777-20, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 277b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Inflammatory Topoproteome of Psoriasis under Etanercept Treatment*: 2008-006227-31. Studiennummer des Sponsors: 0881X1-4503. Medical Faculty, Otto-von-Guericke-University Magdeburg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006227-31, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 278b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Infliximab as First Line Therapy in Patients with Early Active Axial Spondyloarthritis Trial*: 2008-000982-51. Studiennummer des Sponsors: P05336. Schering-Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000982-51, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 279b. EU-Clinical Trials Register 0000. *LEO 32731 for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis Vulgaris A phase 2a proof of concept study comparing an oral tablet formulation of LEO 32731 with a corresponding placebo tablet in pati.*: 2015-005279-25. Studiennummer des Sponsors: LP0058-1072. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005279-25, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 280b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Monozentrische, offene Therapiestudie zur Behandlung von Psoriasis-Patienten ab vollendetem 18. Lebensjahr mit Fumaderm(r) in Kombination mit einer UVB-Therapie (311 nm) im intraindividuellen Halbsei.*: 2006-000501-37. Studiennummer des Sponsors: TUD-Fuma-311. Technical University Carl-Gustav-Carus (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000501-37, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 281b. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 dif.*: 2005-002141-39. Studiennummer des Sponsors: CDP870-040. UCB Pharma S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002141-39, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 282b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Multi-center, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase IIa study to investigate efficacy, safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacogenomics of multiple intravenous doses of BI .*: 2016-004573-40. Studiennummer des Sponsors: 1368-0015. Boehringer Ingelheim AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004573-40, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 283b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Arm, Parallel-Group, Equivalence Study Evaluating Efficacy and Safety Similarity of Mylan Adalimumab (MYL-1401A) Compared With Humira(r) in Subjects With Mode.*: 2014-003420-46. Studiennummer des Sponsors: MYL-1410A-3001. Mylan GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003420-46, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 284b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Multicenter, randomized, open-label, efficacy assessor-blinded, active comparator-controlled phase 3b study to compare the efficacy of guselkumab to fumaric acid esters (Fumaderm(r) initial/ Fumaderm.*: 2016-002135-15. Studiennummer des Sponsors: CR108220 / CNTO1959PSO3008. Janssen-Cilag GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002135-15, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 285b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Nail involvement in psoriatic arthritis: a cross-sectional and observational prospective study*: 2011-000699-32. Studiennummer des Sponsors: EU-0208/REMICADEPSO1006. UZ KU Leuven, service of Rheumatology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000699-32, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 286b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Open, randomized and crossed-over study on the bioequivalence between soft capsules of 100 mg of ciclosporine from Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. (Sandimmun Neoral(r)) and from Generis.*: 2013-001542-34. Studiennummer des Sponsors: CFC/289/13. AIBILI - Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-

001542-34, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

287b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Optimising adalimumab treatment in psoriasis with concomitant methotrexate: 2013-004918-18*. Studiennummer des Sponsors: OPTIMAP.

Academic Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004918-18, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

288b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase IIB Dose Response and Safety Study of Topical Formulations of Methotrexate (MQX-5902, MQX-5904 and MQX-5906) in the Treatment of Fingernail Psoriasis: 2006-004346-17*. Studiennummer des Sponsors: 06-003, *Incorporating Amendts 1+2*. Mediquet Therapeutics Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004346-17, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

289b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase IV study to investigate neutrophil downregulation of Thy-1 by Raptiva(r) (Efalizumab) as a potential responder predictor in patients with moderate to severe plaque psoriasis: 2006-004547-35*. Studiennummer des Sponsors: IMP27330.1. Serono GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004547-35, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

290b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase IV, one-day, single blood sampling study to investigate severe thrombocytopenia and autoimmune diseases in psoriasis subjects previously treated with RAPTIVA(r) (efalizumab) in the framework of: 2007-001377-28*. Studiennummer des Sponsors: 27577. Merck Serono International S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001377-28, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

291b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Protocol I1F-MC-RHAZ A Multicenter Study with a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Dosing Period Followed by a Randomized Maintenance Dosing Period and a Long- Term Extensio.: 2011-002970-22*. Studiennummer des Sponsors: I1F-MC-RHAZ(c). Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002970-22, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

292b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Protocol I1F-MC-RHBS A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psor.: 2015-000892-28*. Studiennummer des Sponsors: I1F-MC-RHBS. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000892-28, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

293b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Psoriasis, Folic Acid Supplementation and Plasma Homocysteine Levels: 2004-002306-29*. Studiennummer des Sponsors: RLH 2786. Royal Liverpool and Broadgreen University Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002306-29

002306-29, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 294b. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 ski.: 2010-023901-36.* Studiennummer des Sponsors: UHK-GMD-LOA-04. Faculty of Medicine, Otto-von-Guericke-University, Magdeburg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023901-36, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 295b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomized Open-label Study Comparing 2 Different Strategies For Management of Subjects With Plaque Psoriasis Who Have Responded to Etanercept Treatment: 2008-004439-39.* Studiennummer des Sponsors: 0881X1-4535-WW. Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. A Pfizer Company, Philadelphia, PA-19101, USA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004439-39, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 296b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Dose-Range Finding Study of Subcutaneous SCH 900222 in Subjects with Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis: 2009-017272-24.* Studiennummer des Sponsors: P05495. Schering-Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017272-24, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 297b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Review of Safety and Efficacy With Adalimumab in Patients With Active Ankylosing Spondylitis - An Open-Label Study to Evaluate the Response to Adalimumab in Patients Who Have Failed Standard Therap.: 2005-004826-21.* Studiennummer des Sponsors: M05-760. Abbott GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004826-21, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 298b. EU-Clinical Trials Register 0000. *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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001630-14, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 299b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Secukinumab In patients with moderate to severe active, chronic plaque psoriasis who have failed on TNFa antagoNists: A clinical Trial EvalUating Treatment REsults: 2013-001855-11.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457AGB01. Novartis Pharmaceuticals UK Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001855-11, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 300b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Skin penetration of anti-inflammatory compounds in lesional compared to non-lesional skin of psoriasis patients: 2016-003802-14.*

Studiennummer des Sponsors: *CRC-PSO-SKINPEN-A-27*. Charité - Universitätsmedizin Berlin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003802-14, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A4.

- 301b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Skin Topoproteome under Adalimumab (Humira(r)) Treatment in Patients with Moderate to Severe Psoriasis: 2010-018279-99*.

Studiennummer des Sponsors: *HUM07-066*. Faculty of Medicine, Otto-von-Guericke-University Magdeburg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018279-99, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 302b. EU-Clinical Trials Register 0000. *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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000106-37, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A4.

- 303b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Study of peripheral enthesitis with ultrasonography doppler in spondyloarthropathies treated with infliximab: 2006-001579-40*.

Studiennummer des Sponsors: *P04440*. Schering-Plough France (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001579-40, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 304b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Study to determine the non inferiority of GROUP I ("high need") compared to GROUP II ("low need") concerning the efficacy of infliximab with respect to safety and tolerability in patients suffering.: 2005-001243-28*.

Studiennummer des Sponsors: *P04320*. Essex Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001243-28, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 305b. EU-Clinical Trials Register 0000. *SwiTching from etAnercept to iNfliximab in the treatment of moderate to severe psoriasis; a multi-center, open label trial evaluating the efficacy, tOlerance and safety (TANGO): 2007-000535-26*. Studiennummer des Sponsors: *P05133*. SCHERING-PLOUGH (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000535-26, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 306b. EU-Clinical Trials Register 0000. *The additive effect of short contact tar-derivates to UVB therapy in "en plaque" psoriasis: a prospective single blind unicenter randomized clinical trial: 2009-010863-18*. Studiennummer des Sponsors: *NL26548.101.09*. Amphia ziekenhuis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010863-18, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 307b. EU-Clinical Trials Register 0000. *The effect of adalimumab on immune markers in lesional psoriatic skin: 2008-001952-32*. Studiennummer des Sponsors: *ACA-NETH-07-14*. Radboud University Nijmegen Medical Centre - Department of Dermatology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract_number:2008-001952-32, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 308b. EU-Clinical Trials Register 0000. *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:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000707-34, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A4.

- 309b. EU-Clinical Trials Register 0000. *The use of nicotine patches for the treatment of psoriasis: 2004-002058-69*. Studiennummer des Sponsors: UHL 9609. University Hospitals of Leicester NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002058-69, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 310b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Thiazide diuretics versus calcium channel blockers for the treatment of calcineurin inhibitor-induced hypertension in patients with psoriasis or eczema: a single-center randomized cross-over trial: 2014-000605-12*. Studiennummer des Sponsors: *notapplicable1*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000605-12, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 311b. EU-Clinical Trials Register 0000. *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:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018517-29, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 312b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Uncontrolled, open Phase IIa study to investigate efficacy and safety of efalizumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustular psoriasis (PPP): 2007-003922-70*. Studiennummer des Sponsors: TUD-PPPDD1-021. Technische Universität Dresden (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003922-70, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 313b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Untersuchung des Phänotyps und der Funktion proinflammatorischer dendritischer Zellen während einer Therapie der Psoriasis vulgaris mit einem TNFalpha Antagonisten Investigation of phenotype and f.: 2007-007170-30*. Studiennummer des Sponsors: TUD-Psslan-031. Technical University of Dresden, faculty of medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007170-30, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 314b. EU-Clinical Trials Register 0000. *Untersuchungen zur antipsoriatischen Wirkung der UVB-induzierten Synthese von 1alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 (1alpha, 25(OH)2D3, Calcitriol) in Keratinozyten läsionaler psoriatischer Haut unter Ver.: 2006-003590-27*. Studiennummer des Sponsors: VITAKET. Technical University Dresden, Department of Dermatology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003590-27, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A4.

315b. PharmnetBund 0000. *A 12 day placebo- and reference-controlled, double-blind, single center, randomized, phase II clinical study with an intraindividual comparison, investigating the anti-psoriatic efficacy and the tolerability of LAS41002 lotion in a psoriasis plaque test: 2009-016629-33.* Studiennummer des Sponsors: H521000-0914. Almirall Hermal GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

316b. PharmnetBund 0000. *A 12 week double-blind, randomised, placebo-controlled, modified dose-escalation trial to investigate safety, efficacy, and pharmacokinetics of BIRT 2584XX tablets at doses of 100, 300 and 500 mg administered once daily in patients with moderate to severe psoriasis with a 12 week treatment extension for PASI 50 responders: 2005-005368-10.* Studiennummer des Sponsors: 1206.5. Boehringer Ingelheim GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

317b. PharmnetBund 0000. *A 12-Day Randomized, Blinded, Vehicle and Active Comparator-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of Six Concentrations of Topical E6201 Gel in Subjects with Psoriasis Vulgaris: 2009-014815-11.* Studiennummer des Sponsors: E6201-E044-204. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

318b. PharmnetBund 0000. *A 12-Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of LY2439821 to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis with a Long-Term Extension Period: 2011-004368-31.* Studiennummer des Sponsors: I1F-MC-RHBC. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

319b. PharmnetBund 0000. *A 13 day placebo- and reference-controlled, double-blind, monocentric, randomized, intraindividual comparative clinical phase IIa study, investigating the efficacy and tolerability of valrubicin cream 0.01 %, 0.1 % and 1 % in a panel of 24 patients with Psoriasis in a Psoriasis plaque test: 2007-005035-29.* Studiennummer des Sponsors: VAL-010. Valderm ApS (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

320b. PharmnetBund 0000. *A 2:1 randomized, double-blinded, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of Fumaderm(r) 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: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

321b. PharmnetBund 0000. *A 22 day bland ointment and reference-controlled, investigator-blind, single center, randomized, proof of concept clinical study with an intraindividual comparison investigating the anti-psoriatic efficacy and the tolerability of an ointment containing a retinoid and a steroid in different concentrations in a Psoriasis Plaque Test: 2011-001384-45.* Studiennummer des Sponsors: H553000-1101. Almirall Hermal GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 322b. PharmnetBund 0000. *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 Naïve to Systemic Treatment: 2015-002649-69.* Studiennummer des Sponsors: I1F-EW-RHBZ / 16190 / NCT02634801. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 323b. PharmnetBund 0000. *A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm(r) in adults with moderate to severe plaque psoriasis: 2014-005258-20.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457ADE06. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 324b. PharmnetBund 0000. *A 3 Month, Randomised, Open Label, Parallel Group, Descriptive Study to Explore and Compare Perceptions and Satisfaction for Two Different Delivery Mechanisms for Etanercept (Etanercept Autoinjector and the Etanercept Prefilled Syringe) in Patients with Psoriasis: 2006-006309-96.* Studiennummer des Sponsors: 0881A6-3326. Wyeth Pharmaceuticals France (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 325b. PharmnetBund 0000. *A 48 weeks study of three different dose regimens of BI 655066 administered subcutaneously in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis (randomised, dose-ranging, active-comparator-controlled (ustekinumab), double-blind within dose groups of BI 655066): 2012-004384-48.* Studiennummer des Sponsors: 1311.2. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 326b. PharmnetBund 0000. *A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab and to assess long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis (CLEAR): 2013-003434-32.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2317. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 327b. PharmnetBund 0000. *A 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by palmoplantar pustulosis Psoriasis Area and Severity Index (ppPASI) at 16 weeks of treatment, compared to placebo, and to assess long-term safety, tolerability, and efficacy in subjects with moderate to severe chronic palmoplantar pustular psoriasis - amended with an optional extension treatment period of up to a total of 148 weeks: 2013-003086-34.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457A3301. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 328b. PharmnetBund 0000. *A 52-Week, Phase 3, Randomized, Active Comparator and Placebo-Controlled, Parallel Design Study to Evaluate the Efficacy and Safety/Tolerability of Subcutaneous Tildrakizumab (SCH 900222 / MK-3222), Followed by an Optional Long Term Safety Extension Study, in Subjects With Moderate-to-Severe*

Chronic Plaque Psoriasis (Protocol No. MK-3222-011): 2012-001377-88.

Studiennummer des Sponsors: MK-3222-011. Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 329b. PharmnetBund 0000. *A double blind, randomized, placebo controlled, multicenter, dose finding study of oral AEB071 assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response as a function of dose and treatment duration (primary outcome) in patients with plaque psoriasis: 2007-007160-19.* Studiennummer des Sponsors: CAEB071C2201. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 330b. PharmnetBund 0000. *A Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Active Control Study to Compare the Efficacy and Safety of CHS-0214 Versus Enbrel (r) in Subjects With Chronic Plaque Psoriasis (CHS-0214-04) (RaPsOdy): 2014-000444-14.* Studiennummer des Sponsors: CHS-0214-04. Coherus Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 331b. PharmnetBund 0000. *A Long-Term Efficacy and Safety Study of Infliximab in the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis: 2005-005367-28.* Studiennummer des Sponsors: P04563. Schering-Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 332b. PharmnetBund 0000. *A LONG-TERM, OPEN-LABEL EXTENSION STUDY OF TOFACITINIB(CP-690,550) FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS: 2011-002169-39.* Studiennummer des Sponsors: A3921092. Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 333b. PharmnetBund 0000. *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: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 334b. PharmnetBund 0000. *A multicenter extension trial of subcutaneously administered AIN457 in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis: 2009-017234-51.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2211E1. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 335b. PharmnetBund 0000. *A multicenter open label uncontrolled study of the long term safety and efficacy of calcitriol 3 mcg/g ointment applied twice daily for 26 weeks in pediatric subjects (2 to 16 years and 11 months of age) with mild to moderate plaque psoriasis: 2014-000710-53.* Studiennummer des Sponsors: RD.06.SPR.18131. GALDERMA R&D, L. L.C. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

336b. PharmnetBund 0000. *A multicenter, 48-week, open-label extension study to assess the long-term safety, tolerability, and efficacy of bimekizumab in adult subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis: 2016-002934-57.* Studiennummer des Sponsors: PS0018. UCB Biopharma SPRL (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

337b. PharmnetBund 0000. *A multicenter, double-blind and open label, 4 year extension study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes, assessing long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis treated with either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen: 2012-000985-39.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2304E1. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

338b. PharmnetBund 0000. *A multicenter, double-blind, randomized withdrawal extension study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate long-term efficacy, safety and tolerability up to 4 years in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis completing preceding psoriasis phase III studies with secukinumab: 2012-000533-39.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2302E1. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

339b. PharmnetBund 0000. *A multi-center, double-blinded, randomized, placebo-controlled, phase II study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of a topical application of DLX105 onto lesional skin in patients with mild-to-moderate psoriasis vulgaris: 2013-001885-41.* Studiennummer des Sponsors: DLX105-003-002-001. Delenex Therapeutics, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

340b. PharmnetBund 0000. *A Multi-center, Double-Masked, Parallel Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Voclosporin as Therapy in Subjects with Active Non-Infectious Uveitis Involving the Intermediate and/or Posterior Segments of the Eye: 2010-022128-63.* Studiennummer des Sponsors: LX211-11. Lux Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

341b. PharmnetBund 0000. *A Multicenter, Parallel, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Etanercept 50 mg Once Weekly in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: 2005-005936-29.* Studiennummer des Sponsors: 0881A6-318-EU. Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. Clinical research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

342b. PharmnetBund 0000. *A MULTICENTER, PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, DOSE-RANGING STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS: 2016-001103-23.* Studiennummer des Sponsors: PA0008. UCB Biopharma SPRL (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen

am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 343b. PharmnetBund 0000. *A multicenter, randomized, double blind, parallel group, vehicle controlled, study of the safety and efficacy of calcitriol 3 mcg/g ointment applied twice daily for 8 weeks in pediatric subjects (2 to 12 years of age) with mild to moderate plaque psoriasis: 2014-001744-38.* Studiennummer des Sponsors: RD.06.SPR.18132. GALDERMA R&D, L. L.C. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 344b. PharmnetBund 0000. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab Dosing Regimens in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: 2015-000190-12.* Studiennummer des Sponsors: I1F-MC-RHBP. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 345b. PharmnetBund 0000. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of LY2439821 to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: 2011-004350-26.* Studiennummer des Sponsors: I1F-MC-RHBA. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 346b. PharmnetBund 0000. *A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Effect of Golimumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Axial Spondyloarthritis (Phase 3b, Protocol No. P07642, also known as MK-8259-006-00): 2011-000311-34.* Studiennummer des Sponsors: P07642. Schering-Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 347b. PharmnetBund 0000. *A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, a Fully Human Anti-TNFalpha Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis: 2004-003298-10.* Studiennummer des Sponsors: C0524T08. Centocor, B. V. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 348b. PharmnetBund 0000. *A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, an Anti-TNFalpha Monoclonal Antibody, Administered Intravenously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis: 2014-000242-30.* Studiennummer des Sponsors: CNT0148PSA3001. Janssen Biologics, B. V. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 349b. PharmnetBund 0000. *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 52-weeks study to demonstrate the efficacy, safety and tolerability of subcutaneous secukinumAb injections with 2 mL pre-filled syringes (300 mg) in adult subjects with moderate to severe plaque psoriasis - ALLURE: 2015-005170-38.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2323. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

350b. PharmnetBund 0000. *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, intraindividual-comparison phase IIa trial to evaluate the efficacy and safety of 2% AVT-02 UE ointment in an every other day treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris: 2008-002765-31.* Studiennummer des Sponsors: 066-007/08 (AVT-02/2/PSO/03). Avontec GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

351b. PharmnetBund 0000. *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, intraindividual-comparison phase IIa trial to evaluate the efficacy and safety of 2% AVT-02 UE ointment in the treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris: 2007-000462-21.* Studiennummer des Sponsors: 266-02/06 (AVT-02/2/PSO/02). Avontec GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

352b. PharmnetBund 0000. *A Multicenter, Randomized, Subject-Blind, Investigator-Blind Study to Evaluate the Time Course of Pharmacodynamic Response, Safety and Pharmacokinetics of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis: 2016-002368-15.* Studiennummer des Sponsors: PS0016. UCB Biopharma SPRL (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

353b. PharmnetBund 0000. *A Multi-center, Randomized, Vehicle-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Adalimumab in Combination with Topical Treatment (Calcipotriol/Betamethasone) in Subjects with Moderate to Severe Psoriasis and Insufficient Response to Classic Systemic Treatment (BELIEVE): 2007-003073-97.* Studiennummer des Sponsors: M10-060. Abbott GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

354b. PharmnetBund 0000. *A Multi-Centre Open-Label Continuation Study in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis Subjects who Completed a Preceding Psoriasis Clinical Study with Adalimumab: 2005-000095-41.* Studiennummer des Sponsors: M03-658. Abbott GmbH & Co,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

355b. PharmnetBund 0000. *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 cyclosporin, methotrexate and PUVA: 2004-001236-23.* Studiennummer des Sponsors: IMP 25300. Serono International S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

356b. PharmnetBund 0000. *a multicentre, open, uncontrolled phase IIIb study to evaluate the efficacy and safety of Etanercept 0,8 mg/kg body weight (bw) given once weekly to patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis (JIA) for 12 weeks: 2007-000255-34.* Studiennummer des Sponsors: IOP 102234. Asklepios-Klinik Sankt Augustin (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

357b. PharmnetBund 0000. *A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of a PLIVA Ointment (Calcipotriol + Betamethasone 50*

µg/g + 0.5 mg/g ointment) versus Vehicle and Dovobet(r) in the Treatment of Mild to Severe Plaque-Type Psoriasis: 2010-023482-21. Studiennummer des Sponsors: 01/10/CPT/TP3. PLIVA HRVATSKA d.o.o. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

358b. PharmnetBund 0000. *A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to evaluate the safety and efficacy of GSK2586184 in patients with chronic plaque psoriasis: 2012-002917-20. Studiennummer des Sponsors: JAK116679. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A2.

359b. PharmnetBund 0000. *A Multicentre, Randomised, Double-Dummy, Double-Blind Study Evaluating Two Doses of Adalimumab versus Methotrexate (MTX) in Paediatric Subjects with Chronic Plaque Psoriasis (Ps): 2009-013072-52. Studiennummer des Sponsors: M04-717. AbbVie Deutschland GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A1.

360b. PharmnetBund 0000. *A Multi-Centre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding and Proof of Concept Study, to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Namilumab/MT203 at 4 Different Subcutaneous Doses in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - NEPTUNE: 2013-002806-30. Studiennummer des Sponsors: M1-1188_203. Takeda Development Centre Europe Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A2.

361b. PharmnetBund 0000. *A Phase 2 Multicenter, Randomized, Placebo- and Active-Comparator-Controlled, Dose-Ranging Trial to Evaluate CNTO 1959 for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis (X-PLORE): 2011-001066-17. Studiennummer des Sponsors: CNTO1959PSO2001. Janssen-Cilag International, N. V. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A2.

362b. PharmnetBund 0000. *A Phase 2 Study to Investigate the Safety, Tolerability and Efficacy of ABT-122 in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate: 2014-003558-15. Studiennummer des Sponsors: M14-197. AbbVie Deutschland GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A1.

363b. PharmnetBund 0000. *A Phase 2, Multicenter, Open-Label Extension (OLE) Study with ABT-122 in Active Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed a Preceding Study M14-197 Phase 2 Randomized Controlled Trial (RCT): 2014-005527-27. Studiennummer des Sponsors: M14-198. AbbVie Deutschland GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A1.

364b. PharmnetBund 0000. *A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis: 2014-003697-17. Studiennummer des Sponsors: CNTO1959PSA2001. Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter:*

WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 365b. PharmnetBund 0000. *A Phase 2a, Proof of Concept Trial, testing twice daily application of LEO 124249 ointment 30mg/g in the treatment of mild to moderate inverse psoriasis: 2015-002098-40*. Studiennummer des Sponsors: LP0133-1182. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 366b. PharmnetBund 0000. *A PHASE 2B, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, VEHICLE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY, SAFETY, LOCAL TOLERABILITY AND PHARMACOKINETICS OF 2 DOSE STRENGTHS AND 2 REGIMENS OF TOFACITINIB OINTMENT IN SUBJECTS WITH CHRONIC PLAQUE PSORIASIS: 2012-005645-20*. Studiennummer des Sponsors: A3921082. Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, New York, 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 367b. PharmnetBund 0000. *A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL 12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis: 2009-012264-14*. Studiennummer des Sponsors: CNT01275PSA3001. Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 368b. PharmnetBund 0000. *A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Adolescent Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis: 2009-014368-20*. Studiennummer des Sponsors: CNT01275PSO3006. Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 369b. PharmnetBund 0000. *A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated with Biologic Anti-TNFalpha Agent(s): 2009-012265-60*. Studiennummer des Sponsors: CNT01275PSA3002. Janssen Biologics B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 370b. PharmnetBund 0000. *A Phase 3 Open-label Study to Assess the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Ustekinumab in the Treatment of Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis in Pediatric Subjects greater than 6 to less than 12 Years of Age: 2016-000121-40*. Studiennummer des Sponsors: CNT01275PSO3013. Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 371b. PharmnetBund 0000. *A Phase 3 Randomized Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Abatacept Subcutaneous Injection in Adults with Active Psoriatic Arthritis Revised Protocol 03; incorporates protocol amendment 09 Protocol amendment 04, country-specific dated 27-Aug-2013: 2012-002798-80*. Studiennummer des Sponsors: IM101-332. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.).

Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 372b. PharmnetBund 0000. *A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multicenter Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Immunogenicity of an Adalimumab Biosimilar (M923) and Humira(r) in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis: 2015-001751-76.* Studiennummer des Sponsors: 911401. Baxalta Innovations GmbH (Hrsg.).

Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 373b. PharmnetBund 0000. *A phase 3 study comparing an ointment containing calcipotriol 25 mcg/g plus hydrocortisone 10 mg/g (LEO 80190 ointment) with hydrocortisone 10 mg/g ointment, both applied once daily in the treatment of psoriasis vulgaris on the face and intertriginous areas Calcipotriol Plus Hydrocortisone in Paediatric Patients (Aged 6 to 17 Years) with Psoriasis Vulgaris on the Face and on the Intertriginous Areas: 2009-010963-18.* Studiennummer des Sponsors: LEO80190-O25. LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 374b. PharmnetBund 0000. *A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Effect of Withdrawal and Retreatment With Brodalumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-1: 2012-000651-13.* Studiennummer des Sponsors: 20120102. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 375b. PharmnetBund 0000. *A PHASE 3, MULTI SITE, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 AND 1 SUBCUTANEOUS DOSE OF ETANERCEPT IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS: 2010-020004-30.* Studiennummer des Sponsors: A3921080. Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 376b. PharmnetBund 0000. *A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Arm, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Adalimumab for Treatment of Nail Psoriasis in Subjects with Chronic Plaque Psoriasis: 2013-003275-36.* Studiennummer des Sponsors: M13-674. AbbVie Deutschland GmbH & Co., K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 377b. PharmnetBund 0000. *A Phase 3, Multi-center, Open-label Continuation Study in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis Subjects who Completed a Preceding Psoriasis Study With ABT-874: 2007-005955-40.* Studiennummer des Sponsors: M10-016. Abbott GmbH & Co. K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 378b. PharmnetBund 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized Study Comparing CNTO 1275 and Etanercept for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: 2006-003444-30.* Studiennummer des Sponsors: C0743T12. Centocor B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 379b. PharmnetBund 0000. *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: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 380b. PharmnetBund 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Evaluating the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis*: 2016-002995-29. Studiennummer des Sponsors: CNTO1959PSO3009. Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 381b. PharmnetBund 0000. *A Phase 3, Multicenter, randomized, double-blind study evaluating the efficacy and safety of ABP 501 compared with Adalimumab in subjects with moderate to severe plaque psoriasis*: 2013-000537-12. Studiennummer des Sponsors: 20120263. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 382b. PharmnetBund 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis and an Inadequate Response to Ustekinumab*: 2014-000721-20. Studiennummer des Sponsors: CNTO1959PSO3003. Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 383b. PharmnetBund 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group Study Followed by a Dose-blind Period and Open Label Follow-up to Evaluate the Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis*: 2014-003513-28. Studiennummer des Sponsors: PS0005. UCB Biopharma, SPRL (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 384b. PharmnetBund 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo- And Active-Controlled Study Followed By A Placebo-Controlled Maintenance Period And Open-Label Follow-Up To Evaluate The Efficacy And Safety Of Certolizumab Pegol In Subjects With Moderate To Severe Chronic Plaque Psoriasis*: 2014-003492-36. Studiennummer des Sponsors: PS0003. UCB Biopharma, SPRL (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 385b. PharmnetBund 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis with Randomized Withdrawal and Retreatment*: 2014-000720-18. Studiennummer des Sponsors: CNTO1959PSO3002. Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 386b. PharmnetBund 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab*

for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis: 2014-000719-15. Studiennummer des Sponsors: CNTO1959PSO3001. Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

387b. PharmnetBund 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 1275 in the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis: 2005-003530-17.*

Studiennummer des Sponsors: C0743T09. Janssen Biologics B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

388b. PharmnetBund 0000. *A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of Apremilast (CC-10004) in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: 2010-019992-30. Studiennummer des Sponsors: CC-10004-PSOR-009. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A2.

389b. PharmnetBund 0000. *A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis: 2010-018386-32. Studiennummer des Sponsors: CC-10004-PSA-003. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A1.

390b. PharmnetBund 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Efficacy and Safety Study of Two Doses of Apremilast (CC-10004) in Subjects with Active Psoriatic Arthritis: 2010-018385-23. Studiennummer des Sponsors: CC-10004-PSA-002. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A1.

391b. PharmnetBund 0000. *A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis and a qualifying psoriasis lesion: 2010-019941-24. Studiennummer des Sponsors: CC-10004-PSA-004. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A1.

392b. PharmnetBund 0000. *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: 2004-004602-25. Studiennummer des Sponsors: M04-716. Abbott GmbH & Co., K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A4, A5.

393b. PharmnetBund 0000. *A PHASE 3, MULTI-SITE, OPEN-LABEL STUDY OF THE LONG TERM SAFETY AND TOLERABILITY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS: 2010-020002-15. Studiennummer des Sponsors: A3921061. Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A2.

- 394b. PharmnetBund 0000. *A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS: 2010-019988-10*. Studiennummer des Sponsors: A3921078. Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, New York, 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 395b. PharmnetBund 0000. *A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS: 2010-020003-73*. Studiennummer des Sponsors: A3921079. Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, New York, 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 396b. PharmnetBund 0000. *A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB (CP-690,550) IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS AND AN INADEQUATE RESPONSE TO AT LEAST ONE TNF INHIBITOR. Paediatric investigation plan numbers - (P/144/2010), (P/162/2011) and (P/0064/2012): 2013-001368-46*. Studiennummer des Sponsors: A3921125. Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 397b. PharmnetBund 0000. *A phase 3b, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Double-Dummy, Study of the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004), Etanercept, and Placebo, In Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: 2012-000859-14*. Studiennummer des Sponsors: CC-10004-PSOR-010. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 398b. PharmnetBund 0000. *A Phase 4 open-label randomized controlled study COmparing the effectiveness of adalimumab iNTROduction and methotrexate dose esCaLation in subjects with Psoriatic Arthritis (CONTROL): 2016-000191-21*. Studiennummer des Sponsors: M14-496. AbbVie Deutschland GmbH & Co., K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 399b. PharmnetBund 0000. *A Phase II Proof-of-Concept, Randomized, Double-blind, Vehicle-controlled Study, Including an Open-label Comparison to an Active Control, To Assess the Efficacy and Safety/Tolerability of Topical Riluzole in Patients with Stable Plaque-type Psoriasis: 2007-007037-39*. Studiennummer des Sponsors: BF-37-CT-002. Biofrontera Bioscience GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 400b. PharmnetBund 0000. *A phase II trial to evaluate the anti-psoriatic efficacy and tolerability of tazarotene in a gel formulation in patients with mild to moderate nail psoriasis - parallel group comparison: 2013-004519-28*. Studiennummer des Sponsors: H573000-1307. Almirall Hermal GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-

BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

401b. PharmnetBund 0000. *A phase II, single-center, randomized, controlled, observer-blind study to determine the non-inferiority of a topical mometasone formulation vs a marketed comparator by evaluation of the anti-psoriatic efficacy in a psoriasis plaque test: 2008-002141-24.* Studiennummer des Sponsors: H 527000 - 0805. Almirall Hermal GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

402b. PharmnetBund 0000. *A phase II, single-center, randomized, observer-blind, vehicle-controlled trial to determine clinical equivalence of MomeGalen Cream (mometasone furoate 0.1 %) to Ecural(r) Fettcreme (reference drug) and superiority to the active ingredient-free vehicle by evaluation of the anti-psoriatic efficacy in a psoriasis plaque test: 2011-003807-39.* Studiennummer des Sponsors: 310603BS. GALENpharma (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

403b. PharmnetBund 0000. *A phase IIa, 28-day treatment, multi-center, randomized, comparator-controlled, observer-blind trial with intra-individual left/right comparison to investigate the anti-psoriatic efficacy and the safety of an LAS41004 formulation in comparison to an active reference in patients with mild to moderate plaque psoriasis: 2013-003757-22.* Studiennummer des Sponsors: H553000-1309. Almirall Hermal GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

404b. PharmnetBund 0000. *A phase IIa, multi-center, randomized, double-blind, vehicle-controlled study to determine antipsoriatic efficacy and safety of topical CEP-701 (lestaurtinib) cream formulations in patients with psoriasis vulgaris: 2008-002317-40.* Studiennummer des Sponsors: 280210BS. Perrigo Israel Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

405b. PharmnetBund 0000. *A phase IIa, single-center, randomized, observer-blind, placebo- and reference-controlled proof of concept study with intraindividual comparison of treatments to investigate the safety and antipsoriatic efficacy of topical valrubicin formulations in a psoriasis plaque test: 2009-017692-18.* Studiennummer des Sponsors: 290408BS. Valderm ApS (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

406b. PharmnetBund 0000. *A Phase IIB, Multi-Dose, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Abatacept Versus Placebo in the Treatment of Psoriatic Arthritis. Revised Protocol 01 incorporating Protocol Amendment 03 (v2.0, dated 16-Oct-2008). And Pharmacogenetics Blood sample Amendment - Site Specific: 2007-004241-15.* Studiennummer des Sponsors: IM101-158. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

407b. PharmnetBund 0000. *A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term efficacy, safety and tolerability up to 5 years in patients with Active Psoriatic Arthritis: 2012-004439-22.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457F2312. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter:

WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 408b. PharmnetBund 0000. *A Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab (150 mg and 300 mg) in prefilled syringe to demonstrate efficacy (including inhibition of structural damage), safety, and tolerability up to 2 years in subjects with active psoriatic arthritis (FUTURE 5): 2015-000050-38.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457F2342. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 409b. PharmnetBund 0000. *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab (150 mg) in pre-filled syringe, with or without loading regimen, to demonstrate efficacy, safety and tolerability up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis (FUTURE 4): 2014-003849-10.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457F2336. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 410b. PharmnetBund 0000. *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: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 411b. PharmnetBund 0000. *A Phase IV multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, trial to evaluate the safety and efficacy of Raptiva (r) in the treatment of subjects with moderate to severe plaque psoriasis involving hands and/or feet, with or without pustules: 2007-004227-37.* Studiennummer des Sponsors: 27808. Merck Serono S.A. - Geneva (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 412b. PharmnetBund 0000. *A randomised, double blind, double dummy, active comparator and placebo controlled confirmative non-inferiority trial of FP187 compared to Fumaderm in moderate to severe plaque psoriasis: 2012-005685-35.* Studiennummer des Sponsors: FP187-301. Forward Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A4.

- 413b. PharmnetBund 0000. *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: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A4.

- 414b. PharmnetBund 0000. *A randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, doseranging study of BI 655066/ABBV-066/risankizumab in patients with active psoriatic arthritis: 2015-003625-34.* Studiennummer des Sponsors: 1311.5. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co., K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 415b. PharmnetBund 0000. *A Randomised, Double-Blind, Two-Period Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Etanercept on Skin and Joint Disease in Psoriasis Subjects with Psoriatic Arthritis: 2005-001533-15*. Studiennummer des Sponsors: 0881A5-401-WW. Global Medical Affairs, Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 416b. PharmnetBund 0000. *A randomized (1:1), double-blind, parallel, placebo-controlled exploratory pilot study to evaluate the safety, pharmacokinetics and efficacy of systemic (po) application of MP1032 in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: 2015-005159-28*. Studiennummer des Sponsors: MP1032-CT02. MetrioPharm, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 417b. PharmnetBund 0000. *A Randomized, Double-Blind Trial Assessing the Efficacy and Safety of Etanercept 50 mg Twice Weekly and Etanercept 50 mg Once Weekly for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis: 2007-001724-12*. Studiennummer des Sponsors: 0881A6-4425. Wyeth Pharmaceuticals France (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 418b. PharmnetBund 0000. *A Randomized, Double-Blind, 12-Week, Dose-Ranging Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral VB-201 in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: 2009-013037-19*. Studiennummer des Sponsors: VB-201-006-A. Vascular Biogenics Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 419b. PharmnetBund 0000. *A randomized, double-blind, confirmatory trial to evaluate the efficacy, safety and immunogenicity of MSB11022 compared with European Union-Approved Humira(r) in subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis: 2015-003287-37*. Studiennummer des Sponsors: EMR200588-002. Merck KGaA (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 420b. PharmnetBund 0000. *A Randomized, Double-Blind, Dose-Ranging, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral VB-201 in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: 2012-002763-10*. Studiennummer des Sponsors: VB-201-079. Vascular Biogenics Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 421b. PharmnetBund 0000. *A randomized, double-blind, double dummy, multicenter study to assess the safety, tolerability and long-term efficacy of intravenous (10 mg/kg) and subcutaneous (300 mg) secukinumab in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis who are partial responders to secukinumab: 2011-002510-36*. Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2307. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 422b. PharmnetBund 0000. *A randomized, double-blind, double-dummy, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, compared to placebo and etanercept, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis: 2010-022228-66*. Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2303. Novartis

Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 423b. PharmnetBund 0000. *A randomized, double-blind, multicenter study of subcutaneous secukinumab, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response and maintenance of response in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis on either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen: 2011-000767-27.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2304. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 424b. PharmnetBund 0000. *A randomized, double-blind, multicenter study to assess the efficacy and safety of 16 weeks secukinumab dosage interval shortening (2-weekly 300 mg s.c.) in comparison to continued standard treatment (4-weekly 300 mg s.c.) in patients with moderate-severe plaque type psoriasis who achieved less than clear or almost clear skin (PASI response ≥ 75 to PASI: 2014-001974-32.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457ADE04. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 425b. PharmnetBund 0000. *A randomized, double-blind, multicenter study to demonstrate equivalent efficacy and to compare safety and immunogenicity of a biosimilar etanercept (GP2015) and Enbrel(r) in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis: 2012-002011-26.* Studiennummer des Sponsors: GP15-302. Hexal, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 426b. PharmnetBund 0000. *A randomized, double-blind, placebo- and active controlled multicenter trial to demonstrate efficacy of subcutaneous secukinumab compared to placebo and etanercept (in a single blinded arm) after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, and long-term efficacy in subjects from 6 to less than 18 years of age with severe chronic plaque psoriasis: 2014-005663-32.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2310. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 427b. PharmnetBund 0000. *A Randomized, Double-blind, Placebo and Active Treatment-Controlled Study in Psoriatic Patients to Assess the Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of a Cream Formulation Containing 3% of P32/98: 2006-005344-83.* Studiennummer des Sponsors: PBD-0313. Probiodrug, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 428b. PharmnetBund 0000. *A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter regimen finding study of subcutaneously administered AIN457, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis: 2008-007525-39.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2211. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 429b. PharmnetBund 0000. *A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in autoinjectors to demonstrate efficacy after twelve*

weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, usability and long-term efficacy in subjects with chronic plaque-type psoriasis: 2012-002609-22. Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2309. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 430b. PharmnetBund 0000. *A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, usability and long-term efficacy in subjects with chronic plaque-type psoriasis: 2011-006057-28. Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2308. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A2.

- 431b. PharmnetBund 0000. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brodalumab in Subjects with Psoriatic Arthritis: AMVISION-2: 2013-003553-16. Studiennummer des Sponsors: 20110144. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A1.

- 432b. PharmnetBund 0000. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis: 2011-000276-34. Studiennummer des Sponsors: CAIN457F2306. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A1.

- 433b. PharmnetBund 0000. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, exploratory evaluation of surrogate markers of cardiovascular risk in patients with active chronic plaque-type psoriasis treated for 52 weeks with subcutaneous (s.c.) secukinumab (300 mg and 150 mg): 2013-002266-40. Studiennummer des Sponsors: CAIN457ADE02. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A2.

- 434b. PharmnetBund 0000. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, study to demonstrate the efficacy at 16 weeks of secukinumab 150 and 300 mg s.c. and to assess safety, tolerability and longterm efficacy up to 132 weeks in subjects with moderate to severe nail psoriasis: 2012-005413-40. Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2313. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A1, A2.

- 435b. PharmnetBund 0000. *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, VEHICLE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP TRIAL TO ASSESS THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF P-3073 FOR TOPICAL TREATMENT OF NAIL PSORIASIS: 2015-002365-34. Studiennummer des Sponsors: PM1434. Polichem S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A1.

- 436b. PharmnetBund 0000. *A randomized, multi-centre, observer-blind, controlled exploratory study to assess efficacy and safety of new topical formulations (MC2-01) in patients with plaque psoriasis: 2013-005003-14. Studiennummer des Sponsors: Pro_MC2-01_13_Biotek. Drug Delivery Solutions ApS (Hrsg.). Verfügbar unter:*

WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 437b. PharmnetBund 0000. *A Randomized, Single-Center, Observer-Blind, Vehicle- and ActiveComparator-Controlled Phase 1b Study to Assess the Effect and Local Safety and Tolerability Of Roflumilast and BYK321084 - Phosphodiesterase Type 4 Inhibitors (PDE4i) Dermal Formulations in Patients with Chronic Plaque Psoriasis using a Psoriasis Plaque Test: 2012-002998-62.* Studiennummer des Sponsors: ROF-PSOR_104. Takeda Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 438b. PharmnetBund 0000. *A single center, phase I, partially blinded, placebo-controlled, first-in-man study to evaluate the safety, tolerability and Proof of Mechanism (PoM) of a single administration of BFH772 in healthy volunteers, and Proof of Concept (PoC) study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacodynamics of multiple topical administrations of BFH772 in patients with psoriasis: 2008-002795-96.* Studiennummer des Sponsors: CBFH772A2201. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 439b. PharmnetBund 0000. *A single-center randomized, active-controlled, observer-blinded, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of a topical dimeticone formulation (Loion(r)) compared to 10% salicylic acid in octyldodecanol with 15% Macrogol-4-laurylether in the removal of psoriatic plaques in patients with chronic psoriasis capitis (scalp psoriasis): 2012-005288-29.* Studiennummer des Sponsors: P1204LT. G. Pohl-Boskamp GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 440b. PharmnetBund 0000. *A single-center, randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess the activity of CRx-191 in reducing the psoriatic infiltrate band thickness in plaque psoriasis: 2006-005848-87.* Studiennummer des Sponsors: 250708BS (CRx-191-001). CombinatoRx, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2, A5.

- 441b. PharmnetBund 0000. *A Study of Dose Optimization of Infliximab in the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: 2008-000454-12.* Studiennummer des Sponsors: P05315. Schering Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 442b. PharmnetBund 0000. *A two-part trial to evaluate the safety, tolerability, clinical effect and systemic exposure potential of topically applied GSK2981278 ointment in subjects with plaque psoriasis: 2016-002671-10.* Studiennummer des Sponsors: 203820. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 443b. PharmnetBund 0000. *A vehicle-controlled, investigator-blinded intraindividual comparison to evaluate the safety, tolerability and efficacy of Momegalen rich cream and ointment in patients with hand and foot eczema and mild to moderate psoriasis: 2008-006148-20.* Studiennummer des Sponsors: 071-005. GALENpharma GmbH (Hrsg.).

Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 444b. PharmnetBund 0000. *AIO KRK-0114 / FIRE-4 Avelumab: Randomised study of the efficacy of cetuximab rechallenge in patients with RAS wild-type mCRC responding to an induction treatment in first-line with FOLFIRI plus cetuximab followed by a maintenance concept with either avelumab or 5-FU plus bevacizumab or continuation of FOLFIRI plus cetuximab: 2014-003787-21.* Studiennummer des Sponsors: FIRE-4. Klinikum der Ludwig-Maximilians-Univ. Münch, Klinikum Großhadern (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 445b. PharmnetBund 0000. *An exploratory study evaluating the efficacy of cromoglicate cream compared to cream vehicle in the treatment of itch in psoriasis: 2012-000253-30.* Studiennummer des Sponsors: LP0075-34. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 446b. PharmnetBund 0000. *AN EXPLORATORY TRIAL TO ASSESS NATURALISTIC SAFETY AND EFFICACY OUTCOMES IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE PLAQUE PSORIASIS TRANSITIONED TO USTEKINUMAB FROM PREVIOUS METHOTREXATE THERAPY (TRANSIT): 2008-008171-34.* Studiennummer des Sponsors: CNT01275PSO4004 CR016639. Janssen-Cilag EMEA Medical Affairs (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 447b. PharmnetBund 0000. *An international prospective, double-blind, placebo-controlled phase III RCT in which patients with moderate to severe psoriasis vulgaris are treated with s.c. methotrexate using an optimized treatment schedule: 2012-002716-10.* Studiennummer des Sponsors: 165-001. Prof. Dr. Kristian Reich (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 448b. PharmnetBund 0000. *An Investigator-blind, Controlled Exploratory Study to Assess the Efficacy and Safety of Different Concentrations of Active Ingredients in the project Formulations of LAS 41004 Compared to a Bland Ointment and to Active Control in a Psoriasis- Plaque- Test: 2011-000186-13.* Studiennummer des Sponsors: H553000-1006. Almirall Hermal GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 449b. PharmnetBund 0000. *An Investigator-blind, Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of different formulations of LAS 41004 Compared to Placebo and to Active Control in a Psoriasis-Plaque-Test: 2010-022281-27.* Studiennummer des Sponsors: H553000-1005. Almirall Hermal GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 450b. PharmnetBund 0000. *An Investigator-blind, Controlled Study to Assess the Efficacy of Five Distinct Combinations of LAS 41004 in Different Concentrations Compared to Placebo and to Two Active Controls in a Psoriasis-Plaque-Test: 2010-018355-10.* Studiennummer des Sponsors: H553000-1001. Almirall Hermal GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

451b. PharmnetBund 0000. *An open label extension trial assessing the safety and efficacy of BI 655066 administered subcutaneously in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: 2014-001687-36.* Studiennummer des Sponsors: 1311.13. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

452b. PharmnetBund 0000. *An Open-Label Safety Extension Study (OLSES) Evaluating the Long term Safety and Durability of Response of CHS 0214 (CHS 0214-05): 2015-000665-30.* Studiennummer des Sponsors: CHS-0214-05. Coherus BioSciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

453b. PharmnetBund 0000. *An open-label, prospective, non-randomized, multicenter study to evaluate clear skin effect on health related quality of life outcomes at 16 and 52 weeks in patients with moderate to severe plaque psoriasis treated with secukinumab 300 mg s.c. with or without previous exposure to systemic therapy: 2015-003701-42.* Studiennummer des Sponsors: CAIN457A3401. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

454b. PharmnetBund 0000. *An Open-Label, Randomized Efficacy and Safety Study of Infliximab Versus Methotrexate in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis: 2005-000085-39.* Studiennummer des Sponsors: P04271. Schering-Plough Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

455b. PharmnetBund 0000. *BI 655066 (risankizumab) versus adalimumab in a randomized, double blind, parallel group trial in moderate to severe plaque psoriasis to assess safety and efficacy after 16 weeks of treatment and after inadequate adalimumab treatment response (IMMvent): 2015-003623-65.* Studiennummer des Sponsors: 1311.3. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

456b. PharmnetBund 0000. *BI 655066 (risankizumab) versus placebo In a Multicenter randomized double-blind study in patients with Moderate to severe chronic plaque psoriasis evaluating the efficacy and safety with randomized withdrawal and re-treatment (IMMhance): 2014-005102-38.* Studiennummer des Sponsors: 1311.4. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

457b. PharmnetBund 0000. *BI 655066 (risankizumab) versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trial for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis (UltIMMa-1): 2014-005117-23.* Studiennummer des Sponsors: 1311.3. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

458b. PharmnetBund 0000. *BI 655066 (risankizumab) versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trial for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis-2 (UltIMMa-2): 2015-003622-13.* Studiennummer des Sponsors: 1311.28. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar

unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 459b. PharmnetBund 0000. *BOSTRIP(Investigator Initiated Trial)(Biomarkers of systemic treatment response in Psoriasis)Differential analysis of metabolomic profiles in patients with chronic plaque psoriasis undergoing systemic treatment: 2011-000815-15.*

Studiennummer des Sponsors: BOS-1168-WEI-0080-I. Medizinische Fakultät der technischen Universität Muenchen (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 460b. PharmnetBund 0000. *Calcipotriol Plus Hydrocortisone in Psoriasis Vulgarison the Face and on the Intertriginous Areas. A phase 3 study comparing an ointment containing calcipotriol 25 mcg/g plus hydrocortisone 10 mg/g (LEO 80190 ointment) with calcipotriol 25 mcg/g in the ointment vehicle, hydrocortisone 10 mg/g in the ointment vehicle and the ointment vehicle alone, all applied once daily in the treatment of psoriasis vulgaris on the face and on the intertriginous areas, followed by a 52-week safety study in patients with psoriasis vulgaris on the face and on the intertriginous areas: 2007-004782-18.* Studiennummer des Sponsors: LEO 80190-O21. LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am:

06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 461b. PharmnetBund 0000. *Determination of antipsoriatic efficacy of topical formulations in a psoriasis plaque test: 2006-001186-42.* Studiennummer des Sponsors: 260114BS, ASF 1075-203. Astion Danmark A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 462b. PharmnetBund 0000. *Doppelblinde, randomisierte klinische Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Betamethason 0,05%_Salicylsäure 2% Lösung vs. Diprosalic Lösung vs. Grundlage bei Patienten mit Psoriasis der KopfhautDouble blind, randomized, clinical study to compare the efficacy and safety ofbetamethasone 0,05%_salicyclic acid 2% vs. Diprosalic solution vs. vehicle for the treatment of psoriasis capitis: 2010-024033-24.* Studiennummer des Sponsors: 11-01/BSal-L. Dermapharm, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1, A2.

- 463b. PharmnetBund 0000. *Double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of IDEA-070 (ketoprofen in Transfersome(r)) in different dermatological diseases: 2004-002398-22.* Studiennummer des Sponsors: CL-070-II-01. IDEA, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 464b. PharmnetBund 0000. *Double-blind, randomised clinical study comparing efficacy and safety of Calcipotriol 50 µg/g_Betamethasone 0.5 mg/g Gel (Test) vs. Daivobet(R) Gel (Reference) vs. Vehicle in patients with scalp psoriasis: 2016-001106-42.* Studiennummer des Sponsors: 16-01/CalciBet-Gel. Dermapharm, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 465b. PharmnetBund 0000. *Effect of anti-TNF-alpha therapy on endothelial progenitor cells and endothelial dysfunction in patients with psoriasis without risk factors for atherosclerosis: 2009-011397-14.* Studiennummer des Sponsors: TUD-EPPSOR-039.

Technical University of Dresden (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1, A2.

- 466b. PharmnetBund 0000. *Effect of Calcipotriol plus Betamethasone Dipropionate Gel on the HPA Axis and Calcium Metabolism in Adolescent Subjects (Aged 12 to 16 Years, 11 months) with Scalp and Body Psoriasis: 2013-001538-16*. Studiennummer des Sponsors: LP0076-1017. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 467b. PharmnetBund 0000. *Effect of Calcipotriol Plus Hydrocortisone Ointment on the HPA Axis and Calcium Metabolism in Patients with Psoriasis Vulgaris on the Face and on the Intertriginous Areas: 2007-005501-22*. Studiennummer des Sponsors: LEO 80190-O23. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 468b. PharmnetBund 0000. *Efficacy of oral alitretinoin treatment in patients with palmo-plantar pustulosis (PPP) inadequately responding to standard topical treatment: 2010-022843-39*. Studiennummer des Sponsors: ATN117221. GlaxoSmithKline R&D Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 469b. PharmnetBund 0000. *Efficacy, Safety, and Immunogenicity of BI 695501 versus Humira(r) in Patients with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Arm, Multiple-Dose, Active Comparator Trial: 2016-000613-79*. Studiennummer des Sponsors: 1297.12. Boehringer Ingelheim International GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 470b. PharmnetBund 0000. *Evaluation of inflammatory and structural joint damage in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with secukinumab: A phase 2, single arm, single centre mode of action study (Psoriasis-Arthritis & Bone Program): 2014-004798-17*. Studiennummer des Sponsors: CAIN457F2301T. Universitätsklinikum Erlangen (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1,A2.

- 471b. PharmnetBund 0000. *Evaluation of safety and efficacy of Curatoderm(r) Emulsion in the treatment of patients with mild to moderate plaque psoriasis: 2006-001126-90*. Studiennummer des Sponsors: H 1000 2925-06/08. Hermal Kurt Herrmann GmbH & Co. OHG (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 472b. PharmnetBund 0000. *Exploratory Evaluation of Biomarkers associated with Treatment Response to Cosentyx (Secukinumab) in Psoriasis Patients: 2015-002588-40*. Studiennummer des Sponsors: CAIN457ADE02T. University Hospital Schleswig-Holstein (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 473b. PharmnetBund 0000. *Exploratory study on the kinetics of psoriasis symptoms, pruritus intensity and lesional biomarkers in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis treated with subcutaneous secukinumab (300 mg) during a 16 week open-label run-in phase followed by a 16 week randomized, double-blind, placebo-controlled*

withdrawal phase: 2014-002212-16. Studiennummer des Sponsors: CAIN457ADE03. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 474b. PharmnetBund 0000. *Follow-up of study C87040 : Multicenter, single blind study to describe the efficacy and safety of re-treatment with CDP870 (certolizumab pegol) subcutaneous at 2 different dose regimens (400 mg initial dose at week 0 with 200 mg every 2 weeks thereafter and 400 mg every 2 weeks) or placebo for 12 weeks, in subjects suffering from moderate-to-severe chronic plaque psoriasis, having responded to treatment in study C87040 and having subsequently relapsed: 2005-005525-63. Studiennummer des Sponsors: C87044. UCB Pharma S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A2.

- 475b. PharmnetBund 0000. *Inflammatory Topoproteome of Psoriasis under Etanercept Treatment: 2008-006227-31. Studiennummer des Sponsors: 0881X1-4503. Medical Faculty, Otto-von-Guericke-University Magdeburg (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A2.

- 476b. PharmnetBund 0000. *Infliximab as First Line Therapy in Patients with Early Active Axial Spondyloarthritis Trial: 2008-000982-51. Studiennummer des Sponsors: P05336. Schering-Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A1.

- 477b. PharmnetBund 0000. *LEO 32731 for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis Vulgaris A phase 2a proof of concept study comparing an oral tablet formulation of LEO 32731 with a corresponding placebo tablet in patients with moderate to severe psoriasis vulgaris A multi-centre, prospective, randomized, double-blind, 2-arm, placebo-controlled, parallel-group study with 16 weeks twice times daily oral treatment: 2015-005279-25. Studiennummer des Sponsors: LP0058-1072. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A3.

- 478b. PharmnetBund 0000. *Long term clear skin maintenance treatment optimization in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: A randomized, multicenter, open-label with blinded-assessment, comparative, 52 week study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of secukinumab 300 mg s.c: 2014-005339-15. Studiennummer des Sponsors: CAIN457A3302. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A2.

- 479b. PharmnetBund 0000. *Monozentrische, offene Therapiestudie zur Behandlung von Psoriasis-Patienten ab vollendetem 18. Lebensjahr mit Fumaderm(r) 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: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A3.

- 480b. PharmnetBund 0000. *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: 2005-002141-39. Studiennummer des Sponsors: CDP870-040. UCB Pharma S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

481b. PharmnetBund 0000. *Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Arm, Parallel-Group, Equivalence Study Evaluating Efficacy and Safety Similarity of Mylan Adalimumab (MYL-1401A) Compared With Humira(r) in Subjects With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis: 2014-003420-46.* Studiennummer des Sponsors: MYL-1410A-3001. Mylan GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

482b. PharmnetBund 0000. *Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 2 study to evaluate the safety and efficacy of Bimosiamose 5% Cream for the treatment of patients with chronic plaque type psoriasis: 2008-000197-20.* Studiennummer des Sponsors: R013. Revotar Biopharmaceuticals, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

483b. PharmnetBund 0000. *Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase IIa study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of ACT-128800, an S1P1 receptor agonist, administered for 6 weeks to subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis: 2008-001443-19.* Studiennummer des Sponsors: AC-058A200. Actelion Pharmaceuticals Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

484b. PharmnetBund 0000. *Multicenter, randomized, open-label, efficacy assessor-blinded, active comparator-controlled phase 3b study to compare the efficacy of guselkumab to fumaric acid esters (Fumaderm(r) initial/ Fumaderm(r)) for adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for and naïve to systemic treatment: 2016-002135-15.* Studiennummer des Sponsors: CR108220 / CNT01959PSO3008. Janssen-Cilag GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

485b. PharmnetBund 0000. *Multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte Observerblind-Studie zum Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit von 2 % Natriumbituminosulfonat, hell in einer auswaschbaren Creme-Grundlage (Ichthoderm Creme) versus 0,005 % Calcipotriol in einer Isopropanol-haltigen Lösung (Psorcutan Lösung) bei Psoriasis capitis: 2005-000188-24.* Studiennummer des Sponsors: KF 01/05 I. Ichthyol-Gesellschaft Cordes, Hermann & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

486b. PharmnetBund 0000. *Optimising outpatient care in mild to moderate psoriasis by a newly developed 'Topical Treatment Optimising Programme' - an international study using Daivobet(r)/Dovobet(r) Gel ('PSO-TOP'): 2011-001697-26.* Studiennummer des Sponsors: 055-006. Professor Reich (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 487b. PharmnetBund 0000. *Patient insights following use of LEO 90100 aerosol foam and Daivobet(r) gel in subjects with psoriasis vulgaris: 2014-003072-24*. Studiennummer des Sponsors: LP0053-1030. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 488b. PharmnetBund 0000. *Phase IV study to investigate neutrophil downregulation of Thy-1 by Raptiva(r) (Efalizumab) as a potential responder predictor in patients with moderate to severe plaque psoriasis: 2006-004547-35*. Studiennummer des Sponsors: IMP27330.1. Serono GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 489b. PharmnetBund 0000. *Phase IV, one-day, single blood sampling study to investigate severe thrombocytopenia and autoimmune diseases in psoriasis subjects previously treated with RAPTIVA(r) (efalizumab) in the framework of the European Observational Safety Study 25878 (CLEAREST(TM)): 2007-001377-28*. Studiennummer des Sponsors: 27577. Merck Serono International S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 490b. PharmnetBund 0000. *Protocol I1F-MC-RHAZA Multicenter Study with a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Dosing Period Followed by a Randomized Maintenance Dosing Period and a Long-Term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of LY2439821 in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: 2011-002970-22*. Studiennummer des Sponsors: I1F-MC-RHAZ(c). Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 491b. PharmnetBund 0000. *Protocol I1F-MC-RHBEA Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 24-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Experienced Patients with Active Psoriatic Arthritis: 2011-002328-42*. Studiennummer des Sponsors: I1F-MC-RHBE. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 492b. PharmnetBund 0000. *Protocol I1F-MC-RHBSA 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: 2015-000892-28*. Studiennummer des Sponsors: I1F-MC-RHBS. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 493b. PharmnetBund 0000. *Protocol I6T-MC-AMAF A Phase 2, Multicenter, Randomized, Parallel-arm, Placebo-Controlled Study of LY3074828 in Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: 2016-001098-34*. Studiennummer des Sponsors: I6T-MC-AMAF. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 494b. PharmnetBund 0000. *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: 2010-023901-36. Studiennummer des Sponsors: UHK-GMD-LOA-04. Faculty of Medicine, Otto-von-Guericke-University, Magdeburg (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

495b. PharmnetBund 0000. *Randomized Open-label Study Comparing 2 Different Strategies For Management of Subjects With Plaque Psoriasis Who Have Responded to Etanercept Treatment: 2008-004439-39. Studiennummer des Sponsors: 0881X1-4535-WW. Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. A Pfizer Company, Philadelphia, PA-19101, USA (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A2.

496b. PharmnetBund 0000. *Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with psoriatic arthritis: 2008-002628-27. Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2206. Novartis Pharma Services, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A1.

497b. PharmnetBund 0000. *Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Dose-Range Finding Study of Subcutaneous SCH 900222 in Subjects with Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis: 2009-017272-24. Studiennummer des Sponsors: P05495. Schering-Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A2.

498b. PharmnetBund 0000. *Randomized, observer-blind, multi-center, reference-controlled phase IIb study to evaluate the efficacy of topically applied LAS41002 lotion in the treatment of scalp psoriasis: 2009-016261-28. Studiennummer des Sponsors: H 521 000 - 0915. Almirall Hermal GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A2.

499b. PharmnetBund 0000. *Review of Safety and Efficacy With Adalimumab in Patients With Active Ankylosing Spondylitis - An Open-Label Study to Evaluate the Response to Adalimumab in Patients Who Have Failed Standard Therapy or TNF-alpha Inhibitors: 2005-004826-21. Studiennummer des Sponsors: M05-760. Abbott GmbH & Co., K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A1.

500b. PharmnetBund 0000. *Skin penetration of anti-inflammatory compounds in lesional compared to non-lesional skin of psoriasis patients: 2016-003802-14. Studiennummer des Sponsors: CRC-PSO-SKINPEN-A-27. Charité - Universitätsmedizin Berlin (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A4.

501b. PharmnetBund 0000. *Skin Topoproteome under Adalimumab (Humira(r)) Treatment in Patients with Moderate to Severe Psoriasis: 2010-018279-99. Studiennummer des Sponsors: HUM07-066. Faculty of Medicine, Otto-von-Guericke-University Magdeburg (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.*

Ausschlussgrund: A2.

502b. PharmnetBund 0000. *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: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A4.

503b. PharmnetBund 0000. *Study to determine the non inferiority of GROUP I ("high need") compared to GROUP II ("low need") concerning the efficacy of infliximab with respect to safety and tolerability in patients suffering from chronic plaque psoriasis (psoriasis vulgaris): 2005-001243-28.* Studiennummer des Sponsors: P04320. essex pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

504b. PharmnetBund 0000. *Subject preference comparison between Clobetasol propionate shampoo, 0.05% and three other topical corticosteroids in the treatment of moderate to severe Scalp psoriasis: 2006-003073-27.* Studiennummer des Sponsors: RD.03.SPR29064. Galderma R&D (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

505b. PharmnetBund 0000. *Tolerability and Safety of Multiple Dose Regimens of TRX4 Anti-CD3 Monoclonal Antibody in Type 1 Diabetes Mellitus: 2006-003579-11.* Studiennummer des Sponsors: TRX4_DM_004_EU_06. TolerRx, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

506b. PharmnetBund 0000. *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: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

507b. PharmnetBund 0000. *Uncontrolled, open Phase IIa study to investigate efficacy and safety of efalizumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustular psoriasis (PPP): 2007-003922-70.* Studiennummer des Sponsors: TUD-PPPDD1-021. Technische Universität Dresden (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

508b. PharmnetBund 0000. *Untersuchung des Phänotyps und der Funktion proinflammatorischer dendritischer Zellen während einer Therapie der Psoriasis vulgaris mit einem TNFalpha Antagonisten Investigation of phenotype and function of proinflammatory dendritic cells during therapy of psoriasis with TNF alpha antagonists: 2007-007170-30.* Studiennummer des Sponsors: TUD-Psslan-031. Technical University of Dresden, faculty of medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

509b. PharmnetBund 0000. *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: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A4.

- 510b. 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: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 511b. 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: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 512b. 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 / 16190 / NCT02634801. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002649-69-DE>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 513b. WHO ICTRP 2015. *A Comparison Between Clobetasol Propionate 0.05% (Clobex®) Spray and Clobetasol Propionate 0.05% (Olux®) Foam: NCT00436540*. Studiennummer des Sponsors: US10013. Galderma Laboratories, L. P. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00436540>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 514b. WHO ICTRP 2015. *A Comparison of DFD01 Spray Versus Comp01 Lotion, Vehicle Spray and Vehicle Lotion in Subjects With Moderate Psoriasis: NCT01947491*. Studiennummer des Sponsors: 1205. Promius Pharma, L. L.C. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01947491>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 515b. WHO ICTRP 2015. *A Comparison of DFD01 Spray Versus Vehicle Spray in Subjects With Moderate Psoriasis: NCT01967069*. Studiennummer des Sponsors: 1206. Promius Pharma, L. L.C. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01967069>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 516b. WHO ICTRP 2015. *A Psoriasis Plaque Test Study With LEO 90100 Cutaneous Spray, Ointment, in Psoriasis Vulgaris: NCT01347255 / 2011-000153-23*. Studiennummer des Sponsors: LEO 90100-01. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01347255>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 517b. WHO ICTRP 2015. *A Safety and Efficacy Study of Ustekinumab in Patients With Plaque Psoriasis Who Have Had an Inadequate Response to Methotrexate:*

NCT01059773. Studiennummer des Sponsors: *CNT01275PSO4004 CR016639*. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059773>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

518b. 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, PLLC (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00302445>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

519b. WHO ICTRP 2015. *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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

520b. WHO ICTRP 2015. *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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

521b. 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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

522b. WHO ICTRP 2015. *Clinical trial for optimization of tretament 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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

523b. WHO ICTRP 2015. *Clobetasol Propionate Spray Versus Vehicle Spray for the Management of Moderate to Severe Plaque Psoriasis of the Scalp: NCT00881868*. Studiennummer des Sponsors: *US10118*. Galderma Laboratories, L. P. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00881868>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

524b. WHO ICTRP 2015. *Comparison the efficacy of Methotrexate with Immunace and Methotrexate alone on improvement of psoriasis vulgaris patients*. Studiennummer des Sponsors: *IRCT2014012016275N1*. Mashhad University of Medical Sciences, Vice chancellor for research (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014012016275N1>, abgerufen

am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

525b. 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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

526b. WHO ICTRP 2015. *Desoximetasone Spray 0.25%, Hypothalamic Pituitary Adrenal (HPA) Axis Study: NCT01043393*. Studiennummer des Sponsors: DSXS-0805 Study # 70915005. Taro Pharmaceuticals USA (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01043393>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2, A3.

527b. WHO ICTRP 2015. *DFD01 Spray vs Comp01 Lotion HPA Axis Suppression Study in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: NCT02070965*. Studiennummer des Sponsors: BDS1307. Promius Pharma, L. L.C. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02070965>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2, A3.

528b. 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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

529b. WHO ICTRP 2015. *Dose Response and Safety Study of Topical Methotrexate for the Treatment of Fingernail Psoriasis: NCT00666354*. Studiennummer des Sponsors: 06-003 ISRCTN62739763. MediQuest Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00666354>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

530b. 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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

531b. WHO ICTRP 2015. *Effects of Desoximetasone Spray 0.25% in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: NCT01206660*. Studiennummer des Sponsors: DSXS-0914. Taro Pharmaceuticals USA (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01206660>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

532b. WHO ICTRP 2015. *Effects of Desoximetasone Spray 0.25% on Moderate to Severe Plaque Psoriasis: NCT01206387*. Studiennummer des Sponsors: DSXS-0808. Taro Pharmaceuticals USA (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01206387>, abgerufen am:

06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 533b. 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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1,A3.

- 534b. WHO ICTRP 2015. *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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 535b. WHO ICTRP 2015. *Efficacy and Tolerability Study of Topical Cyclosporin in a Psoriasis Plaque Test: NCT00578370 / 2007-002947-26*. Studiennummer des Sponsors: ISD001-CI-07. ISDIN (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00578370>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A5.

- 536b. WHO ICTRP 2015. *Efficacy, Tolerance and Satisfaction With CLOBEX® Spray When Used as Monotherapy or Add-on Therapy in Plaque Psoriasis: NCT00437216*.

Studiennummer des Sponsors: US10029. Galderma Laboratories, L. P. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00437216>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 537b. WHO ICTRP 2015. *Efficacy/Safety/Subject Satisfaction/Duration of Response of Clobetasol Propionate Spray vs Ointment in Plaque Psoriasis: NCT00733954*.

Studiennummer des Sponsors: US10012. Galderma Laboratories, L. P. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00733954>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 538b. WHO ICTRP 2015. *Evaluate Safety/Efficacy of Two Treatment Regimens for Vectical™ Ointment & Clobex® Spray for Moderate Plaque Psoriasis: NCT00988637*.

Studiennummer des Sponsors: US10144. Galderma Laboratories, L. P. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00988637>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 539b. WHO ICTRP 2015. *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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 540b. WHO ICTRP 2015. *Fumaric Acid Ester-PUVA Therapy Versus Acitretin -PUVA Therapy in Pustular Palmoplantar Psoriasis: NCT00811005 / 2006-004519-23*.

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

06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 541b. 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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 542b. 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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 543b. 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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 544b. 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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 545b. 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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 546b. 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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 547b. WHO ICTRP 2015. *Safety & Effectiveness of Clobex Spray, Followed by Calcitriol Ointment in Management of Plaque Psoriasis: NCT00658788*. Studiennummer des Sponsors: US10085. Galderma Laboratories, L. P. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00658788>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 548b. 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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A4, A5.

- 549b. WHO ICTRP 2015. *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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 550b. WHO ICTRP 2015. *Safety and Efficacy Study of Combination Treatment With Excimer Laser, Clobex Spray, and Vectical Ointment in the Treatment of Psoriasis: NCT01012713*. Studiennummer des Sponsors: Perfect Storm. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01012713>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 551b. 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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 552b. 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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 553b. WHO ICTRP 2015. *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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 554b. WHO ICTRP 2015. *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 Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01194219>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 555b. WHO ICTRP 2015. *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 Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01232283>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 556b. WHO ICTRP 2015. *Study to Evaluate Vectical in Combination With Clobex Spray to Treatment Plaque Psoriasis: NCT01205880*. Studiennummer des Sponsors: 08-1500.

Emer, Jason, M.D. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01205880>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 557b. WHO ICTRP 2015. *Subject Reported Target-lesion Numeric Rating Scale Evaluation by Subjects With Plaque Psoriasis Treated With Clobex® (Clobetasol Propionate) Spray 0.05%: NCT01893567*. Studiennummer des Sponsors: GLI.04.SPR.US10243. Galderma Laboratories, L. P. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01893567>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 558b. WHO ICTRP 2015. *The Effectiveness of Lower Cyclosporine Doses for Psoriasis: NCT00377325*. Studiennummer des Sponsors: NIH-7R01AR050100 R01 AR050100 R01AR050100. University of Rochester (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00377325>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 559b. WHO ICTRP 2015. *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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 560b. WHO ICTRP 2015. *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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 561b. WHO ICTRP 2015. *The efficacy of isotretinoin plus NB-UVB in the treatment of psoriasis vulgaris*. Studiennummer des Sponsors: IRCT138812213543N1. Behestan Darou (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138812213543N1>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2, A3.

- 562b. 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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 563b. 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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 564b. 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: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 565b. 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: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1, A2.
- 566b. 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: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 567b. 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: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 568b. 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: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 569b. WHO ICTRP 2016. *A study of pre-clinical joint disease in psoriasis and the imaging response to ustekinumab*. Studiennummer des Sponsors: ISRCTN18043449 RR12-10234. University of Leeds (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN18043449>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 570b. 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: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 571b. WHO ICTRP 2016. *DFD01 Spray vs. Comp01 Lotion HPA Axis Suppression Study in Adolescent Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: NCT02527421*. Studiennummer des Sponsors: DFD01-CD-013. Promius Pharma, L. L.C. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02527421>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.

- 572b. 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: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 573b. WHO ICTRP 2016. *Efficacy Study on Dimethyl Fumarate to Treat Moderate to Severe Plaque Psoriasis: NCT01815723 / 2012-005685-35*. Studiennummer des Sponsors: FP187-301. Forward-Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01815723>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A4.
- 574b. WHO ICTRP 2016. *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: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 575b. 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: NCT02829424 / 2015-003891-54*. Studiennummer des Sponsors: 2014-50. Assistance Publique Hopitaux De Marseille (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02829424>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 576b. 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: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 577b. 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: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 578b. 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: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 579b. WHO ICTRP 2016. *Topical Psoriasis Study for Patients Receiving Biologic Therapy: NCT02983981*. Studiennummer des Sponsors: JB-01. Psoriasis Treatment Center of Central New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983981>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.

- 580b. WHO ICTRP 2016. *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: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 581b. 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: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3, A4, A5.
- 582b. WHO ICTRP 2017. *A clinical study to find out the efficacy of two newly developed formulation of Cyclosporin A*. Studiennummer des Sponsors: 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: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 583b. 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*. Studiennummer des Sponsors: 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: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 584b. 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: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 585b. WHO ICTRP 2017. *Adrenal Suppression and Pharmacokinetics of Topicort® Spray, 0.25% in Pediatric Patients With Plaque Psoriasis: NCT02340169*. Studiennummer des Sponsors: DSXS-1303. Taro Pharmaceuticals USA (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02340169>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 586b. 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*. Studiennummer des Sponsors: CTRI/2010/091/001253. Dr. Neena Khanna Deptt. Dermatology and Venereology (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001253>, abgerufen am: 06.06.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 587b. WHO ICTRP 2017. *"Clinical trial of some Ayurvedic drugs and special diets in the management of Psoriasis"*. Studiennummer des Sponsors: 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:
06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

588b. 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*. Studiennummer des Sponsors: CTRI/2013/08/003904. None (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/08/003904>, abgerufen am:
06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

589b. 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: 2014-577-f-A U1111-1159-2065. Universitätsklinikum Münster (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007147>, abgerufen am:
06.06.2017.

Ausschlussgrund: A4.

590b. 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:
06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

591b. WHO ICTRP 2017. *Effectiveness of a combination of isotretinoin and phototherapy in treatment of psoriasis*. Studiennummer des Sponsors: CTRI/2012/10/003046 SRMSIMS/DERMA/2012/PG/01 SRMSIMS/Ethical/2012-2013/96. 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:
06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

592b. WHO ICTRP 2017. *Evaluating Treatment Resistant Dermatitis TarolIR: NCT03050294*. Studiennummer des Sponsors: IRB00039302. Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050294>, abgerufen am:
06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

593b. 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*. Studiennummer des Sponsors: IRCT2016091918607N2. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016091918607N2>, abgerufen am:
06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

594b. WHO ICTRP 2017. *Home UVB phototherapy in psoriasis: Effectiveness, Quality of life and Cost-effectiveness*. Studiennummer des Sponsors: NTR30. University Medical Center Utrecht (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR30>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 595b. WHO ICTRP 2017. *Narrow-band ultraviolet B monotherapy plus calcipotriol in the treatment of vulgaris psoriasis*. Studiennummer des Sponsors: 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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 596b. WHO ICTRP 2017. *PET based study for early detection of inflammation and effect of treatment in psoriasis*. Studiennummer des Sponsors: CTRI/2014/08/004842. PGIMER (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004842>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 597b. 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)*. Studiennummer des Sponsors: 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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 598b. 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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 599b. WHO ICTRP 2017. *Study to compare effectiveness of methotrexate-pioglitazone combination against methotrexate alone in patients of psoriasis, a skin disorder*. Studiennummer des Sponsors: 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: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

- 600b. WHO ICTRP 2017. *Topical Scalp Psoriasis Study Evaluating Topicort Topical Spray: NCT02985736*. Studiennummer des Sponsors: JB-02. Psoriasis Treatment Center of Central New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02985736>, abgerufen am: 06.06.2017.

Ausschlussgrund: A2.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht-randomisierte vergleichende Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-162 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-162 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-162 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 20120102 (NCT01708590 / 2012-000651-13, AMAGINE-1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Studienziel und Fragestellung: Zielsetzung der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit, gemessen am Anteil der Patienten die PASI 75 bzw. sPGA 0 oder 1 nach der Induktionsphase erreichen (bis Woche 12), und die Untersuchung der Sicherheit von Brodalumab, jeweils im Vergleich zu Placebo in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Zudem sollten Erkenntnisse darüber gewonnen werden, welche Therapieeffekte in der Phase von Woche 12 bis 52 zu erwarten sind, wenn das Produkt nach initialem Ansprechen abgesetzt wird (randomisierte kontrollierte Absetzphase mit Verabreichung eines Placebos). Die Verabreichung der Studienmedikamente erfolgte daher zuerst im Rahmen einer 12-wöchigen Induktionsphase, in der die Patienten anfangs wöchentlich (3 Wochen lang) und dann zweiwöchentlich (Q2W) (bis Visite Woche 12) entweder mit Brodalumab 210 mg oder mit Brodalumab 140 mg oder mit dem entsprechenden Placebo behandelt wurden. Nach Visite Woche 12 wurden alle Patienten des Placebo-Arms und diejenigen Patienten der Brodalumab-Arme, die kein Ansprechen erreichten (sPGA ≥ 2) auf eine Behandlung mit Brodalumab 210 mg umgestellt. Patienten in den Brodalumab-Armen (210 mg oder 140 mg), die auf die Therapie angesprochen haben (sPGA 0 oder 1) wurden in der Absetzphase re-randomisiert: • Brodalumab in der bisherigen Dosierung • Placebo Hypothesen: Primäre statistische Hypothese: Brodalumab 210 mg Q2W und Brodalumab 140 mg Q2W zeigen eine höhere Wirksamkeit bei Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis verglichen mit Placebo, gemessen über den Anteil an Patienten mit Therapieerfolg basierend auf sPGA 0 oder 1 und PASI 75 zu Woche 12.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Für die randomisierte Absetzphase war die Hypothese, dass bei Patienten, die weiterhin Brodalumab 210 mg Q2W oder 140 mg Q2W erhalten, der Therapieerfolg besser erhalten werden kann als bei Patienten, die auf Placebo re-randomisiert werden, gemessen über den Anteil an Patienten mit sPGA 0 oder 1 in Woche 52. Es wurde das folgende sequentielle Testverfahren verwendet: - 1. Stufe: Für Brodalumab 210 mg und 140 mg vs. Placebo: PASI 75-Response und sPGA-Erfolg (sPGA 0 oder 1) zu Woche 12 - 2. Stufe: PASI 100-Response zu Woche 12 (Brodalumab 210 mg vs. Placebo) - 3. Stufe: sPGA von 0 zu Woche 12 (Brodalumab 210 mg vs. Placebo) - 4. Stufe: sPGA-Erfolg (sPGA 0 oder 1) zu Woche 52 (Brodalumab 210 mg vs. Placebo) - 5. Stufe: PASI 100-Response zu Woche 12 (Brodalumab 140 mg vs. Placebo) - 6. Stufe: sPGA von 0 zu Woche 12 (Brodalumab 140 mg vs. Placebo) - 7. Stufe: sPGA-Erfolg (sPGA 0 oder 1) zu Woche 52 (Brodalumab 140 mg vs. Placebo) - 8. Stufe: PSI-Response (PSI-Total-Score ≤ 8 und kein Item > 1) zu Woche 12 (Brodalumab 210 mg vs. Placebo) - 9. Stufe: PSI-Response PSI-Total-Score ≤ 8 und kein Item > 1 zu Woche 12 (Brodalumab 140 mg vs. Placebo)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multinationale Phase-III-Parallelgruppen-Studie (drei Gruppen während der 12-wöchigen Induktionsphase) mit anschließender Phase von Woche 12-52 mit randomisiertem Absetzen des Produkts. Vor Behandlungsbeginn erfolgte eine Randomisierung in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 • Brodalumab 210 mg Q2W • Brodalumab 140 mg Q2W • Placebo Nach der 12-wöchigen Induktionsphase erfolgte eine Re-Randomisierung der Patienten, die mit Brodalumab behandelt wurden (210 mg oder 140 mg) und für die ein Therapieerfolg festgestellt wurde (sPGA 0 oder 1), in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 auf: • Brodalumab in der ursprünglichen Dosierung (210 mg oder 140 mg) • Placebo Alle re-randomisierten Patienten, bei denen eine Rückkehr der Erkrankung beobachtet wurde (sPGA ≥ 3), qualifizierten sich für eine Wiederbehandlung (Re-Treatment) mit der Induktionsdosierung, die wieder mit 3 wöchentlichen Verabreichungen begann und dann mit zweiwöchentlichen Gabe fortgeführt wurde. Bei nochmaligem Aufflackern der Erkrankung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde eine Notfall-Medikation (Rescue-Medikation, Brodalumab 210mg verabreicht). Außerdem erfolgte nach der 12-wöchigen Induktionsphase eine Umstellung aller Patienten des Placebo-Arms auf Brodalumab 210 mg Q2W. Die zu Studienbeginn auf Brodalumab (210 mg oder 140 mg) randomisierten Patienten, die nach 12 Wochen kein ausreichendes Ansprechen (sPGA $\geq$ 2) zeigten, wurden nach Woche 12 ebenfalls auf Brodalumab 210 mg Q2W umgestellt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderungen im Protokoll: Insgesamt gab es drei relevante Änderungen des Protokolls. In der ersten Protokolländerung vom 17.07.2012 wurde u.a. die Sprache der Sicherheitsberichtserstattung aktualisiert und die Sprache bezüglich der topischen Therapie präzisiert, um zu verdeutlichen, dass eine topische Therapie mit Urea bis Woche 52 nicht gestattet ist. Die zweite Protokolländerung vom 17.10.2013 bezog sich auf die Sicherheitsnachbetrachtung sowie die Hepatotoxizitäts-Kriterien. Außerdem wurde ein Sicherheits-Follow-Up-Besuch ergänzt mit der entsprechenden Verlängerung der Studiendauer. Im Rahmen der dritten Protokolländerung vom 26.03.2014 wurde nach einer Diskussion mit den Aufsichtsbehörden der Columbia Suicide Severity Rating Score und der Patient Health Questionnaire-8 als Instrument zur Überwachung der Sicherheit der Patienten eingeführt. Dies bedingte eine Änderung des Zeitplans für die geplante Interimsanalyse auf „eine geeignete Methode“ (ursprünglich geplant war eine Interimsanalyse nachdem etwa 80 % der Patienten die Woche 132 erreicht haben) . Änderungen in der statistischen Analyse: Der statistische Analyseplan wurde erstmals am 20.02.2012 freigegeben, in der Folge nochmals geändert und erneut freigegeben (14.04.2014). Nachfolgend ergaben sich zwei relevante Änderungen: • Änderung vom 18.07.2014: Umformulierung des Per-Protokoll-Sets für Woche 52 wie folgt: Es werden Patienten ausgeschlossen, die <u>mindestens zwei</u> Medikamentengaben der aktiven Prüfsubstanz versäumt haben, bevor die Erkrankung erneut auftrat, entweder im Rahmen der kontinuierlichen Gabe der Prüfsubstanz oder während der randomisierten Absetzphase für Studienteilnehmer, die bis Woche 52 nicht erneut behandelt wurden. Ursprünglich formuliert war „<u>mehr als zwei Medikamentengaben</u>“. • Änderung vom 02.10.2014: Zur Erreichung der ursprünglich vorgesehenen Logik, dass das Zeitfenster für die Visite in Woche 52 den Beginn der Langzeitbeobachtung definiert, wurde im SAP eine Fehlerkorrektur dahingehend vorgenommen, dass das Ende des Zeitfensters für die Visite Woche 52 definiert ist als der Zeitpunkt der Gabe der Medikation in Woche 52 (sofern nicht fehlend) , bzw. der Zeitpunkt für die sPGA-Auswertung in Woche 52, oder als der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studientag 392. Daraus folgt dann auch die Definition für den Start des Zeitfensters für Visiten in Woche 53.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Unterschriebene Einwilligungserklärung des Patienten • Alter zwischen 18 und 75 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings • Stabile Form einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis seit mindestens 6 Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation (z. B. keine Veränderungen in der Morphologie oder signifikante Schübe in der Krankheitsaktivität aus Sicht des Prüfarztes) • Patient stellt aus Sicht des Prüfarztes einen geeigneten Kandidaten für eine Behandlung mit einem biologischen Präparat nach den regionalen Zulassungen dar • Der Patient weist eine betroffene Körperoberfläche $\geq 10\%$, PASI ≥ 12 und sPGA ≥ 3 zum Screeningzeitpunkt und zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung auf • Negativer Serum-Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings und negativer Urin-Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung bei Frauen, welche nicht operativ sterilisiert wurden oder sich nicht seit mindestens zwei Jahren in der Postmenopause (bestätigt durch das Follikelstimulierende Hormon {FSH}) befinden • Keine anamnestisch bekannte aktive Tuberkulose • Negativer Tuberkulose-Test während des Screenings, entweder definiert als: ○ negativer <i>Purified Protein Derivative (PPD)</i>-Hauttest (< 5 mm Verhärtung innerhalb der 48 bis 72 Stunden nach der Injektion) ODER ○ negativer <i>Quantiferon</i>-Test Patienten mit einem positiven PPD-Test und einer Impfung gegen <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> (BCG) sind zu der Studie zugelassen, wenn der <i>Quantiferon</i>-Test negativ ist. Patienten mit einem positiven PPD-Test (aber ohne einer Impfung gegen BCG) oder Patienten mit einem positiven bzw. unklarem <i>Quantiferon</i>-Test sind zu der Studie zugelassen, wenn folgendes zutrifft: ○ keine Symptome nach dem von Amgen zur Verfügung gestellten Tuberkulose-Prüfblatt ○ dokumentierte Vorgeschichte einer kompletten adäquaten Prophylaxe (nach lokalem Behandlungsstandard) ○ kein bekannter Kontakt zu einem aktiven Tuberkulose-Fall nach der neuesten Prophylaxe ○ kein Befund für eine aktive Tuberkulose bei einer Thorax-Röntgenaufnahme innerhalb der drei Monate vor der ersten Verabreichung des Prüfpräparats

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien: • Diagnose einer erythrodermischen Psoriasis, pustulösen Psoriasis, Psoriasis guttata, Medikamenten-induzierten Psoriasis oder andere Hautzustände zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs (z.B. Ekzeme), welche die Auswertung eines Effektes des Prüfpräparats auf die Psoriasis beeinträchtigen könnte • Geplanter operativer Eingriff zwischen der Eingangsuntersuchung und der Untersuchung nach Woche 52 • Patient mit aktiver Infektion oder einer Vorgeschichte von Infektionen, die folgendes beinhaltet: ○ Jede aktive Infektion für welche systemische Antiinfektiva innerhalb 28 Tage vor der ersten Dosis des Prüfpräparats verabreicht wurden ○ Eine schwere Infektion, welche einen Krankenhausaufenthalt bzw. intravenöse Antiinfektiva innerhalb von acht Wochen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats erforderte ○ Wiederkehrende oder chronische Infektionen bzw. andere aktive Infektionen, auf Grund dessen die Studie für den Patienten laut Prüfarzt belastend sein könnte • Patient mit systemischer Erkrankung (z.B. Niereninsuffizienz, Herzfehler, Bluthochdruck, Lebererkrankungen, Diabetes, Anämie), welche vom Prüfarzt als klinisch signifikant und als nicht unter Kontrolle eingestuft wurde • Patient mit bekannter Vorgeschichte eines diagnostizierten Morbus-Crohn • Patient mit bekannter Vorgeschichte eines diagnostizierten Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV • Patient mit Myokardinfarkt oder instabiler Angina Pectoris innerhalb der vergangenen zwölf Monate vor der ersten Dosis des Prüfpräparats • Patient mit jedweder aktiven Malignität, inklusive Anhaltspunkte für kutane Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome der Haut oder Melanome • Patient mit der Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre, außer behandelte und als geheilt angesehene kutane Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome der Haut, lokale Zervixkarzinome oder lokale Mammakarzinome • Patient mit jedweden simultanen Beschwerden, auf Grund dessen die Studie für den Patienten laut Prüfarzt belastend sein könnte • Patient mit auffälligen Laborwerten beim Screening, inklusive einem der folgenden: ○ Aspartataminotransferase oder Alaninaminotransferase > 2x der normalen Obergrenze ○ Im Serum enthaltenes direktes Bilirubin $\geq 1,5$ mg/dl (25,7 μmol/l) ○ Anzahl der weißen Blutkörperchen < $3 \times 10^3/\mu$l ○ ANC < $2 \times 10^3/\mu$l ○ Jeder andere auffällige Laborwert, welcher, laut Meinung des Prüfarztes, den Patienten davon abhält, die Studie zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		beenden oder die Auswertungen der Studienergebnisse behindert • Nicht erlaubte topische Therapien während der Washout- oder Prüfphase ○ Hochpotente oder potente topische Steroide bzw. topisches Anthralin/ Dithranol innerhalb 28 Tage vor der ersten Dosis des Prüfpräparats ○ Andere topische Therapien jeglicher Formulierung oder Wirkstärke innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosierung des Prüfpräparats (Ausnahmen: alle schwach und mittelstark wirksamen topischen Steroide, welche auf das Gesicht, die Achseln oder in der Leistenengegend aufgetragen werden; alle Hautpflegecremes, (allerdings ohne Urea oder alpha- bzw. beta-Hydroxysäure); Shampoos ohne Steroide) • Gebrauch einer der folgenden Anwendungen innerhalb der letzten 28 Tage vor der ersten Dosis des Prüfpräparats: UVA-Licht-Therapie (mit oder ohne Psoralen); UVB-Licht-Therapie; Excimerlaser; orale Retinoide; Methotrexat; Cyclosporin; systemisch verabreichte Calcineurin-Inhibitoren; Azathioprin; Thioguanin; Hydroxyurea; Fumarate; orale oder parenterale Kortikosteroide inklusive intramuskulärer oder intraartikulärer Anwendung (Ausnahme: eine Aufnahme über die Ohren, die Nase, die Augen oder inhalierte Kortikosteroide in den empfohlenen Dosen sind erlaubt); andere nicht-biologische systemische Therapien gegen Psoriasis • Patient hat innerhalb der letzten 28 Tage vor der ersten Dosis des Prüfpräparats (oder länger, entsprechend den lokalen Bestimmungen in Bezug auf Ustekinumab, z. B. 1 Jahr in den USA für BCG-Impfungen) Lebendvakzine erhalten • Anwendung einer Anti-IL-17-Therapie oder andere experimentell oder kommerziell verfügbare biologische Immunmodulatoren innerhalb der letzten 12 Wochen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats • Der Patient nimmt aktuell bzw. nahm bis vor 30 Tagen an einer anderen Prüfstudie teil oder erhält andere Prüfmedikamente • Andere Prüfprozesse sind ausgeschlossen • Der Patient hat eine bekannte Unverträglichkeit gegenüber einem der Produkte oder Inhaltsstoffe, welche ihm verabreicht werden sollen • Frauen, welche nicht gewillt sind eine effektive Verhütungsmethode während der Behandlung und 15 Wochen nach der letzten Dosis (bei Studienabbruch vor Woche 52) bzw. acht Wochen nach der letzten Dosis (bei Studienabbruch in oder nach Woche 52) zu verwenden (Ausnahme: operative Sterilisierung oder seit mindestens zwei Jahren in der Menopause, welche durch das FSH bestimmt wurde) • Schwangere oder stillende Frauen bzw. Frauen, welche den Plan haben, während der Studie oder innerhalb 15 Wochen (bei Studienabbruch vor Woche 52) bzw. acht Wochen (bei Studienabbruch in oder nach Woche 52) nach der letzten Dosis, schwanger zu werden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patient wird zu den geplanten Studienvisiten oder Anwendungen laut Patient und Prüfarzt nach bestem Wissen nicht verfügbar sein • Einschränkung des Patienten, durch die, gemäß Prüfarzt, die Fähigkeit des Patienten, Einwilligung zu geben und allen erforderlichen Anforderungen nachzukommen, beeinträchtigt ist
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 73 Studienzentren in den Ländern Deutschland, Frankreich, Kanada, Polen, Schweiz und den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Subkutane Injektionen von Brodalumab bzw. Placebo aus vorgefüllten Einmalspritzen in die Bauchdecke, den Oberschenkel oder den Oberarm des Patienten. <u>Brodalumab wird als wässrige Lösung verabreicht (140 mg/ml Brodalumab, 10 mM L-Glutamat, 3% (w/v) L-Prolin, 0.01% (w/v) Polysorbat 20, pH 4.8). Die verwendeten Einmalspritzen enthielten 0,5 bzw. 1 ml Lösung.</u> <u>Induktionsphase, Baseline bis Visite Woche 12 (ohne Verabreichung der Prüfmedikation in Woche 12):</u> • Brodalumab 140 mg Q2W • Brodalumab 210 mg Q2W • Placebo Q2W <u>Phase von Woche 12–52: je nach klinischem Erscheinungsbild zu Woche 12 waren unterschiedliche Behandlung vorgesehen:</u> Nicht re-randomisiert, sondern direkt weiterbehandelt wurden alle Patienten der Brodalumab-Arme ohne Ansprechen (sPGA $\geq$ 2) und Patienten des Placebo-Arms, jeweils mit: • Brodalumab 210 mg Q2W Patienten des Brodalumab-Arms mit Ansprechen (sPGA 0 oder 1) auf Brodalumab 140 mg Q2W in der Induktionsphase wurden 1:1 re-randomisiert auf: • Brodalumab 140 mg Q2W • Placebo Einer erfolgreichen Behandlung mit Brodalumab 210 mg Q2W in der Induktionsphase folgte ebenfalls die 1:1 Rerandomisierung auf: • Brodalumab 210 mg Q2W • Placebo Alle re-randomisierten Patienten, bei denen eine Rückkehr der Erkrankung beobachtet wurde (sPGA $\geq$ 3), qualifizierten sich für eine Wiederbehandlung (Re-Treatment) mit der Induktionsdosierung, die wieder mit 3 wöchentlichen Verabreichungen begann und dann mit zweiwöchentlichen Gabe fortgeführt wurde. Bei nochmaligem Aufflackern der Erkrankung wurde eine Notfall-Medikation (Rescue-Medication, Brodalumab 210mg verabreicht).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Co-Primäre Endpunkte Die primären Endpunkte für den Vergleich Brodalumab (210 mg Q2W; 140 mg Q2W) vs. Placebo waren definiert als Anteil der Patienten mit: • PASI 75-Response zu Woche 12 • sPGA-Wert von 0 (symptomfrei) oder 1 (fast symptomfrei) zu Woche 12 Zentrale Sekundäre Endpunkte Die zentralen sekundären Endpunkte für den Vergleich Brodalumab (210 mg Q2W; 140 mg Q2W) vs. Placebo waren definiert als Anteil der Patienten mit: • PASI 100-Response zu Woche 12 • sPGA-Wert von 0 zu Woche 12 • Psoriasis Symptom Inventory (PSI)-Wert von ≤ 8 (total Score) und kein Einzelaspekt mit einem Score > 1 zu Woche 12. • sPGA-Wert von 0 oder 1 zu Woche 52 (nur bei re-randomisierten Patienten) Weitere Sekundäre Endpunkte • Zeit bis zum Erreichen eines sPGA-Wertes von 0 oder 1 während der Induktionsphase • Zeit bis zum Erreichen einer PASI 75-, -90- und -100-Response während der Induktionsphase • Endpunkte während der randomisierten Absetzphase: ○ sPGA von 0, PASI 75-, -90- und -100-Response zu Woche 52 (bei Studienteilnehmern nach Randomisierung in einem der Arme der Absetzphase der Studie) ○ prozentuale PASI-Verbesserung von Beobachtungsbeginn bis zu Messzeitpunkten nach Woche 12 und vor Woche 52 bei Studienteilnehmern nach Randomisierung in einen der Arme der Absetzphase der Studie ○ Zeit bis zum Ansprechen auf die Wiederbehandlung (sPGA-Werte von 0 oder 1, PASI 75-, -90- und -100-Response) bei Patienten, die in der Absetzphase der Studie auf Placebo randomisiert wurden und vor Woche 52 eine Behandlung mit Brodalumab wiederaufgenommen haben ○ Responder zu einem Nachbehandlungs-Zeitpunkt (sPGA-Werte von 0 oder 1, PASI 75-, -90- und -100-Response) bei Patienten, die in der Absetzphase der Studie auf Placebo randomisiert wurden und ein Anrecht auf Wiederbehandlung hatten, analysiert nach der Anzahl der Wochen, die sie die Wiederbehandlung erhielten • Zu den jeweiligen Messzeitpunkten der Datenerhebung: ○ sPGA-Wert von 0 oder 1 ○ sPGA-Wert von 0

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- o PASI 75 und 100 - o PASI 50- und 90 - o Prozentuale PASI-Verbesserung - o Absoluter PASI-Score - o betroffene BSA - o NAPSI - o PSSI - o SSA - o Patienten-berichtete Endpunkte (PSI, DLQI, Patientenbewertung über die Zufriedenheit mit der Behandlung (Patient Assessment of Treatment Satisfaction), SF-36v2, EQ-5D, HADS) - o pharmakokinetische Endpunkte Sicherheitsendpunkte • Unerwünschte Ereignisse • Ereignisse von besonderem Interesse • Anti-Brodalumab-Antikörper • Elektrokardiogramme
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Punkt 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie hatte zwei primäre Endpunkte (PASI 75-Response und sPGA-Erfolg (sPGA 0 oder 1)), die für zwei verschiedene Konzentrationen untersucht wurden, Brodalumab 210 mg vs. Placebo und Brodalumab 140 mg vs. Placebo). Damit beruhte die Fallzahlbestimmung auf vier Vergleichen. Die Studie sollte einen Erfolg bei allen primären Endpunkten mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ (zweiseitiger Test) aufweisen(eine Adjustierung wegen Multiplizität wird nicht durchgeführt). Es wurde eine Fallzahl von 600 Patienten (200 pro Arm) berechnet, um mit einer Power von mindestens 90 % einen Unterschied im sPGA-Erfolg (sPGA 0 oder 1) und in der PASI 75-Response zwischen Brodalumab (beide Wirkstärken getrennt) und Placebo zu erkennen. Diese Berechnung beruht auf den folgenden Annahmen: Auf Grundlage der Studie 20090062 wurde angenommen, dass ein PASI 75-Response bei 77 % der Patienten mit Brodalumab 140 mg Q2W, bei 82,5 % der Patienten mit Brodalumab 210 mg Q2W und bei 10 % der Patienten mit Placebo erreicht werden würde. Für sPGA-Erfolg (sPGA 0 oder 1) wurden Raten von 72 % für Brodalumab 140 mg Q2W, bei 77 % für Brodalumab 210 mg Q2W und 10 % für Placebo angenommen. Für die Absetzphase wurde dementsprechend angenommen, dass 77 % bzw. 72% der Patienten mit Brodalumab 210 mg Q2W bzw. Brodalumab 140 mg zu Woche 12 re-randomisiert werden. Es wurde weiterhin angenommen, dass der Anteil der Patienten mit einem sPGA-Erfolg (sPGA 0 oder 1) bei Woche 52 65 % in beiden Brodalumabgruppen und 35 % in der Placebo-Gruppe der Absetzphase beträgt. Unter diesen Annahmen beträgt die Power

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mehr als 90 % zur Identifikation unterschiedlicher Responder-Raten zu Woche 52 für beide Dosierungen von Brodalumab mit einem zweiseitigen Test mit $\alpha=0,05$.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die primäre Analyse wurde nach Abschluss der Visite zu Woche 52 bzw. nach Studienabbruch durchgeführt. Diese Analyse beinhaltete Endpunkte der Induktionsphase (bis Woche 12) sowie Endpunkte der Absetz-, Nachbehandlungs- und Rescue-Phase (bis Woche 52).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden sowohl bei der ersten Randomisierung als auch bei der Re-Randomisierung nach Woche 12 durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) einem Behandlungsarm zugeordnet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die erste Randomisierung erfolgte nach dem Screening (Brodalumab 210 mg, Brodalumab 140 mg, Placebo, im Verhältnis 1:1:1). Patienten der Brodalumab-Arme mit Therapieansprechen wurden nach der 12-wöchigen Induktionsphase erneut randomisiert. Randomisierung vor Behandlungsbeginn: Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines permutierten Blockdesigns innerhalb jeder Gruppe, basierend auf - dem Gesamtkörpergewicht vor Behandlungsbeginn (≤ 100 kg, > 100 kg), - vorheriger Therapie mit Biologika (ja oder nein) und - geographischer Region (Einteilung nach Ländern und innerhalb der Vereinigten Staaten zusätzlich nach 4 Regionen {Westen der USA, Mittlerer Westen der USA, Nordosten der USA, Süden der USA}). Die Anzahl der Patienten mit vorheriger biologischer Therapie war auf maximal 50 % der Studienpopulation begrenzt. Re-Randomisierung nach Induktionsphase: Die Re-Randomisierung der Patienten in den Brodalumab-Armen für Patienten mit einem sPGA 0 oder 1 erfolgte nach Woche 12 getrennt für die beiden Dosierungen ebenfalls mit Hilfe eines permutierten Blockdesigns innerhalb jeder Gruppe, basierend auf - dem Gesamtkörpergewicht nach Woche 12 (≤ 100 kg, > 100 kg), - dem Therapie-Ansprechen des Patienten nach Woche 12 (sPGA = 0 vs. sPGA = 1) Patienten, die sich nicht für die Re-Randomisierung qualifiziert haben, erhalten Brodalumab 210 mg Q2W.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter;	Jeder Patient erhielt bei der ersten Randomisierung eine erste eindeutige Randomisierungsnummer. Bei der Re-Randomisierung erhielt jeder Patient eine zweite ebenso eindeutige Randomisierungs-Nummer. Um die Verblindung der Behandlungsarme aufrecht zu erhalten, wurde auch den Patienten,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	die nicht re-randomisiert wurden, eine zweite Randomisierungsnummer zugeteilt. Die erste sowie die Re-Randomisierung blieben verblindet bis alle Patienten Woche 52 erreicht hatten bzw. die Studie beendeten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungslisten für die erste Randomisierung sowie für die Re-Randomisierung wurden von der Firma Amgen erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Alle hier benannten Beteiligte waren verblindet: a) Verblindung der Probanden / Patienten und b) Verblindung derjenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten und c) Verblindung derjenigen, die die Zielgrößen beurteilten Bis zum Ende der Verblindung erhielten die Patienten Placebo als Ersatz für Brodalumab, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. Die Studienmedikation wurde in einem Paket mit zwei bis drei befüllten Spritzen (1 x 1,0 ml und 1 x 0,5 ml) verpackt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Injektionen wurden in identischen Verpackungen aufbewahrt und genauso gelagert und verpackt wie die jeweilige Studienmedikation.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Populationen für die Analyse der primären und sekundären Zielkriterien: Die primäre Analyse der Studie fand nach Visite Woche 52 (oder Studienende) statt, nachdem die Studie entblindet wurde. Diese Analyse enthielt die sowohl co-primären Endpunkte nach Woche 12 als auch die Endpunkte der Phase Woche 12-52 mit Gruppen, die die Behandlung absetzten, die Behandlung fortführten oder die Behandlung wiederaufnehmen mussten. Full Analysis Set (FAS): Das FAS wurde für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte sowie der Demographie (Baseline-Charakteristika) der Studie verwendet. Das FAS beinhaltet alle randomisierten Patienten der ersten Randomisierung in Woche 0. Die Patienten wurden entsprechend ihrer ursprünglich randomisierten Behandlungsgruppe analysiert. Das Efficacy Analyse Set (EAS) beinhaltete die folgenden Teildatensätze: Induktionsphase (Woche 1 - Visite Woche 12) • enthält alle Patienten, die in den ersten 12 Wochen randomisiert wurden Studienphase Woche 12-52

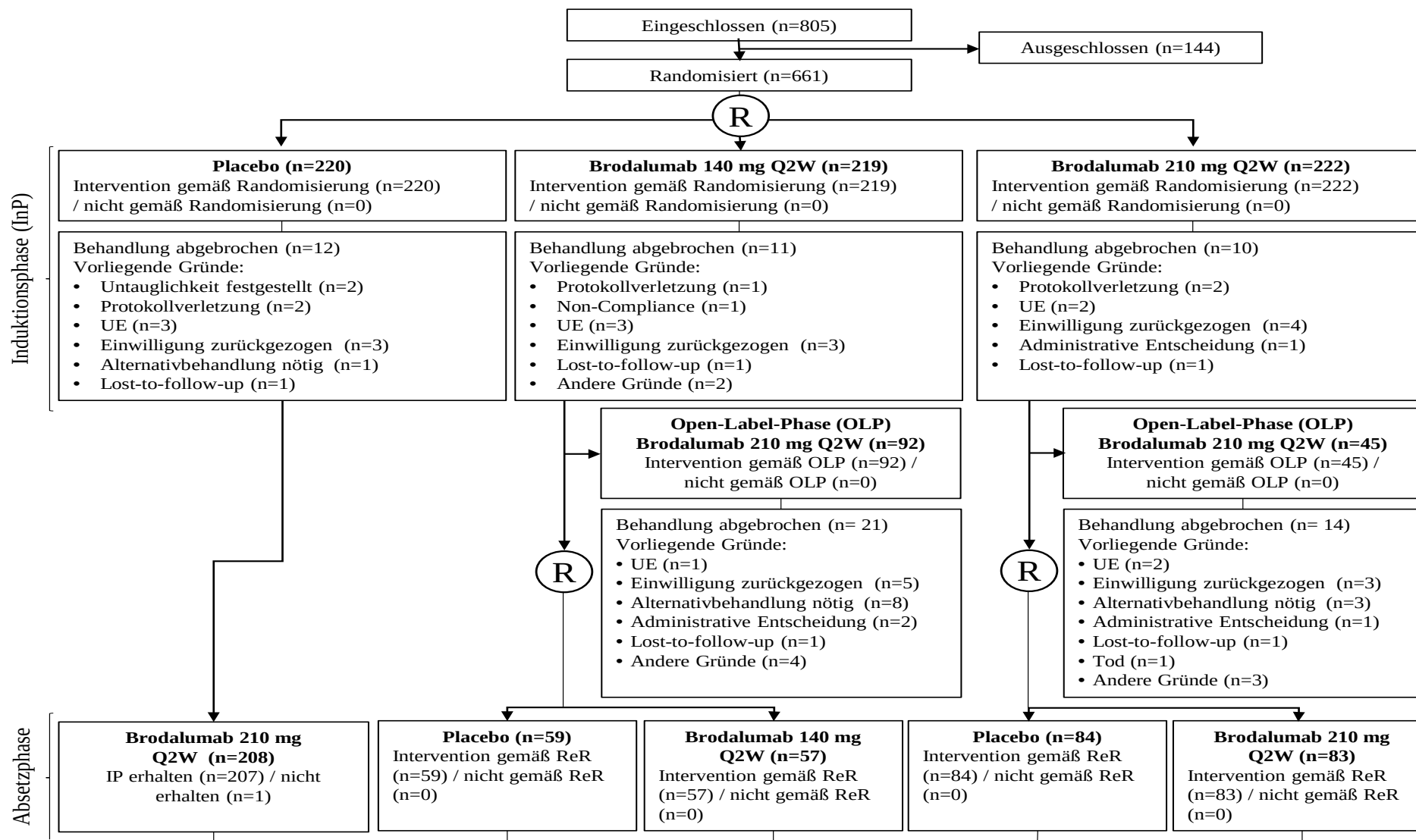
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Phase Woche 12-52:enthält alle Patienten, die nach Woche 12 an der Studie teilnahmen • Absetzphase (re-randomisierte Patienten): enthält alle Patienten, die nach Woche 12 re-randomisiert wurden. • Phase Woche 12-52 (nicht-re-randomisierte Patienten): enthält alle Patienten, die ursprünglich ein Placebo erhielten oder sich nicht für die Re-Randomisierung qualifizierten und die geplante Begutachtung in Woche 12 hatten • Wiederbehandlungsphase: enthält alle Patienten, die zu Woche 12 re-randomisiert wurden und ein Wiederauftreten der Erkrankung bis Woche 52 aufwiesen. • Rescue-Phase: enthält alle Patienten, die zu Woche 12 re-randomisiert wurden und sich für die Rescue-Behandlung bis zu Woche 52 qualifiziert haben. Sicherheitsanalyseset (SAS): Der Datensatz für die Sicherheitsanalyse (SAS) beinhaltet alle randomisierten Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für die Sicherheitsanalysen wurden vergleichbare Teildatensätze wie für die Wirksamkeitsanalysen verwendet. Wirksamkeitsanalyse Alle primären, sekundären und explorativen Zielkriterien bis zu Woche 12 wurden anhand des FAS analysiert. Die adjustierten p-Werte wurden so bestimmt, dass mit dem sequentiellen Testverfahren die statistische Signifikanz des Tests durch Vergleichen der adjustierten p-Werte mit einem nominalen Signifikanzniveau von 0,05 erreicht werden konnte. Die p-Werte für die Analyse weiterer sekundärer und der explorativen Zielkriterien wurden nominal ohne Adjustierung für die Multiplizität des Testens berechnet. Für die Bewertung der Endpunkte nach der Re-Randomisierung wurde das Efficacy Analyse Set der Absetzphase (re-randomisierte Patienten) verwendet. Bewertung der primären Endpunkte Die co-primären Endpunkte dieser Studie verglichen PASI 75-Response und sPGA-Erfolg (sPGA-Wert von 0 oder 1) zu Woche 12 zwischen den zwei Brodalumab Behandlungsrmen und Placebo. Da diese Endpunkte dichotome Variablen sind, wurde ein Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, angepasst an das Gesamtkörpergewicht vor Therapiebeginn (≤ 100 kg, > 100 kg), an eine vorherige Therapie mit Biologika (ja, nein) und an die geographische Region, angewendet, um den Therapieerfolg zu überprüfen. Zur Auswertung für das Erreichen von PASI 75 wurde innerhalb der PASI-Gruppe nach Ausgangsbefund vor Behandlungsbeginn ($\leq$ Median, $>$ Median) adjustiert. Für das Ansprechen von sPGA wurde innerhalb der sPGA-Gruppe nach Ausgangsbefund vor Behandlungsbeginn (3, 4 oder 5) adjustiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Bewertung der zentralen sekundären Endpunkte <i>Brodalumab 210 mg vs. Placebo und Brodalumab 140 mg vs. Placebo</i> Vergleich der Anteile der Patienten mit: • PASI 100-Response zu Woche 12; • sPGA-Wert 0 zu Woche 12; • sPGA-Erfolg zu Woche 52 (nur re-randomisierte Patienten) • PSI-Wert von ≤ 8 (total Score) und kein Einzelaspekt mit einem Score > 1 zu Woche 12. Alle Vergleiche wurden mit Hilfe eines CMH-Tests, adjustiert für das Gesamtkörpergewicht, vorherige Therapie mit Biologika, geographische Region und innerhalb der PASI-Gruppe nach Ausgangsbefund vor Behandlungsbeginn ($\leq$ Median, $>$ Median) durchgeführt. Es wurde das in Punkt 2 b beschriebene sequentielle Testverfahren verwendet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und einer bestimmten Systemorganklasse und einer bevorzugten Bezeichnung zugeordnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Im Protokoll waren optional Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte vorgesehen. (z.B. Ja/Nein für vorausgegangene Behandlungen mit Systemtherapeutika, Biologika, TNF-α Biologika, Verwendung von Phototherapien, Versagen einer Biologika-Vortherapie, darüber hinaus wurde als möglicherweise relevant benannt: PASI, BSA, BMI und Körpergewicht zu Behandlungsbeginn, geographische Region, Geschlecht, Alter, Ethnie, Begleittherapien, etc.). Patientenaufstellungen mit Labortoxizitäten werden nach Behandlungsarm dargestellt. Vitalzeichen werden nach Studienwoche und Behandlungsgruppe dargestellt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Anzahl der Studienteilnehmer Induktionsphase: 210 mg Q2W Brodalumab (Induktionsphase) a) 222 b) 222 c) 222 140 mg Q2W Brodalumab (Induktionsphase) a) 219 b) 219 c) 219

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Placebo (Induktionsphase) a) 220 b) 220 c) 220 Absetzphase: <u>Re-randomisierte Patienten (Patienten der ursprünglichen Arme Brodalumab-Arme, die ein Ansprechen (sPGA 0 oder 1) erreichten Brodalumab 210 mg in der Induktionsphase</u> Brodalumab 210 mgQ2W (Absetzphase) a) 83 b) 83 c) 83 Placebo (Absetzphase) a) 84 b) 84 c) 84 <i>Brodalumab 140 mg in der Induktionsphase</i> Brodalumab 140 mg Q2W (Absetzphase) a) 57 b) 57 c) 57 Placebo (Absetzphase) a) 59 b) 59 c) 59 <u>Patienten der ursprünglichen Brodalumab-Arme, die zu Woche 12 kein Ansprechen der Krankheit erreichten, wurden nicht re-randomisiert und erhielten ab Woche 12 Brodalumab 210 mg Q2W. Auch die Patienten, die während der Induktionsphase in den Placebo-Arm randomisiert waren wurden nicht re-randomisiert und erhielten ab Woche 12 Brodalumab 210 mg Q2W.</u>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden /	Einschluss des ersten Patienten: 29.08.2012 Ende der Studie (letzte Visite des letzten Patienten): 02.10.2015

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde durch den Sponsor vorzeitig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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



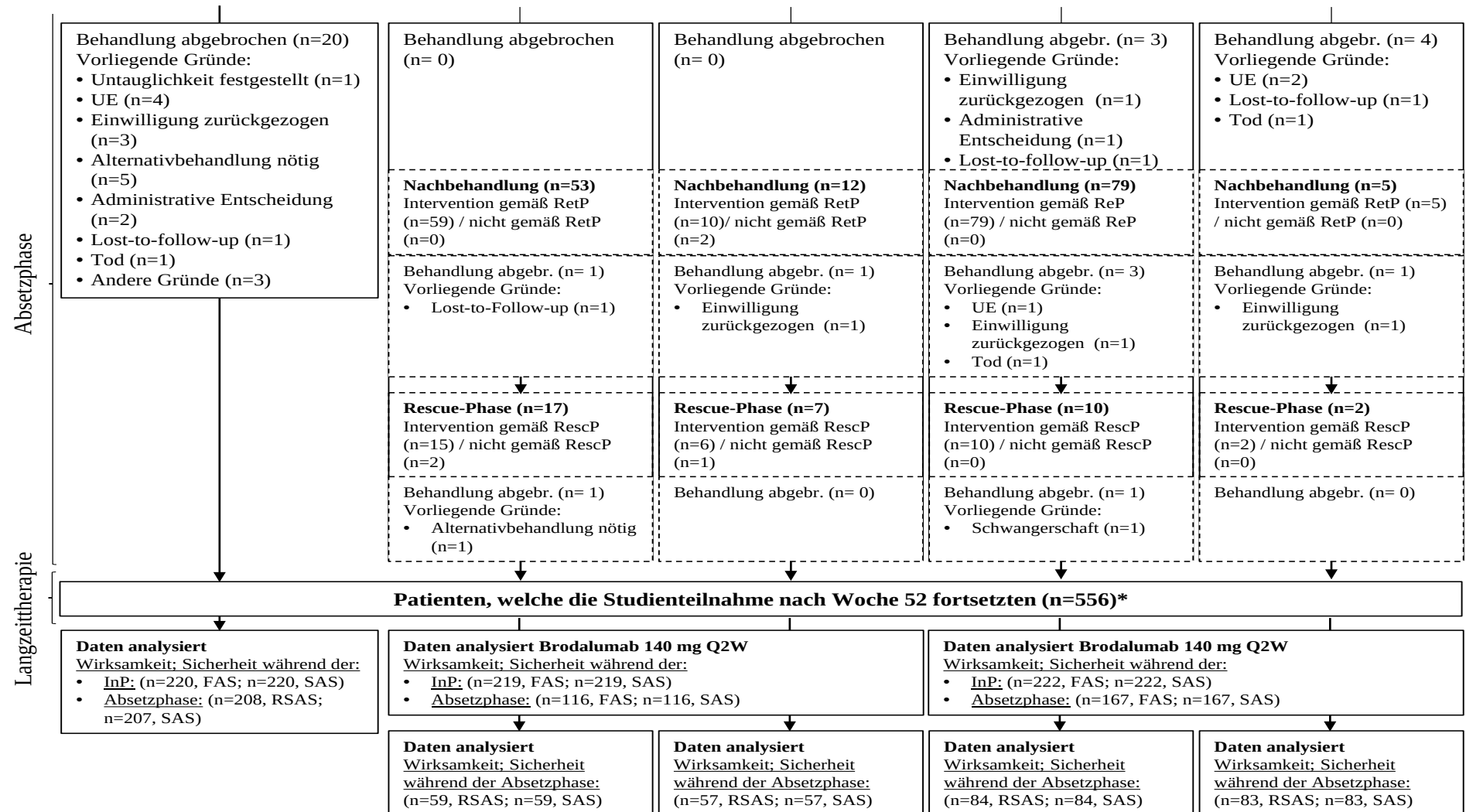


Abbildung 149: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 20120102 (NCT01708590 / 2012-000651-13, AMAGINE-1)

*Angabe laut Studienbericht; FAS: Full Analysis Set, OPL: Open-Label-Phase; R: Randomisierung; ReR: Re-Randomisierung; RetP: Retreatment-Phase; RescP: Rescue-Phase; RSAS: SAS der re-randomisierten Patienten; SAS: Safety Analysis Set

Tabelle 4-23 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 20120103 (AMAGINE-2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Studienziel und Fragestellung: Zielsetzung der Studie ist der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Brodalumab verglichen mit Placebo und Ustekinumab bei Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis. Die Verabreichung der Studienmedikamente erfolgte dabei über 52 Wochen hinweg beginnend mit einer 12-wöchigen Induktionsphase, der sich eine Erhaltungsphase anschloss. In der Induktionsphase erhielten die Patienten alle zwei Wochen entweder Brodalumab (210 mg oder 140 mg), Ustekinumab oder die entsprechenden Placebos. Nach einer Re-Randomisierung der Brodalumab-Arme erhielten die Patienten entweder: • alle zwei Wochen Brodalumab 210 mg, • alle zwei Wochen Brodalumab 140 mg, • alle vier Wochen Brodalumab 140 mg oder • alle acht Wochen Brodalumab 140 mg. Nach Woche 12 wurden die Patienten des Placebo-Arms auf eine Behandlung mit Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen umgestellt. Die Studie wurde entworfen, um die Überlegenheit von Brodalumab sowohl im Vergleich zu Placebo als auch zu Ustekinumab zu untersuchen. Hypothesen: Erster Teil der primären Hypothesen: Brodalumab 210 mg Q2W und Brodalumab 140 mg Q2W zeigen eine höhere Wirksamkeit bei moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis verglichen mit Placebo, gemessen über den Anteil an Patienten mit Therapieerfolg basierend auf sPGA und PASI 75 zu Woche 12. Zweiter Teil der primären Hypothesen: Mit Brodalumab erreichen nach Woche 12 mehr Patienten eine Abheilung der Symptomatik der moderaten bis schweren Plaque-Psoriasis (gemessen über den Anteil an Patienten, welche PASI 100 erreichen) verglichen mit Ustekinumab. Weitere Hypothesen: Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis, welche die Therapie mit Brodalumab 210 mg Q2W oder 140 mg Q2W fortführen, zeigen ein höheres Ansprechen verglichen mit jenen Patienten, welche Brodalumab in einer niedrigeren Häufigkeit in der Erhaltungsphase erhalten, gemessen über den Anteil an Patienten mit einem sPGA-Erfolg (sPGA 0 oder 1) in Woche 52. Für Vergleiche gegenüber Placebo wurde das folgende sequentielle Testverfahren verwendet: - 1. Stufe: Für Brodalumab 210 mg und 140 mg vs. Placebo: PASI 75-Response und sPGA-Erfolg zu Woche 12 - 2. Stufe: PASI 100-Response zu Woche 12 (Brodalumab 210 mg vs. Placebo) - 3. Stufe: sPGA von 0 zu Woche 12 (Brodalumab 210 mg vs. Placebo)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- 4. Stufe: PASI 100-Response zu Woche 12 (Brodalumab 140 mg vs. Placebo) - 5. Stufe: sPGA von 0 zu Woche 12 (Brodalumab 140 mg vs. Placebo) - 6. Stufe: PSI-Response zu Woche 12 (Brodalumab 210 mg vs. Placebo) - 7. Stufe: PSI-Response zu Woche 12 (Brodalumab 140 mg vs. Placebo) Für Vergleiche gegenüber Ustekinumab wurde das folgende sequentielle Testverfahren verwendet: - 1. Stufe: PASI 100-Response zu Woche 12 (Brodalumab 210 mg vs. Ustekinumab) und PASI 100-Response zu Woche 12 (Brodalumab 140 mg für Patienten mit Gewicht ≤ 100 kg und Brodalumab 210 mg für Patienten mit Gewicht > 100 kg vs. Ustekinumab) - 2. Stufe: PASI 100-Response zu Woche 12 (Brodalumab 140 mg vs. Ustekinumab) - 3. Stufe: PASI 75-Response zu Woche 12 (Brodalumab 210 mg vs. Ustekinumab) - 4. Stufe: PASI 75-Response zu Woche 12 (Brodalumab 140 mg für Patienten mit Gewicht ≤ 100 kg und Brodalumab 210 mg für Patienten mit Gewicht > 100 kg vs. Ustekinumab)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, doppelt-kontrollierte multinationale Phase-III-Studie mit Doppel-Dummy-Technik. Vor Studienbeginn erfolgte eine Randomisierung in einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:1:1 • Brodalumab 210 mg Q2W • Brodalumab 140 mg Q2W • Ustekinumab • Placebo Nach einer 12-wöchigen Induktionsphase erfolgte eine Re-Randomisierung der Patienten in den Brodalumab-Armen in einem Zuteilungsverhältnis 2:2:2:1 • Brodalumab 210 mg Q2W • Brodalumab 140 mg Q2W • Brodalumab 140 mg Q4W • Brodalumab 140 mg Q8W Außerdem erfolgte nach der 12-wöchigen Induktionsphase eine Umstellung der Patienten des Placebo-Arms auf Brodalumab 210 mg Q2W. Die zu Studienbeginn auf Ustekinumab randomisierten Patienten wurden nach 52 Wochen ebenfalls auf Brodalumab 210 mg Q2W umgestellt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-	Änderungen im Protokoll: Insgesamt gab es drei Protokolländerungen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	/Ausschlusskriterien), mit Begründung	In der ersten Protokolländerung vom 31.05.2012 wurde u.a. die Sprache der Sicherheits-Berichtserstattung aktualisiert, die Sprache bezüglich der topischen Therapie präzisiert, um zu verdeutlichen, dass eine topische Therapie mit Urea bis Woche 64 nicht gestattet ist, und zusätzliche Fertigungsstandorte aufgeführt einschließlich der Beschreibung des Wechsels während der Studie auf in Rhode Island-produziertes Material für Patienten aus den USA und Kanada. In der zweiten Protokolländerung vom 17.10.2013 wurden die Hepatotoxizitäts-Kriterien geklärt. Außerdem wurde ein Sicherheits-Follow-Up-Besuch ergänzt mit der entsprechenden Verlängerung der Studiendauer. Die dritte Protokolländerung vom 26.03.2014 bezog sich auf die Identifizierung von suizidalem Verhalten und Suizidgedanken als potentiell Risiko und nach einer Diskussion mit den Aufsichtsbehörden wurde der Columbia Suicide Severity Rating Score und der Patient Health Questionnaire-8 als Instrument zur Überwachung der Sicherheit der Patienten eingeführt. Aufgrund dieser Änderung wurde die Protokollsynopse überarbeitet, um die aktuellen Studienprozesse zu reflektieren. Änderungen in der statistischen Analyse: Die erste Version des statistischen Analyseplans war vom 20.02.2012. Der statistische Analyseplan wurde geändert, um die Protokolländerungen zu reflektieren. Der finale Analyseplan datiert vom 07.10.2014.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Unterschriebene Einwilligungserklärung des Patienten • Alter zwischen 18 und 75 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings • Stabile moderate bis schwere Plaque-Psoriasis für mindestens 6 Monate vor der ersten Dosis der Studienmedikation (z. B. keine Veränderungen in der Morphologie oder signifikante Schübe der Krankheitsaktivität aus Sicht des Prüfarztes) • Patient stellt aus Sicht des Prüfarztes einen geeigneten Kandidaten für eine Behandlung mit einem biologischen Präparat nach den regionalen Zulassungen dar • Betroffene Körperoberfläche $\geq 10\%$, PASI ≥ 12 und sPGA ≥ 3 zum Screeningzeitpunkt und zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung • Negativer Serum-Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings und negativer Urin-Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung bei Frauen, welche nicht operativ sterilisiert wurden oder sich nicht seit mindestens zwei Jahren in der Postmenopause (bestätigt durch das Follikelstimulierende Hormon {FSH}) befinden • Keine bekannte aktive Tuberkulose • Negativer Tuberkulose-Test während des Screenings, entweder definiert als:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- o negativer Purified Protein Derivative (PPD)-Test (< 5 mm Verhärtung innerhalb der 48 bis 72 Stunden nach der Injektion) ODER - o negativer <i>Quantiferon</i>-Test Patienten mit einem positiven PPD-Test und einer Impfung gegen <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> (BCG) sind zu der Studie zugelassen, wenn der <i>Quantiferon</i>-Test negativ ist. Patienten mit einem positiven PPD-Test (aber ohne einer Impfung gegen BCG) oder Patienten mit einem positiven bzw. unklarem <i>Quantiferon</i>-Test sind zu der Studie zugelassen, wenn folgendes zutrifft: - o keine Symptome nach dem von Amgen zur Verfügung gestellten Tuberkulose-Prüfblatt - o dokumentierte Vorgeschichte einer kompletten adäquaten Prophylaxe (nach lokalem Behandlungsstandard) - o kein bekannter Kontakt zu einem aktiven Tuberkulose-Fall nach der neuesten Prophylaxe - o kein Befund für eine aktive Tuberkulose bei einer Thorax-Röntgenaufnahme innerhalb der drei Monaten vor der ersten Dosis des Prüfpräparats Ausschlusskriterien: • Diagnose einer erythrodermen Psoriasis, pustulösen Psoriasis, Psoriasis guttata, Medikamenten-induzierten Psoriasis oder anderer Hautleiden zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs (z.B. Ekzeme), welche die Auswertung eines Effektes auf die Psoriasis durch das Prüfpräparat beeinträchtigen könnte • Patient mit aktiver Infektion oder einer Vorgeschichte von Infektionen, die folgendes beinhaltet: - o Jede aktive Infektion für welche systemische Antiinfektiva innerhalb 28 Tage vor der ersten Dosis des Prüfpräparats verabreicht wurden - o Eine schwere Infektion, welche einen Krankenhaus-aufenthalt bzw. intravenöse Antiinfektiva innerhalb von acht Wochen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats erforderte - o Wiederkehrende oder chronische Infektionen bzw. andere aktive Infektionen, auf Grund dessen die Studie für den Patienten laut Prüfarzt belastend sein könnte • Patient mit systemischer Erkrankung (z.B. Niereninsuffizienz, Herzfehler, Bluthochdruck, Lebererkrankungen, Diabetes, Anämie), welche vom Prüfarzt als klinisch signifikant und unkontrollierbar eingestuft wurde • Patient mit bekannter Vorgeschichte eines diagnostizierten Morbus-Crohn • Patient mit bekannter Vorgeschichte eines diagnostizierten Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV • Patient mit Myokardinfarkt oder instabiler Angina Pectoris innerhalb der vergangenen zwölf Monate vor der ersten Dosis des Prüfpräparats

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patient mit jedweder aktiven Malignität, inklusive Beweise für kutane Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome der Haut oder Melanome • Patient mit der Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre außer behandelte und als geheilt angesehene kutane Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome der Haut, lokale Zervixkarzinome oder lokale Mammakarzinome • Patient mit jedweden simultanen Beschwerden, auf Grund dessen die Studie für den Patienten laut Prüfarzt belastend sein könnte • Patient mit auffälligen Laborwerten beim Screening, inklusive einem der folgenden: ○ Aspartataminotransferase oder Alaninaminotransferase > 2 x der normalen Obergrenze ○ Im Serum enthaltenes direktes Bilirubin $\geq 1,5$ mg/dl (25,7 μmol/l) ○ Anzahl der weißen Blutkörperchen < $3 \times 10^3/\mu$l ○ ANC < $2 \times 10^3/\mu$l ○ Jeder andere auffällige Laborwert, welcher, laut Meinung des Prüfarztes, den Patienten davon abhält, die Studie zu beenden oder die Auswertungen der Studienergebnisse behindert • Topische Therapien ○ Hochpotente oder potente topische Steroide bzw. topisches Anthralin/ Dithranol innerhalb 28 Tage vor der ersten Dosis des Prüfpräparats ○ Jede andere Formulierung oder Wirkstärke einer topischen Therapie innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosierung des Prüfpräparats (Ausnahmen: topische Steroide mit oberer mittlerer Stärke oder unterer Dosierung, welches auf das Gesicht, die Achseln oder in der Leistengegend aufgetragen wurde; Hautpflegecremes ohne Urea oder alpha- bzw. beta-Hydroxysäure; Shampoos ohne Steroide) • Gebrauch eines der folgenden Anwendungen innerhalb der letzten 28 Tage vor der ersten Dosis des Prüfpräparats: UVA-Licht-Therapie (mit oder ohne Psoralen); UVB-Licht-Therapie; Excimerlaser; orale Retinoide; Methotrexat; Cyclosporin; systemisch verabreichte Calcineurin-Inhibitoren; Azathioprin; Thioguanin; Hydroxyurea; Fumarat; orale oder parenterale Kortikosteroide inklusive intramuskulärer oder intraartikulärer Anwendung (Ausnahme: eine Aufnahme über die Ohren, die Nase, die Augen oder inhalierte Kortikosteroide in den empfohlenen Dosen sind erlaubt); andere nicht-biologische systemische Therapien gegen Psoriasis • Patient hat innerhalb der letzten 28 Tage vor der ersten Dosis des Prüfpräparats (oder länger, entsprechend den lokalen Bestimmungen in Bezug auf Ustekinumab, z. B. 1 Jahr in den USA für BCG-Impfungen) Lebendvakzine erhalten • Anwendung einer Ustekinumab- und/oder Anti-IL-17-Therapie oder andere experimentell oder kommerziell verfügbare biologische Immunmodulatoren innerhalb der letzten 12 Wochen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Der Patient nimmt aktuell bzw. nahm bis vor 30 Tagen an einer anderen Prüfstudie teil oder erhält andere Prüfmedikamente • Andere Prüfprozesse wurden ausgeschlossen • Der Patient hat eine bekannte Unverträglichkeit gegenüber einem der Produkte oder Inhaltsstoffe, welche ihm verabreicht werden sollen • Frauen, welche nicht gewillt sind eine effektive Verhütungsmethode während der Behandlung und 15 Wochen nach der letzten Dosis (bei Studienabbruch vor Woche 52) bzw. acht Wochen nach der letzten Dosis (bei Studienabbruch in oder nach Woche 52) zu verwenden (Ausnahme: operative Sterilisierung oder seit mindestens zwei Jahren in der Menopause, welche durch das FSH bestimmt wurde) • Schwangere oder stillende Frauen bzw. Frauen, welche den Plan haben, während der Studie oder innerhalb 15 Wochen (bei Studienabbruch vor Woche 52) bzw. acht Wochen (bei Studienabbruch in oder nach Woche 52) nach der letzten Dosis, schwanger zu werden • Patient wird zu den geplanten Studienvisiten oder Anwendungen laut Patient und Prüfarzt nach bestem Wissen nicht verfügbar sein • Einschränkung des Patienten, durch die, laut dem Prüfarzt, die Fähigkeit des Patienten, Einwilligung zu geben und allen erforderlichen Anforderungen nachzukommen, beeinträchtigt ist
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 142 Studienzentren in den Ländern Australien, Frankreich, Kanada, den Niederlanden, Österreich, Polen, Portugal, Spanien, Tschechien, Ungarn, und in den USA durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Subkutane Injektionen mit Behandlung mit der Studienmedikation bzw. Ustekinumab bzw. Placebo: • Brodalumab in der Dosierung 140 mg Q2W oder 210 mg Q2W in den ersten 12 Wochen bzw. 140 mg Q2W, 140 mg Q4W, 140 mg Q8W oder 210 mg Q2W nach Woche 12 • Ustekinumab 45 mg (Gewicht des Patienten bei Baseline ≤ 100 kg) oder 90 mg (Gewicht des Patienten bei Baseline > 100 kg) • Placebo
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte Die primären Endpunkte für den Vergleich Brodalumab (210 mg Q2W; 140 mg Q2W) vs. Placebo waren definiert als Anteil der Patienten mit: • PASI 75-Response zu Woche 12; • sPGA-Wert von 0 (symptomfrei) oder 1 (fast symptomfrei) zu Woche 12. Der primäre Endpunkt für den Vergleich Brodalumab (210 mg Q2W; 140 mg Q2W für Patienten ≤ 100 kg und 210 mg Q2W für Patienten > 100 kg) vs. Ustekinumab war definiert als der Anteil der Patienten mit PASI 100-Response zu Woche 12.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zentrale Sekundäre Endpunkte Die zentralen sekundären Endpunkte für den Vergleich Brodalumab (210 mg Q2W; 140 mg Q2W) vs. Placebo waren definiert als Anteil der Patienten mit: • PASI 100-Response zu Woche 12 • sPGA-Wert von 0 zu Woche 12 • Psoriasis Symptom Inventory (PSI)-Wert von ≤ 8 (total Score) und kein Item-Score > 1 zu Woche 12. Die zentralen sekundären Endpunkten für den Vergleich Brodalumab vs. Ustekinumab waren definiert als Anteil der Patienten mit: • PASI 100-Response zu Woche 12 für Brodalumab 140 mg Q2W • PASI 75-Response zu Woche 12 für Brodalumab 210 mg Q2W • PASI 75-Response zu Woche 12 für Brodalumab 140 mg Q2W für Patienten ≤ 100 kg und 210 mg Q2W für Patienten > 100 kg • sPGA-Wert von 0 oder 1 zu Woche 52 (Erhaltungsphase). Weitere Sekundäre Endpunkte von Brodalumab (210 mg Q2W; 140 mg Q2W) vs. Placebo und vs. Ustekinumab: • Zeit bis zum Erreichen eines sPGA-Wertes von 0 oder 1 während der Induktionsphase • Zeit bis zum Erreichen einer PASI 50-, -75-, -90- und -100-Response während der Induktionsphase • sPGA-Wert von 0 zu Woche 12 • PASI 100 zu Woche 52 • PASI 75 zu Woche 52 • sPGA-Wert von 0 oder 1 zu Woche 52 bei Patienten mit einem sPGA-Wert von 0 oder 1 zu Woche 12 • Zu den jeweiligen Messzeitpunkten der Datenerhebung: ○ sPGA-Wert von 0 oder 1 ○ sPGA-Wert von 0 ○ PASI 75 und 100 ○ PASI 50 und 90 ○ Prozentuale PASI-Verbesserung ○ Absoluter PASI-Score ○ betroffene BSA ○ NAPS ○ Patienten-berichtete Endpunkte (PSI, DLQI, WLQ) ○ pharmakokinetische Endpunkte Sicherheitsendpunkte • Unerwünschte Ereignisse • Ereignisse von besonderem Interesse • Anti-Brodalumab-Antikörper

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Elektrokardiogramme
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Punkt 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es gab 2 Familien von Null-Hypothesen (Brodalumab vs- Placebo und Brodalumab vs. Ustekinumab). Es wurde eine Fallzahl von 1.800 Patienten benötigt, um mit einer Power von mindestens 90 % einen Unterschied in der PASI 75-Response zwischen Brodalumab und Ustekinumab zu erkennen. Die beiden Nullhypothesen wurden parallel mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,01$ (Brodalumab vs. Placebo) und $\alpha = 0,04$ (Brodalumab vs. Ustekinumab) getestet. Im Übrigen wurde die oben beschriebene sequentielle Testprozedur verwendet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die primäre Analyse wurde nach Abschluss der Visite zu Woche 52 bzw. nach Studienabbruch durchgeführt. Diese Analyse beinhaltete Endpunkte der Induktionsphase (bis Woche 12) sowie Endpunkte der Erhaltungs- und Rescue-Phase (bis Woche 52). Die Randomisierung der Induktionsphase (bis Woche 12) und der Erhaltungsphase (bis Woche 52) wurden erst nach Erreichen der von Woche 52 entblindet. Dieser Bericht beinhaltet alle Daten bis Woche 52 sowie bis zum Datenschnitt am 22 September 2014.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden sowohl bei der ersten Randomisierung als auch bei der Re-Randomisierung nach Woche 12 durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) einem Behandlungsarm zugeordnet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die erste Randomisierung erfolgte nach dem Screening. Die Patienten der Brodalumab-Arme wurden nach der 12-wöchigen Induktionsphase erneut randomisiert. Randomisierung vor Behandlungsbeginn: Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines permutierten Blockdesigns innerhalb jeder Gruppe, basierend auf - dem Gesamtkörpergewicht vor Behandlungsbeginn (≤ 100 kg, > 100 kg), - vorheriger Therapie mit Biologika (ja oder nein) und - geographischer Region (Einteilung nach Ländern und innerhalb der Vereinigten Staaten zusätzlich nach 4 Regionen {Westen der USA, Mittlerer Westen der USA, Nordosten der USA, Süden der USA}). Re-Randomisierung nach Induktionsphase: Die Re-Randomisierung der Patienten in den Brodalumab-Armen nach Woche 12 erfolgte auch hier mit Hilfe eines permutierten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Blockdesigns innerhalb jeder Gruppe, basierend auf es permutierten Blockdesigns innerhalb jeder Gruppe, basierend auf • dem Gesamtkörpergewicht nach Woche 12 (≤ 100 kg, > 100 kg), • dem Therapie-Ansprechen des Patienten nach Woche 12 (sPGA = 0, sPGA ≥ 1) dem ursprünglich randomisierten Behandlungsarm des Patienten (210 mg Q2W, 140 mg Q2W), • dem ursprünglich randomisierten Behandlungsarm des Patienten (Brodalumab 210 mg Q2W, 140 mg Q2W).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Bei der Re-Randomisierung für die Erhaltungstherapie erhielt jeder Patient eine zweite einzigartige Randomisierungs-Nummer. Um die Verblindung der Behandlungsarme aufrecht zu erhalten, wurde auch den Patienten in der Placebo- und in der Ustekinumab-Gruppe eine zweite Randomisierungsnummer zugeteilt, obwohl diese kein zweites Mal randomisiert wurden. Die erste sowie die Re-Randomisierung blieben verblindet bis alle Patienten Woche 52 erreicht hatten bzw. die Studie beendeten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungslisten für die erste Randomisierung sowie für die Re-Randomisierung wurden von Amgen erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Verblindung der Probanden/ Patienten und b) Verblindung derjenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten und c) Verblindung derjenigen, die die Zielgrößen beurteilten Bis zum Ende der Verblindung erhielten die Patienten Placebo als Ersatz für Brodalumab und/oder Ustekinumab, um die Verblindung aufrecht zu erhalten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Injektionen wurden in identischen Verpackungen aufbewahrt und genauso gelagert und verpackt wie die jeweilige Studienmedikation. Die Nicht-Amgen Studienmedikation wurde in einem Paket mit einer befüllten Spritze von Janssen Biotech verpackt, von Amgen neu-verpackt, um die Verblindung aufrecht zu erhalten, und von Amgen vertrieben.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Populationen für die Wirksamkeitsanalyse: Full Analysis Set (FAS): Das FAS wurde für die primäre Analyse der Studie verwendet. Das FAS beinhaltet alle randomisierten Patienten der ersten Randomisierung in Woche 0. Die Patienten

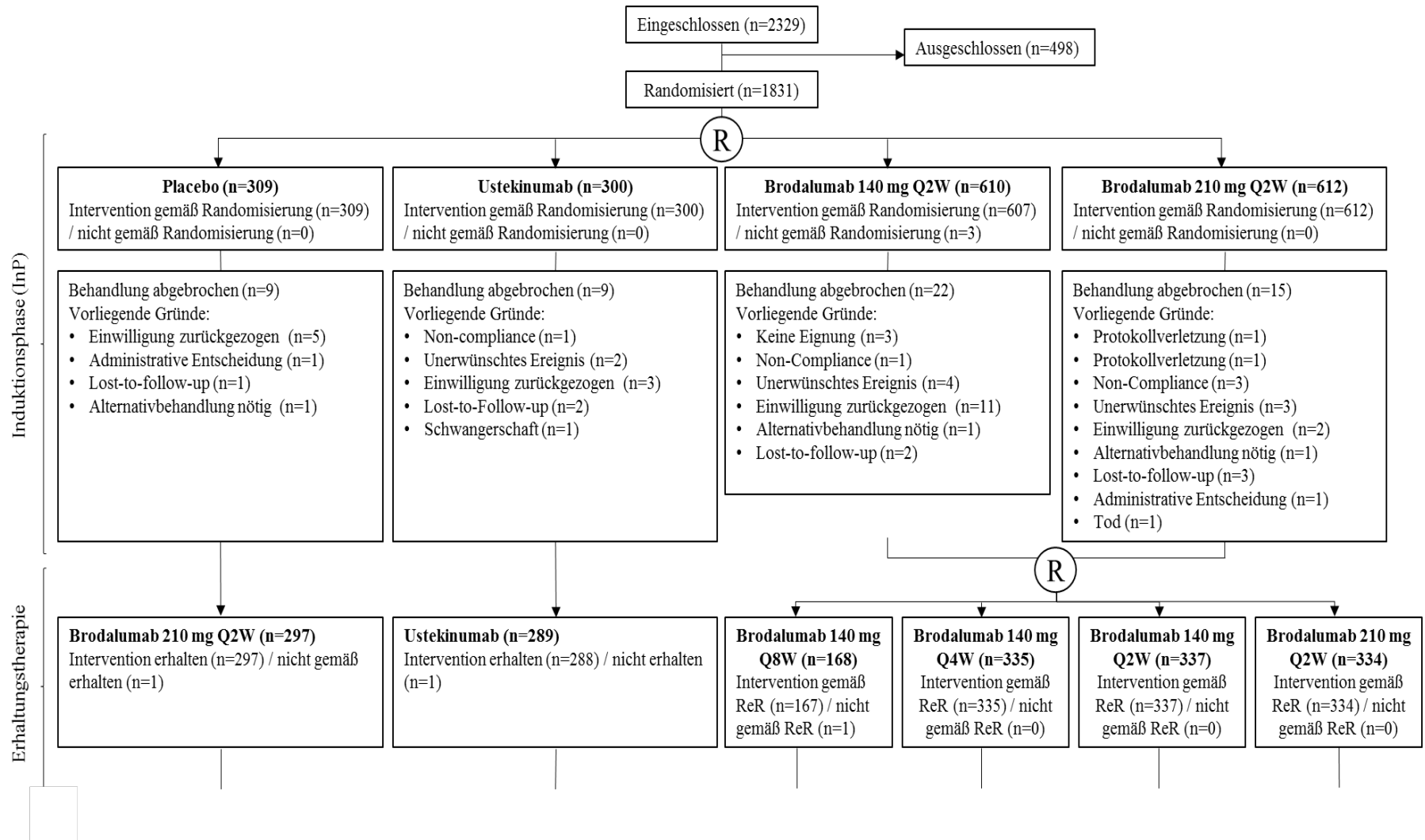
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurden entsprechend ihrer ursprünglich randomisierten Behandlungsgruppe analysiert. Efficacy Analyse Set (EAS) mit folgenden Teildatensätzen: • Erhaltungsphase (re-randomisierte Patienten): enthält alle Patienten, die nach Woche 12 re-randomisiert wurden. • Erhaltungsphase (nicht-re-randomisierte Patienten): enthält alle Patienten, die nicht nach Woche 12 re-randomisiert wurden. • Erhaltungsphase: enthält alle Patienten aus den beiden obigen Datensätzen • Rescue-Phase bis Woche 52: enthält alle Patienten, die sich bis Woche 52 für die Rescue-Phase qualifiziert haben, außer denjenigen, die eingangs zum Placebo-Arm zugeordnet wurden. • Rescue-Phase bis Woche 52 (re-randomisierte Patienten): enthält alle re-randomisierten Patienten, die bis sich Woche 52 für die Rescue-Phase qualifiziert haben. • Langzeit-Evaluations-Set: enthält alle Personen, die nach Woche 52 weiter untersucht wurden. • Rescue-Phase nach Woche 52: enthält alle Patienten, die nach Woche 52 Rescue-Therapie benötigen. Sicherheitsanalyseset (SAS): Das SAS für die Sicherheitsanalyse beinhaltet alle randomisierten Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden entsprechend ihrer ursprünglich randomisierten Behandlung analysiert. Wirksamkeitsanalyse Alle primären, sekundären und explorativen Zielkriterien zu Woche 12 wurden anhand des FAS analysiert. , wurden so bestimmt, dass mit dem sequentiellen Testverfahren die statistische Signifikanz des Tests durch Vergleichen der adjustierten p-Werte mit einem nominalen Signifikanzniveau von 0,05 erreicht werden konnte. Die p-Werte für die Analyse weiterer sekundärer und der explorativen Zielkriterien wurden nominal ohne Adjustierung für die Multiplizität des Testens berechnet. Bewertung der primären Endpunkte Im Vergleich mit dem Placebo-Behandlungsarm waren die co-primären Endpunkte PASI 75-Response und sPGA-Erfolg (sPGA-Wert von 0 oder 1) zu Woche 12. Im Vergleich mit dem Ustekinumab-Behandlungsarm war der primäre Endpunkt die PASI 100-Response zu Woche 12. Da alle diese Endpunkte dichotome Variablen sind, wurde ein Chochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, angepasst an das Gesamtkörpergewicht vor Therapiebeginn (≤ 100 kg, > 100 kg), an eine vorherige Therapie mit Biologika (ja, nein) und an die geographische Region, angewendet, um den Therapieerfolg zu überprüfen. Für das Ansprechen von PASI 75 und 100 wurde nach der PASI-Gruppe vor Behandlungsbeginn ($\leq$ Mittelwert, $>$ Mittelwert) adjustiert. Für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		das Ansprechen von sPGA wurde nach der sPGA-Gruppe vor Behandlungsbeginn (3, 4 oder 5) adjustiert. Bewertung der zentralen sekundären Endpunkte <i>Brodalumab 210 mg vs. Placebo und Brodalumab 140 mg vs. Placebo</i> Vergleich der Anteile der Patienten mit: • PASI 100-Response zu Woche 12; • sPGA-Wert 0 zu Woche 12; • PSI-Wert von ≤ 8 (total Score) und kein Item Score > 1 zu Woche 12. <i>Brodalumab vs. Ustekinumab</i> • Brodalumab 140 mg: Vergleich der Anteile der Patienten mit PASI 100-Response zu Woche 12. • Brodlumab 210 mg: Vergleich der Anteile der Patienten mit PASI 75-Response im Brodalumab-Arm und PASI 100-Response im Ustekinumab-Arm. • Brodalumab 140 mg für Patienten ≤ 100 kg und 210 mg für Patienten > 100 kg: Vergleich der Anteile der Personen mit PASI 75-Response im Brodalumab-Arm und PASI 100-Response im Ustekinumab-Arm. Alle Vergleiche wurden mit Hilfe eines CMH-Tests, adjustiert für das Gesamtkörpergewicht, vorherige Therapie mit Biologika, geographische Region und PASI-Gruppe vor Behandlungsbeginn ($\leq$ Mittelwert, $>$ Mittelwert) durchgeführt. Sequentielles Testverfahren Innerhalb der Vergleiche gegenüber Placebo- und Ustekinumab wurde der primäre Endpunkt zuerst getestet. Falls die Nullhypothese für keinen der primären Endpunkte innerhalb eines Armes abgelehnt wurde, wurden alle nachfolgenden Hypothesen für den sekundären Hauptendpunkt innerhalb dieses Armes zu Woche 12 nicht getestet. Falls jedoch die Nullhypothese für den primären Endpunkt innerhalb eines Armes abgelehnt wurde, wurde im sequentiellen Testverfahren weitergetestet bis die Nullhypothese nicht mehr abgelehnt wurde.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Alle unerwünschten Ereignisse wurden mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und einer bestimmten Systemorganklasse und einem bevorzugten Begriff zugeordnet. Labortabellen, basierend auf der Version 4.03 der Common Toxicology Criteria for Adveres Events (CTCAE), wurden zur Verfügung gestellt, um die Laborwerte vor Behandlungsbeginn mit den höchsten Werten nach Baseline zu vergleichen. Patientenauflistungen mit $\geq$ Grad 2 Labortoxizitäten wurden bereitgestellt. Vitalzeichen (Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck, Atmung) wurden zusammengefasst. Die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Elektrokardiogramm-Auswertungen wurden als standard-of-care – Routine angewendet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Anzahl der Studienteilnehmer Induktionsphase: 210 mg Q2W Brodalumab (Induktionsphase) a) 612 b) 612 c) 612 140 mg Q2W Brodalumab (Induktionsphase) a) 610 b) 607 c) 610 Ustekinumab (Induktionsphase) a) 300 b) 300 c) 300 Placebo (Induktionsphase) a) 309 b) 309 c) 309 Re-Randomisierung der Brodalumab-Arme (Erhaltungsphase): Brodalumab 210 mg Q2W (Erhaltungsphase) a) 334 b) 334 c) 334 Brodalumab 140 mg Q2W (Erhaltungsphase) a) 337 b) 337 c) 337 Brodalumab 140 mg Q4W (Erhaltungsphase) a) 335 b) 335 c) 335

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Brodalumab 140 mg Q8W (Erhaltungsphase) a) 168 b) 167 c) 168
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 22.08.2012 Ende der Studie (letzte Visite des letzten Patienten): 16.10.2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde durch den Sponsor vorzeitig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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



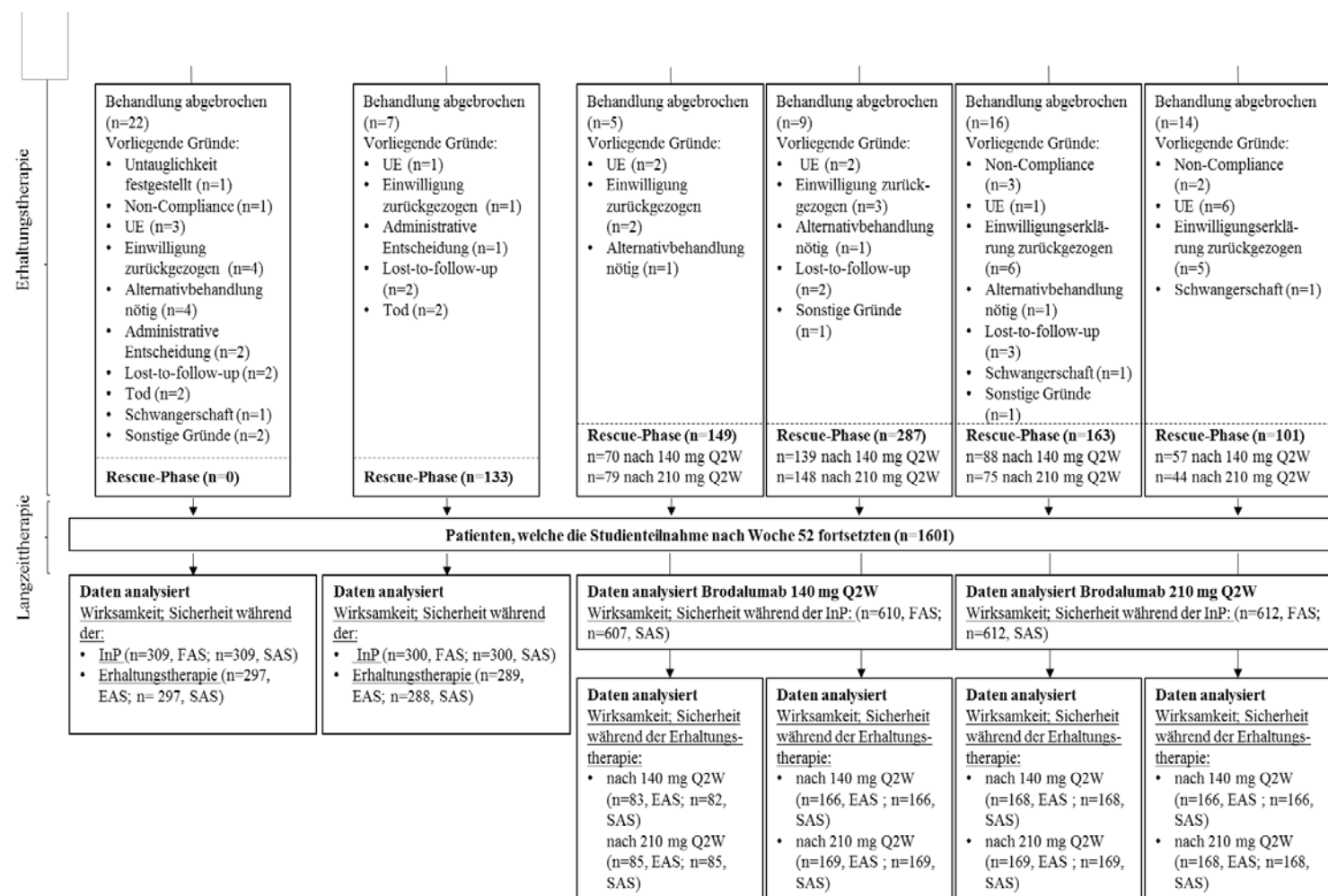


Abbildung 150: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – 20120103 (NCT01708603, 2012-000656-34, AMAGINE-2)

Tabelle 4-23 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 20120104 (NCT01708629, 2012-000667-24, NCT02786732, AMAGINE-3)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Studienziel und Fragestellung: Das Ziel der Studie ist die Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktions- und Erhaltungstherapie mit Brodalumab verglichen mit Placebo und Ustekinumab in Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis. Die Verabreichung der Studienmedikamente erfolgte in der 12-wöchigen Induktionsphase alle zwei Wochen. Patienten erhielten Brodalumab (210 mg oder 140 mg), Ustekinumab oder die entsprechenden Placebos. Nach Woche 12 erfolgte eine Re-Randomisierung der Patienten in den Brodalumab-Armen, und sie erhielten bis Woche 52 alle zwei Wochen Brodalumab 210 mg, alle zwei Wochen Brodalumab 140 mg, alle vier Wochen Brodalumab 140 mg oder alle acht Wochen Brodalumab 140 mg. Nach Woche 12 wurden die Patienten des Placebo-Arms auf eine Behandlung mit Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen umgestellt. Die Studie wurde entworfen, um die Überlegenheit von Brodalumab im Vergleich zu Placebo, bzw. Ustekinumab zu untersuchen. Folgende Hypothesen wurden getestet. Hypothesen: Erster Teil der primären Hypothesen: Brodalumab 210 mg Q2W und Brodalumab 140 mg Q2W zeigen eine höhere Wirksamkeit bei moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis verglichen mit Placebo, gemessen über den Anteil an Patienten mit Therapieerfolg basierend auf sPGA und PASI 75 in Woche 12. Zweiter Teil der primären Hypothesen: Mit Brodalumab erreichen nach Woche 12 mehr Patienten eine Abheilung der Symptomatik der moderaten bis schweren Plaque-Psoriasis (gemessen über den Anteil an Patienten, welche PASI 100 erreichen) verglichen mit Ustekinumab. Weitere Hypothesen: Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis, welche die Therapie mit Brodalumab 210 mg Q2W oder 140 mg Q2W fortführen, zeigen ein höheres Ansprechen verglichen mit jenen Patienten, welche Brodalumab in einer niedrigeren Häufigkeit in der Erhaltungsphase erhalten, gemessen über den Anteil an Patienten mit einem sPGA-Erfolg (sPGA 0 oder 1) in Woche 52. Für Vergleiche gegenüber Placebo wurde das folgende sequentielle Testverfahren verwendet: - 1. Stufe: Für Brodalumab 210 mg und 140 mg vs. Placebo: PASI 75-Response und sPGA-Erfolg zu Woche 12 - 2. Stufe: PASI 100-Response zu Woche 12 (Brodalumab 210 mg vs. Placebo) - 3. Stufe: sPGA von 0 zu Woche 12 (Brodalumab 210 mg vs. Placebo)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- 4. Stufe: PASI 100-Response zu Woche 12 (Brodalumab 140 mg vs. Placebo) - 5. Stufe: sPGA von 0 zu Woche 12 (Brodalumab 140 mg vs. Placebo) - 6. Stufe: PSI-Response zu Woche 12 (Brodalumab 210 mg vs. Placebo) - 7. Stufe: PSI-Response zu Woche 12 (Brodalumab 140 mg vs. Placebo) Für Vergleiche gegenüber Ustekinumab wurde das folgende sequentielle Testverfahren verwendet: - 1. Stufe: PASI 100-Response zu Woche 12 (Brodalumab 210 mg vs. Ustekinumab) und PASI 100-Response zu Woche 12 (Brodalumab 140 mg für Patienten mit Gewicht ≤ 100 kg und Brodalumab 210 mg für Patienten mit Gewicht > 100 kg vs. Ustekinumab) - 2. Stufe: PASI 100-Response zu Woche 12 (Brodalumab 140 mg vs. Ustekinumab) - 3. Stufe: PASI 75-Response zu Woche 12 (Brodalumab 210 mg vs. Ustekinumab) - 4. Stufe: PASI 75-Response zu Woche 12 (Brodalumab 140 mg für Patienten mit Gewicht ≤ 100 kg und Brodalumab 210 mg für Patienten mit Gewicht > 100 kg vs. Ustekinumab)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei dieser Studie handelt es sich um eine doppelblinde, doppelt-kontrollierte Phase-III-Studie mit Doppel-Dummy-Technik. Vor Studienbeginn erfolgte eine Randomisierung in einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:1:1 • Brodalumab 210 mg Q2W • Brodalumab 140 mg Q2W • Ustekinumab, • Placebo. Nach dieser 12-wöchigen Induktionsphase erfolgte eine Re-Randomisierung der Patienten in den Brodalumab-Armen in einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:2:1 • Brodalumab 210 mg Q2W • Brodalumab 140 mg Q2W • Brodalumab 140 mg Q4W • Brodalumab 140 mg Q8W Außerdem erfolgte nach der 12-wöchigen Induktionsphase eine Umstellung der Patienten des Placebo-Arms auf Brodalumab 210 mg Q2W. Die zu Studienbeginn auf Ustekinumab randomisierten Patienten wurden nach 52 Wochen ebenfalls auf Brodalumab 210 mg Q2W umgestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderungen im Protokoll: Insgesamt gab es drei Protokolländerungen. In der ersten Protokolländerung vom 31.05.2012 wurde die Sprache der Sicherheits-Berichtserstattung aktualisiert und die Sprache bezüglich der topischen Therapie präzisiert, um zu verdeutlichen, dass eine topische Therapie mit Urea bis Woche 64 nicht gestattet ist. In der zweiten Protokolländerung vom 17.10.2013 sollte Klarheit bezüglich des Sicherheits-Follow-Ups sowie der Hepatotoxizitäts-Kriterien geschaffen werden. Außerdem wurde ein Sicherheits-Follow-Up-Besuch bzw. Studienende-Besuch festgelegt, um sicherzustellen, dass die Studienzentren Informationen bezüglich andauernden oder neuen unerwünschten Ereignissen, welche 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten, festhielten. Aufgrund dieser Änderung wurde die Studiendauer angepasst. Die dritte Protokolländerung vom 26.03.2014 bezog sich auf die Identifizierung von suizidalem Verhalten und Suizidgedanken als potentiell Risiko und nach einer Diskussion mit den Aufsichtsbehörden wurde der Columbia Suicide Severity Rating Score und der Patient Health Questionnaire-8 als Instrument zur Überwachung der Sicherheit der Patienten eingeführt. Aufgrund dieser Änderung wurde die Zwischenanalyse überarbeitet, um den aktuellen Analyseplan zu reflektieren. Änderungen in der statistischen Analyse: Folgende Änderungen wurden im Statistischen Analyseplan vorgenommen: • Ersetzung des Analysesets ‚Erhaltungsphase‘ (Patienten, welche ursprünglich Placebo zugeordnet wurden)‘ und ‚Erhaltungsphase (Vergleich mit Ustekinumab) durch ‚Erhaltungsphase‘ (nicht-re-randomisierte Patienten) • Einführung zusätzlicher Analysesets für die folgenden Gruppen: ○ Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyseset in der Rescue-Phase bis Woche 52 für re-randomisierte Patienten ○ Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyseset in der Rescue-Phase nach Woche 52 ○ Sicherheitsanalyseset für Langzeit-Sicherheits-Analysen bei Patienten, welche aktiv Brodalumab ausgesetzt sind ○ Per-Protokoll-Analyseset zu Woche 12 bis 52 • Aufhebung der Anpassung der Werte aus Woche 12 für Endpunkte, die über Woche 12 hinaus analysiert wurden. • Zusätzliche Details zur Wiederverwendung von alpha in der Placebo- und Ustekinumab-Familie, wenn alle Nullhypothesen in einer der beiden Familien abgelehnt wurden
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Unterschriebene Einwilligungserklärung des Patienten • Alter zwischen 18 und 75 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings • Stabile moderate bis schwere Plaque Psoriasis für mindestens sechs Monate vor der ersten Dosis der Studienmedikation (z. B. keine Veränderungen in der Morphologie oder signifikante Schübe der Krankheitsaktivität aus Sicht des Prüfarztes) • Patient stellt aus Sicht des Prüfarztes einen geeigneten Kandidaten für eine Behandlung mit einem biologischen Präparat nach den regionalen Zulassungen dar • Betroffene Körperoberfläche $\geq 10\%$, PASI ≥ 12 und sPGA ≥ 3 zum Screeningzeitpunkt und dem Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung • Negativer Serum-Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings und negativer Urin-Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung bei Frauen, welche nicht operativ sterilisiert wurden oder sich nicht seit mindestens 2 Jahren in der Postmenopause (bestätigt durch das Follikelstimulierende Hormon {FSH}) befinden • Keine bekannte aktive Tuberkulose • Negativer Tuberkulose-Test während des Screenings, entweder definiert als: ▪ negativer PPD-Test (< 5 mm Verhärtung innerhalb 48 bis 72 Stunden nachdem der Test angebracht wurde) ODER ▪ negativer <i>Quantiferon</i>-Test Patienten mit einem positiven PPD-Test und einer Impfung gegen <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> (BCG) sind zu der Studie zugelassen, wenn der <i>Quantiferon</i>-Test negativ ist. Patienten mit einem positiven PPD-Test (aber ohne einer Impfung gegen BCG) oder Patienten mit einem positiven bzw. unklarem <i>Quantiferon</i>-Test sind zu der Studie zugelassen, wenn folgendes zutrifft: ▪ keine Symptome nach dem von Amgen zur Verfügung gestellten Tuberkulose-Prüfblatt ▪ dokumentierte Vorgeschichte einer kompletten adäquaten Prophylaxe (nach lokalem Behandlungsstandard) ▪ kein bekannter Kontakt zu einem aktiven Tuberkulose-Fall nach der neuesten Prophylaxe ▪ kein Befund für eine aktive Tuberkulose bei einer Thorax-Röntgenaufnahme innerhalb drei Monaten vor der ersten Dosis des Prüfpräparats Ausschlusskriterien:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Diagnose einer erythrodermen Psoriasis, pustulösen Psoriasis, Psoriasis guttata, Medikamenten-induzierten Psoriasis oder anderer Hautleiden zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs (z.B. Ekzeme), welche die Auswertung eines Effektes auf die Psoriasis durch das Prüfpräparat beeinträchtigen könnte • Geplanter operativer Eingriff zwischen der Eingangsuntersuchung und der Untersuchung nach Woche 52 • Patient mit aktiver Infektion oder einer Vorgeschichte von Infektionen, die folgendes beinhaltet: ▪ Jede aktive Infektion für welche systemische Antiinfektiva innerhalb 28 Tage vor der ersten Dosis des Prüfpräparats verabreicht wurden ▪ Eine schwere Infektion, welche einen Krankenhausaufenthalt bzw. intravenöse Antiinfektiva innerhalb von acht Wochen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats erforderte ▪ Wiederkehrende oder chronische Infektionen bzw. andere aktive Infektionen, auf Grund dessen die Studie für den Patienten laut Prüfarzt belastend sein könnte • Patient mit systemischer Erkrankung (z.B. Niereninsuffizienz, Herzfehler, Bluthochdruck, Lebererkrankungen, Diabetes, Anämie), welche vom Prüfarzt als klinisch signifikant und unkontrollierbar eingestuft wurde • Patient mit bekannter Vorgeschichte eines diagnostizierten Morbus-Crohn • Patient mit bekannter Vorgeschichte eines diagnostizierten Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV • Patient mit Myokardinfarkt oder instabiler Angina Pectoris innerhalb der vergangenen zwölf Monate vor der ersten Dosis des Prüfpräparats • Patient mit jedweder aktiven Malignität, inklusive Beweise für kutane Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome der Haut oder Melanome • Patient mit der Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre außer behandelte und als geheilt angesehene kutane Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome der Haut, lokale Zervixkarzinome oder lokale Mammakarzinome • Patient mit jedweden simultanen Beschwerden, auf Grund dessen die Studie für den Patienten laut Prüfarzt belastend sein könnte • Patient mit auffälligen Laborwerten beim Screening, inklusive einem der folgenden: ▪ Aspartataminotransferase oder Alaninaminotransferase > 2 x der normalen Obergrenze ▪ Im Serum enthaltenes direktes Bilirubin ≥ 1,5 mg/dl (25,7 µmol/l) ▪ Anzahl der weißen Blutkörperchen < 3x10³/µl

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		▪ $ANC < 2 \times 10^3/\mu l$ ▪ Jeder andere auffällige Laborwert, welcher, laut Meinung des Prüfarztes, den Patienten davon abhält, die Studie zu beenden oder die Auswertungen der Studienergebnisse behindert • Topische Therapien wie folgt: ▪ Hochpotente oder potente topische Steroide bzw. topisches Anthralin/ Dithranol innerhalb 28 Tage vor der ersten Dosis des Prüfpräparats ▪ Jede andere Formulierung oder Wirkstärke einer topischen Therapie innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosierung des Prüfpräparats (Ausnahmen: topische Steroide mit oberer mittlerer Stärke oder unterer Dosierung, welches auf das Gesicht, die Achseln oder in der Leistengegend aufgetragen wurde; Hautpflegecremes ohne Urea oder alpha- bzw. beta-Hydroxysäure; Shampoos ohne Steroide) • Gebrauch eines der folgenden Anwendungen innerhalb der letzten 28 Tage vor der ersten Dosis des Prüfpräparats: UVA-Licht-Therapie (mit oder ohne Psoralen); UVB-Licht-Therapie; Excimerlaser; orale Retinoide; Methotrexat; Cyclosporin; systemisch verabreichte Calcineurin-Inhibitoren; Azathioprin; Thioguanin; Hydroxyurea; Fumarat; orale oder parenterale Kortikosteroide inklusive intramuskulärer oder intraartikulärer Anwendung (Ausnahme: eine Aufnahme über die Ohren, die Nase, die Augen oder inhalierte Kortikosteroide in den empfohlenen Dosen sind erlaubt); andere nicht-biologische systemische Therapien gegen Psoriasis • Patient hat innerhalb der letzten 28 Tage vor der ersten Dosis des Prüfpräparats (oder länger, entsprechend den lokalen Bestimmungen in Bezug auf Ustekinumab, z. B. 1 Jahr in den USA für BCG-Impfungen) Lebendvakzine erhalten • Anwendung einer Ustekinumab- und/oder Anti-IL-17-Therapie oder andere experimentell oder kommerziell verfügbare biologische Immunmodulatoren innerhalb der letzten 12 Wochen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats • Der Patient nimmt aktuell bzw. nahm bis vor 30 Tagen an einer anderen Prüfstudie teil oder erhält andere Prüfmedikamente • Andere Prüfprozesse wurden ausgeschlossen • Der Patient hat eine bekannte Unverträglichkeit gegenüber einem der Produkte oder Inhaltsstoffe, welche im verabreicht werden sollen • Frauen, welche nicht gewillt sind eine effektive Verhütungsmethode während der Behandlung und 15 Wochen nach der letzten Dosis (bei Studienabbruch vor Woche 52) bzw. acht Wochen nach der letzten Dosis (bei Studienabbruch in oder nach Woche 52) zu verwenden (Ausnahme: operative Sterilisierung oder seit mindestens

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zwei Jahren in der Menopause, welche durch das FSH bestimmt wurde) • Schwangere oder stillende Frauen bzw. Frauen, welche den Plan haben, während der Studie oder innerhalb 15 Wochen (bei Studienabbruch vor Woche 52) bzw. acht Wochen (bei Studienabbruch in oder nach Woche 52) nach der letzten Dosis, schwanger zu werden • Patient wird zu den geplanten Studienvisiten oder Anwendungen laut Patient und Prüfarzt nach bestem Wissen nicht verfügbar sein • Einschränkung des Patienten, durch die, laut dem Prüfarzt, die Fähigkeit des Patienten, Einwilligung zu geben und allen erforderlichen Anforderungen nachzukommen, beeinträchtigt ist
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 142 Zentren in Australien, Kanada, Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Subkutane Behandlung mit der Studienmedikation bzw. Ustekinumab bzw. Placebo: • Brodalumab in der Dosierung 140 mg Q2W oder 210 mg Q2W in den ersten 12 Wochen bzw. 140 mg Q2W, 140 mg Q4W, 140 mg Q8W oder 210 mg Q2W nach Woche 12 • Ustekinumab 45 mg (Gewicht des Patienten bei Baseline ≤ 100 kg) oder 90 mg (Gewicht des Patienten bei Baseline > 100 kg) • Placebo
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte Die primären Endpunkte für den Vergleich Brodalumab (210 mg Q2W; 140 mg Q2W) vs. Placebo waren definiert als der Anteil der Patienten mit: • PASI 75-Response zu Woche 12; • sPGA-Wert von 0 (symptomfrei) oder 1 (fast symptomfrei) zu Woche 12. Der primäre Endpunkt für den Vergleich Brodalumab (210 mg Q2W; 140 mg Q2W für Patienten ≤ 100 kg und 210 mg Q2W für Patienten > 100 kg) vs. Ustekinumab war definiert als der Anteil der Patienten mit PASI 100-Response zu Woche 12 Zentrale Sekundäre Endpunkte Sekundäre Endpunkte für den Vergleich Brodalumab (210 mg Q2W; 140 mg Q2W) vs. Placebo war definiert als der Anteil der Patienten mit: • PASI 100-Response zu Woche 12; • sPGA-Wert von 0 zu Woche 12; • Psoriasis Symptom Inventory (PSI)-Wert von ≤ 8 (Gesamtscore) und > 1 (ohne Item-Scores) zu Woche 12. Der sekundäre Endpunkt für den Vergleich Brodalumab (140 mg Q2W) vs. Ustekinumab war der Anteil der Patienten mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		PASI 100-Response zu Woche 12. Der sekundäre Endpunkt für den Vergleich Brodalumab (210 mg Q2W; 140 mg Q2W für Patienten ≤ 100kg und 210 mg für Patienten > 100kg) vs. Ustekinumab war der Anteil der Personen mit PASI 75-Response. Weitere Wirksamkeitsendpunkte Anteil der Personen mit sPGA-Wert von 0 oder 1 zu Woche 52 (Erhaltungsphase). Weitere Sekundäre Endpunkte <u>Brodalumab (210 mg Q2W; 140 mg Q2W)</u> • Untersuchung, ob es eine Gewichtsgrenze für höhere Dosen von Brodalumab gibt; • Zeit bis zum Erreichen eines sPGA-Wertes von 0 oder 1 während der Induktionsphase; • Effekt auf den Schweregrad der Psoriasis zu allen Zeitpunkten; • Effekt auf Nagelerkrankungen zu allen Zeitpunkten; • Effekt auf die vom Patienten berichteten Symptome zu allen Zeitpunkten. <u>Brodalumab (210 mg Q2W; 140 mg Q2W) vs. Ustekinumab:</u> Anteile der Personen mit: • sPGA 0 zu Woche 12; • PASI 100-Response zu Woche 52. <u>Brodalumab (210 mg Q2W; 140 mg Q2W für Patienten ≤ 100kg und 210 mg für Patienten > 100kg) vs. Ustekinumab:</u> • Anteil der Personen mit PASI 75-Response zu Woche 52. <u>Brodalumab (210 mg Q2W; 140 mg Q2W für Patienten unterhalb der geeigneten Gewichtsgrenze und 210 mg für Patienten oberhalb der geeigneten Gewichtsgrenze) vs. Ustekinumab:</u> • Anteile der Personen mit sPGA-Wert 0 und PASI 75- und PASI 100-Response zu Woche 12 und 52. <u>Für alle Regime der Erhaltungsphase:</u> • sPGA-Wert von 0 oder 1 zu Woche 52 bei Patienten mit einem sPGA-Wert von 0 oder 1 zu Woche 12. <u>Nach Kurz- und Langzeittherapie:</u> ▪ pharmakokinetische Endpunkte Sicherheitsendpunkte Evaluierung des Sicherheitsprofils von Brodalumab in Kurz-(12 Wochen) und Langzeittherapie (5 Jahre).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden nicht verändert. Andere Änderungen der Methodik werden in Item 3b dargestellt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es gab 2 Familien von Null-Hypothesen (Brodalumab vs. Placebo und Brodalumab vs. Ustekinumab).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Es wurde eine Fallzahl von 1.800 Patienten benötigt, um mit einer Power von mindestens 90 % einen Unterschied in der PASI 75-Response zwischen Brodalumab und Ustekinumab zu erkennen. Die beiden Nullhypothesen wurden parallel mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,01$ (Brodalumab vs. Placebo) und $\alpha = 0,04$ (Brodalumab vs. Ustekinumab) getestet. Im Übrigen wurde die oben beschriebene sequentielle Testprozedur verwendet
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die primäre Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten den Besuch nach Woche 52 wahrgenommen hatten bzw. die Studie abbrachen und die Studie entblindet wurde. Diese Analyse beinhaltete Endpunkte der Induktionsphase mit Daten bis Woche 12 sowie Endpunkte der Erhaltungs- und Rescue-Phase mit Daten bis Woche 52. Die Randomisierung vor Behandlungsbeginn sowie die Re-Randomisierung wurden entblindet nachdem alle Patienten, welche die Studie weiterführen wollten, Woche 52 erreicht hatten. Dieser Zwischenbericht beinhaltet alle Ergebnisse der Endpunkte von Woche 12 und Woche 52 sowie die Daten der Sicherheitsanalyse bis Woche 52 oder bis zum Datenbankschluss am 30.08.2014, je nachdem welcher Fall zuerst eintrat.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden sowohl bei der ersten Randomisierung als auch bei der Re-Randomisierung nach Woche 12 durch ein interaktives Spracherkennungssystem (IVRS) einem Behandlungsarm zugeordnet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die erste Randomisierung erfolgte nach dem Screening. Die Patienten der Brodalumab-Arme wurden nach der 12-wöchigen Induktionsphase erneut randomisiert. Randomisierung vor Behandlungsbeginn: Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines permutierten Blockdesigns innerhalb jeder Gruppe, basierend auf • dem Gesamtkörpergewicht vor Behandlungsbeginn (≤ 100 kg, > 100 kg), • vorheriger Therapie mit Biologika (ja oder nein) und • geographischer Region (Einteilung nach Ländern und innerhalb der Vereinigten Staaten zusätzlich nach 4 Regionen {Westen der USA, Mittlerer Westen der USA, Nordosten der USA, Süden der USA}). Die Anzahl der Patienten mit vorheriger biologischer Therapie war auf maximal 50 % der globalen Studienpopulation limitiert. Re-Randomisierung nach Induktionsphase: Die Re-Randomisierung der Patienten in den Brodalumab-Armen nach Woche 12 erfolgte auch hier mit Hilfe eines permutierten Blockdesigns innerhalb jeder Gruppe, basierend auf • dem Gesamtkörpergewicht nach Woche 12 (≤ 100 kg, > 100 kg), • dem Therapie-Ansprechen des Patienten nach Woche 12 (sPGA = 0, sPGA ≥ 1) und

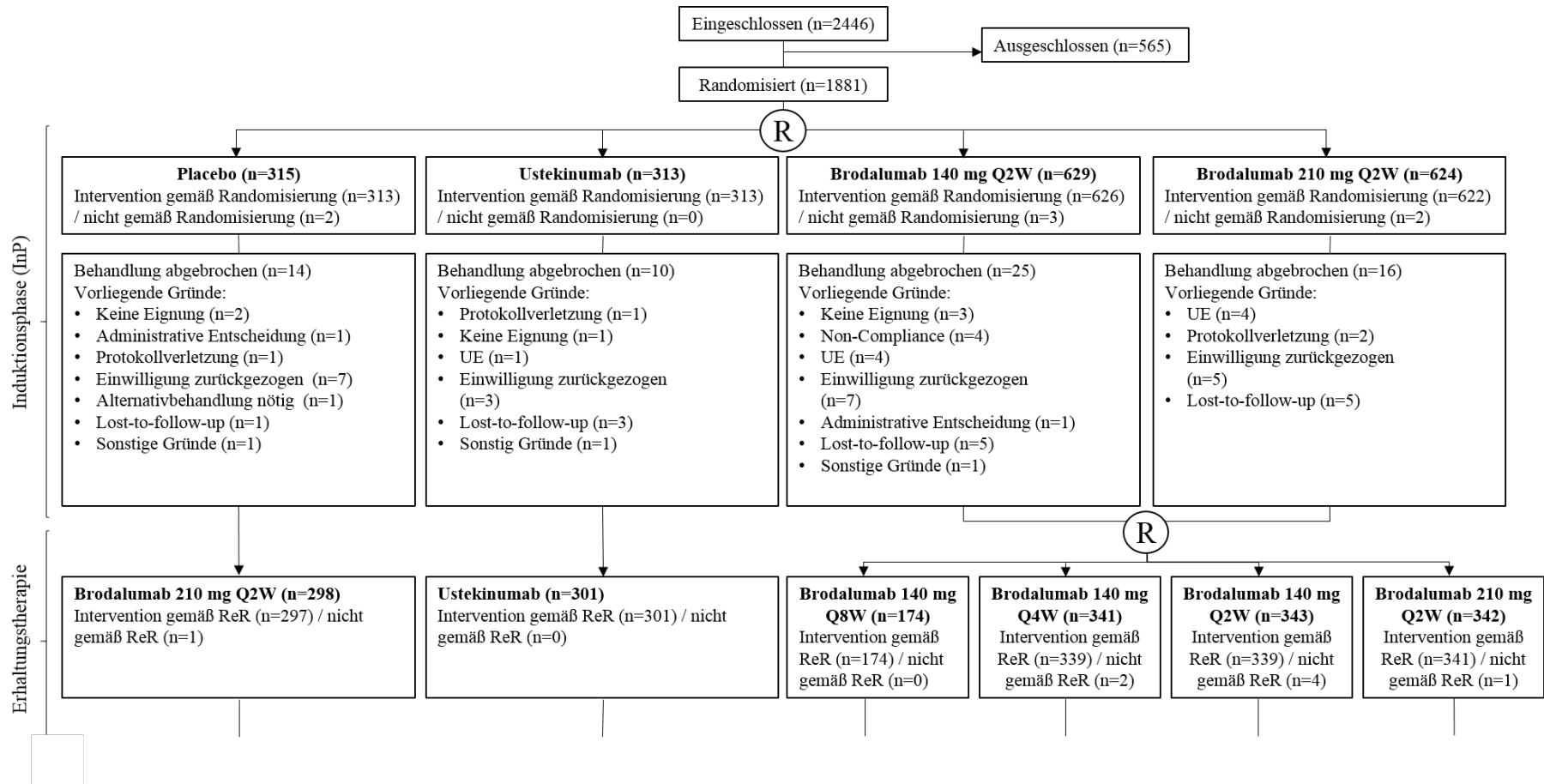
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		dem ursprünglich randomisierten Behandlungsarm des Patienten (Brodalumab 210 mg Q2W, 140 mg Q2W).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Jeder Patient erhielt bei der ersten Randomisierung eine erste einzigartige Randomisierungsnummer. Bei der Re-Randomisierung für die Erhaltungstherapie erhielt jeder Patient eine zweite einzigartige Randomisierungsnummer. Um die Verblindung der Behandlungsarme aufrecht zu erhalten, wurde auch den Patienten in der Placebo- und in der Ustekinumab-Gruppe eine zweite Randomisierungsnummer zugeteilt, obwohl diese kein zweites Mal randomisiert wurden. Die erste sowie die Re-Randomisierung blieben verblindet bis alle Patienten Woche 52 erreicht hatten bzw. die Studie beendeten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungslisten für die erste Randomisierung sowie für die Re-Randomisierung wurden von Amgen erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Verblindung der Probanden/ Patienten und b) Verblindung derjenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten und c) Verblindung derjenigen, die die Zielgrößen beurteilten Bis zum Ende der Verblindung erhielten die Patienten Placebo als Ersatz für Brodalumab und/oder Ustekinumab, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. Die Amgen Studienmedikation wurde in einem Paket mit zwei befüllten Spritzen (1 x 1,0 ml und 1 x 1,5 ml) verpackt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Injektionen wurden in identischen Verpackungen aufbewahrt und genauso gelagert und verpackt wie die jeweilige Studienmedikation. Die Nicht-Amgen Studienmedikation wurde in einem Paket mit einer befüllten Spritze von Janssen Biotech verpackt, von Amgen neu-verpackt, um die Verblindung aufrecht zu erhalten, und von Amgen vertrieben.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Populationen für die Wirksamkeitsanalyse Full Analysis Set (FAS): Das FAS wurde für die primäre Analyse der Studie verwendet (d.h. die 12-wöchige doppelblinde Induktionsphase). Das FAS beinhaltet alle randomisierten Patienten der ersten Randomisierung ungeachtet ihrer Behandlungszuordnung. Die Patienten wurden entsprechend ihrer ursprünglich randomisierten Behandlungsgruppe analysiert. Efficacy Analysis Set (EAS) mit folgenden Teildatensätzen: Erhaltungsphase (re-randomisierte Patienten): enthält alle Patienten, die nach Woche 12 re-randomisiert wurden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Erhaltungsphase (nicht-re-randomisierte Patienten): enthält alle Patienten, die nach Woche 12 nicht re-randomisiert wurden. • Rescue-Phase (unzureichender sPGA-Response): enthält alle Patienten mit unzureichendem sPGA-Response bis Woche 52, außer denjenigen, die eingangs dem Placebo-Arm zugeordnet wurden. • Rescue-Phase (unzureichender sPGA-Response – re-randomisierte Patienten): enthält alle Patienten mit unzureichendem sPGA-Response bis Woche 52, die nach Woche 12 re-randomisiert wurden. • Langzeit-Evaluations-Set: enthält alle Personen, die nach Woche 52 weiter untersucht wurden. • Rescue-Phase nach Woche 52: enthält alle Patienten, die nach Woche 52 Rescue-Therapie benötigen. Sicherheitsanalyseset (SAS): beinhaltet alle randomisierten Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Wirksamkeitsanalyse Alle primären, sekundären und explorativen Zielkriterien bis Woche 12 wurden anhand des FAS analysiert. Die adjustierten p-Werte für die primären, wichtigsten sekundären und Endpunkte der der Erhaltungsphase, wurden so bestimmt, dass mit dem sequentiellen Testverfahren die statistische Signifikanz des Tests durch Vergleichen der adjustierten p-Werte mit einem nominalen Signifikanzniveau von 0,05 erreicht werden konnte. Die p-Werte für die Analyse weiterer sekundärer und der explorativen Zielkriterien wurden nominal ohne Adjustierung für die Multiplizität des Testens. Bewertung der primären Wirksamkeitsendpunkte Im Vergleich mit dem Placebo-Behandlungsarm waren die co-primären Endpunkte PASI 75-Response und sPGA-Erfolg (sPGA-Wert von 0 oder 1) zu Woche 12. Im Vergleich mit dem Ustekinumab-Behandlungsarm war der primäre Endpunkt die PASI 100-Response zu Woche 12. Da alle diese Endpunkte dichotome Variablen sind, wurde ein Chochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, stratifiziert nach dem Gesamtkörpergewicht vor Therapiebeginn (≤ 100 kg, > 100 kg), eine vorherige Therapie mit Biologika (ja, nein) und die geographische Region, angewendet, um den Therapieerfolg zu überprüfen. Für das Ansprechen von PASI 75 und 100 wurde nach der PASI-Gruppe vor Behandlungsbeginn ($\leq$ Mittelwert, $>$ Mittelwert) adjustiert. Für das Ansprechen von sPGA wurde nach der sPGA-Gruppe vor Behandlungsbeginn (3, 4 oder 5) adjustiert. Bewertung der zentralen sekundären Endpunkte <u>Brodalumab 210 mg vs. Placebo und Brodalumab 140 mg vs. Placebo:</u> Vergleich der Anteile der Patienten mit: • PASI 100-Response zu Woche 12;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• sPGA-Wert 0 zu Woche 12; • PSI-Wert von ≤ 8 (total Score) und > 1 (ohne Item-Scores) zu Woche 12. Adjustierung der Tests für das Gesamtkörpergewicht, vorherige Therapie mit Biologika, geographische Region und PASI-Gruppe vor Behandlungsbeginn ($\leq$ Mittelwert, $>$ Mittelwert) <u>Brodalumab vs. Ustekinumab:</u> • <u>Brodalumab 140 mg:</u> Vergleich der Anteile der Patienten mit PASI 100-Response zu Woche 12. • <u>Brodalumab 210 mg:</u> Vergleich der Anteile der Patienten mit PASI 75-Response im Brodalumab-Arm und PASI 100-Response im Ustekinumab-Arm. • <u>Brodalumab 140 mg für Patienten ≤ 100 kg und 210 mg für Patienten > 100 kg:</u> Vergleich der Anteile der Personen mit PASI 75-Response im Brodalumab-Arm und PASI 100-Response im Ustekinumab-Arm. Alle Vergleiche wurden mit Hilfe eines CMH-Tests, adjustiert für das Gesamtkörpergewicht, vorherige Therapie mit Biologika, geographische Region und PASI-Gruppe vor Behandlungsbeginn ($\leq$ Mittelwert, $>$ Mittelwert) durchgeführt. <u>Sequentielles Testverfahren</u> Innerhalb der Vergleiche gegenüber Placebo- und Ustekinumab wurde der primäre Endpunkt zuerst getestet. Falls die Nullhypothese für keinen der primären Endpunkte innerhalb eines Armes abgelehnt wurde, wurden alle nachfolgenden Hypothesen für den sekundären Hauptendpunkt innerhalb dieses Armes zu Woche 12 nicht getestet. Falls jedoch die Nullhypothese für den primären Endpunkt innerhalb eines Armes abgelehnt wurde, wurde im sequentiellen Testverfahren weitergetestet bis die Nullhypothese nicht mehr abgelehnt wurde.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Sicherheitsanalyse</u> Alle unerwünschten Ereignisse wurden mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und einer bestimmten Systemklasse und einem bevorzugten Begriff zugeordnet. Zusammengefasste therapiebedingte und therapiebezogene unerwünschten Ereignisse, sowie schwerwiegende und therapiebezogene schwerwiegende unerwünschten Ereignisse, welche mindestens in 1 % der Patienten, egal in welchem Behandlungsarm, auftauchten, wurden der Häufigkeit nach aufgelistet. Laborwerttabellen, basierend auf der Version 4.0 der Common Toxicology Criteria for Adverse Events (CTCAE), wurden zur Verfügung gestellt, um die Laborwerte vor Behandlungsbeginn mit den höchsten Werten nach Baseline zu vergleichen. Patientenauflistungen mit Grad 2 und darüber liegenden Labortoxizitäten wurden für ANC, Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, Total-Bilirubin und Alkalin-Phosphatase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		bereitgestellt. Vitalzeichen (Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck, Atmung) wurden zusammengefasst. Die Elektrokardiogramm-Auswertungen wurden als standard-of-care – Routine angewendet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Anzahl der Studienteilnehmer <u>210 mg Q2W Brodalumab (Induktionsphase)</u> a) 624 b) 622 c) 624 <u>140 mg Q2W Brodalumab (Induktionsphase)</u> a) 629 b) 626 c) 629 <u>Ustekinumab (Induktionsphase)</u> a) 313 b) 313 c) 313 <u>Placebo (Induktionsphase)</u> a) 315 b) 313 c) 315 Re-Randomisierung der Brodalumab-Arme (Erhaltungsphase): <u>210 mg Q2W Brodalumab (Erhaltungsphase)</u> a) 342 b) 341 c) 342 <u>140 mg Q2W Brodalumab (Erhaltungsphase)</u> a) 343 b) 339 c) 343 <u>140 mg Q4W Brodalumab (Erhaltungsphase)</u> a) 341 b) 339

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		c) 341 <u>140 mg Q8W Brodalumab (Erhaltungsphase)</u> a) 174 b) 174 c) 174
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 11.09.2012 Ende der Studie (letzte Visite des letzten Patienten): 20.10.2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde durch den Sponsor vorzeitig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		



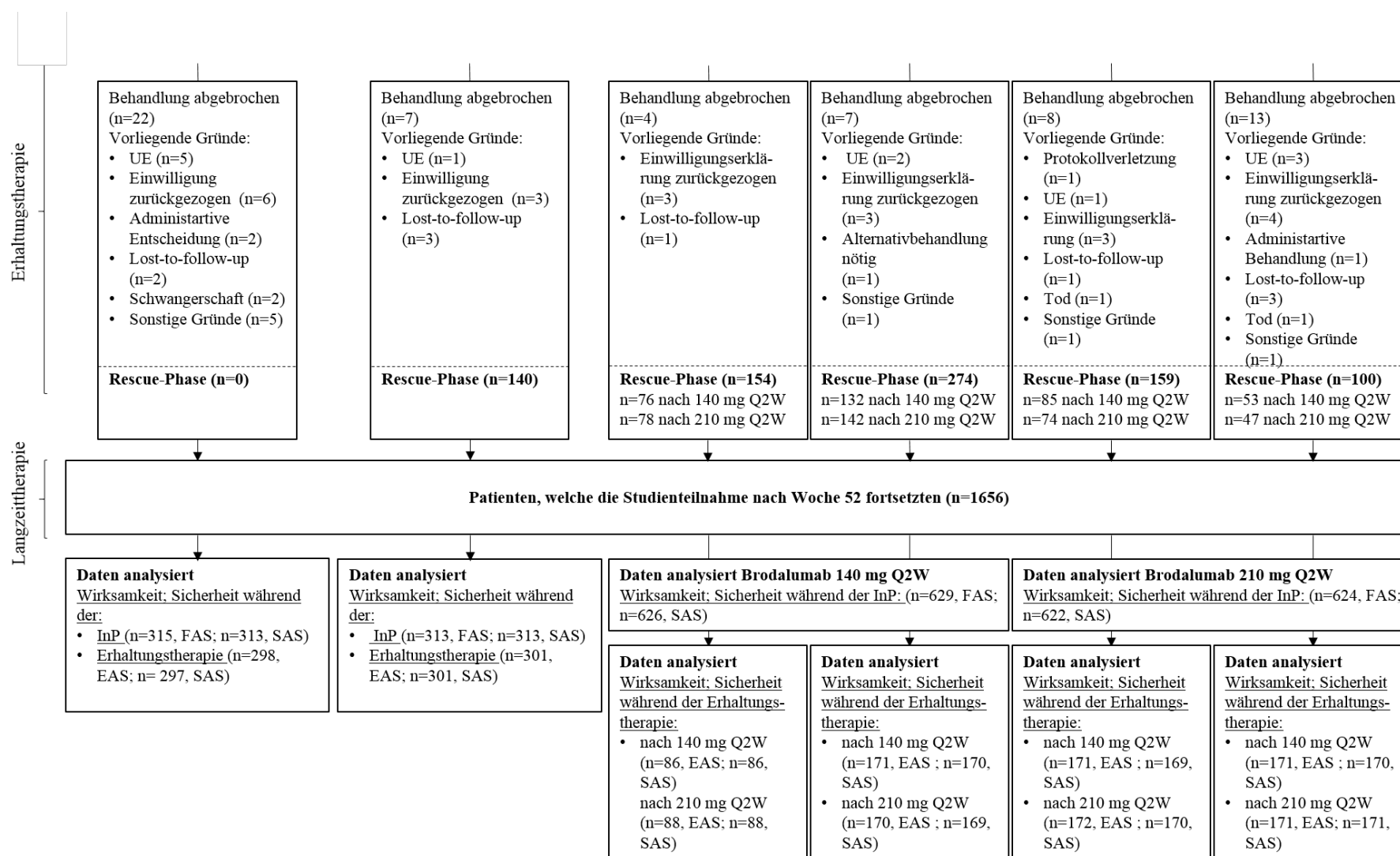


Abbildung 151: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie 20120104 (NCT01708629, 2012-000667-24, NCT02786732, AMAGINE-3)

Tabelle 4-23 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M41008-1102 (NCT01726933, EUCTR 2012-000055-13, BRIDGE)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Studienziel und Fragestellung: Die Studie BRIDGE hat den Titel „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 Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis“. Das Ziel der Studie ist die Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von LAS41008 (Dimethylfumarat) verglichen mit Placebo und Fumaderm (LASW1835) in erwachsenen Patienten mit moderater bis schweren Plaque-Psoriasis. Hypothesen: • H₁: Überlegenheit von LAS41008 gegenüber Placebo, gemessen über den Anteil an Patienten mit einem Psoriasis Area und Severity Index (PASI) 75-Response zu Woche 16 • H₂: Überlegenheit von LAS41008 gegenüber Placebo, gemessen über den Anteil an Patienten mit einem Physician's Global Assessment (PGA) von „symptomfrei“ oder „fast symptomfrei“ zu Woche 16 • H₃: Nicht-Unterlegenheit von LAS41008 gegenüber Fumaderm (LASW1835) bezüglich des PASI 75-Response zu Woche 16
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei dieser Studie handelt sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebo- und aktiv-kontrollierte adaptive Phase III Studie mit parallelem Gruppensdesign und Doppel-Dummy-Design. Vor Behandlungsbeginn erfolgte eine Randomisierung in einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:1 in die Behandlungsarme LAS41008 (Dimethylfumarat), Fumaderm (LASW1835) und Placebo. Die Behandlung begann mit 1x30 mg QD mit wöchentlicher Dosiserhöhung bis zur maximalen Tageshöchst-dosierung von 720 mg, abhängig von der individuellen Verträglichkeit. Die Dosiserhöhung folgte dem Schema: • Woche 1: 30 mg BID (1x30 mg) • Woche 2: 60 mg BID (2x30 mg) • Woche 3: 90 mg TID (3x30 mg) • Woche 4: 120 mg QD (1x120 mg) • Woche 5: 240 mg BID (2x120 mg) • Woche 6: 360 mg TID (3x120 mg) • Woche 7: 480 mg TID (4x120 mg) • Woche 8: 600 mg TID (5x120 mg) • Wochen 9-16: 720 mg TID (6x120 mg).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderungen im Protokoll: Insgesamt gab es vier Protokolländerungen.

		In der ersten Protokolländerung vom 08.10.2012 wurde: • die begleitende Therapie mit Zytostatika und Medikamenten mit bekannten schädlichen Einflüssen auf die Nieren verboten. • ein starker Rückgang der Leukozytenanzahl ($< 3000/\mu\text{l}$) oder andere pathologische Blutbildveränderungen oder ein Kreatininanstieg über den Normalwert hinaus, als Beispiele für unerwünschte Ereignisse hinzugefügt. Diese stellten mögliche Gründe für den vorzeitigen Therapieabbruch dar. • hinzugefügt, dass in den ersten drei Wochen keine Dosis-Reduktionen stattfinden durften. In der zweiten Protokolländerung vom 07.02.2013 wurde: • geklärt, dass Patienten mit vorausgehender Therapie mit systemischen Medikamenten gegen Psoriasis, die aufgrund von Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit abgebrochen wurde, eingeschlossen werden können. • geklärt, dass nur männliche Patienten ohne Vasektomie empfängnisverhütende Maßnahmen verwenden müssen. • eine BSA Bewertung bei jedem Follow-Up Besuch hinzugefügt. • eine PGA-Bewertung zum Zeitpunkt des Screenings hinzugefügt. • geklärt, dass während der ersten Behandlungswoche mit der Erhaltungsdosis (Woche 4) keine Dosis-Reduktion mehr möglich war. • geklärt, dass der Sponsor sich das Recht vorbehielt, jederzeit die Studie mit Einwilligung der beteiligten Ethik-Kommissionen und zuständigen Behörden zu ändern oder zu beenden. In der dritten Protokolländerung vom 15.05.2013 wurde: • festgelegt, dass Patienten, die Medikamente mit bekanntem schädlichen Einfluss auf die Nieren einnahmen, eingeschlossen werden und nicht wie zuvor beschrieben, aus der Studie auszuschließen sind. • ein neuer sekundärer Endpunkt hinzugefügt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von LAS41008 und Fumaderm in dieser Subgruppe der Patienten zu bewerten. • eine Analyse der Sicherheit und Wirksamkeit von LAS41008 und Fumaderm hinzugefügt, wenn diese zusammen mit Arzneimitteln, mit bekanntem potentiell nephrotoxischen Effekten (z. B. Angiotensin-Converting Enzyme, Angiotensin-II-Hemmer und Statine) eingenommen wurden. • eine detailliertere Definition von schwerer Niereninsuffizienz und abnormen Leberenzymen hinzugefügt. • die Risiko-Nutzen-Bewertung aktualisiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		In der vierten Protokolländerung vom 03.11.2014 wurde - festgelegt, dass der vollständige Studienbericht erst dann geschrieben werden sollte, nachdem alle Patienten ihre zweimonatige Follow-Up-Untersuchung abgeschlossen haben; und - dass, die Follow-Up-Daten zum 6. und 12. Monat erst dann in den aktualisierten Studienbericht aufgenommen werden, nachdem alle Patienten die 12 Monate Follow-Up-Phase abgeschlossen haben.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Unterschiedene Einverständniserklärung des Patienten - männlich oder weiblich - mindestens 18 Jahre oder älter - Patienten mit einer diagnostizierten chronischen Plaque-Psoriasis für mindestens 12 Monate vor der ersten Dosis der Studienmedikation - Einordnung in eine moderate bis schwere Plaque-Psoriasis bei Erfüllung folgender Kriterien: - PASI > 10 - BSA > 10 % - PGA ≥ 3 - Patient mit einer guten allgemeinen Gesundheit oder einem stabilen Krankheitszustand, der nicht mit der Studie kollidiert und welcher vom Prüfarzt anhand von Anamnesedaten, Laborwerten und körperlicher Untersuchung bestimmt wird. - Mit einem systemischen Therapeutikum gegen Psoriasis vorbehandelte Patienten oder unbehandelte Patienten, die als gute Kandidaten für eine systemische Behandlung identifiziert worden sind. - Patienten mit lückenlosen Aufzeichnungen über die vorherigen (falls erfolgt) topischen und systemischen Behandlungen für die letzten 12 Monate. - Einhaltung einer Wash-out Periode mit folgenden Kriterien: 2 Wochen bei topischen Behandlungen mit Corticosteroiden, Vitamin A- oder Vitamin D-

		Analoge, Anthrazenderivate, Teer- und Salizylsäurezubereitungen) - 3 Monate bei einer systemischen Behandlung mit antipsoriatisch wirkenden Biologika - 1 Monat bei konventionellen systemischen antipsoriatischen Medikamenten und Phototherapie - 6 Monate bei immunsuppressiven Medikamente (wenn nicht von einer der oben genannten Behandlungen abgedeckt), Zytostatika - 5-fache Halbwertszeit der Niere bei Medikamenten mit bekannten schädlichen Einflüssen auf die Nieren • Für gebärfähige weibliche Patienten (wobei weibliche Patienten generell als gebärfähig betrachtet werden, es sei denn, sie sind chirurgisch durch Hysterektomie oder bilateral Ligatur der Tuben sterilisiert oder sie sind seit mindestens zwei Jahren postmenopausal): - ein negativer Serum-Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings - die Bereitschaft während des Untersuchungszeitraums und für 60 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, hochwirksame Methoden der Geburtenkontrolle zu verwenden. Hochwirksame Methoden der Geburtenkontrolle sind definiert als solche, die bei konsequenter und korrekter Anwendung zu einer niedrigen Ausfallrate führen (d.h. weniger als 1 % pro Jahr); wie Implantate, Injektionen, kombinierte orale Kontrazeptiva, einige Intrauterinpessar, sexuelle Abstinenz oder vasktomierter Partner. - Einwilligung zu Schwangerschaftstests im Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation • Männliche Patienten (betrifft auch Männer mit Vasektomie) müssen sich bereit erklären, während der Einnahme der Studienmedikation mit Barrierekontrazeptiva zu verhüten. • Bereitschaft, die Sonnenexposition in einem vernünftigen Maß konstant zu halten und keine Solarien sowie andere UV-Licht-Quellen während der Studiendauer aufzusuchen. Ausschlusskriterien: • Schwangere oder stillende Frauen • Patienten mit der Diagnose einer erythrodermen Psoriasis, pustulösen Psoriasis oder einer Psoriasis guttata • Patient mit einer hämatologischen Anomalie wie: - Thrombozytenzahl < 100.000 / mm³, - Leukozytenzahl < 3.000 / mm³ - Lymphozytenanzahl < 1.000/μl - Bei einer mehr als 30 %-igen Abweichung von den oberen bzw. unteren Grenzwerten des Normabereichs von Hämoglobin, Hämatokrit oder Erythrozytenzahl • Patienten mit der Vorgeschichte einer Malignität (Ausnahme Nicht-Melanom-Hautkrebs)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten, die an gastrointestinalen Erkrankungen (Gewüre, Durchfall, usw.) leiden • Patienten mit signifikanter Nierenfunktionsstörung • Patienten mit abnormalen Leberenzymwerten > 2-facher Grenzwert über dem Normbereich • Patienten mit einer aktiven Infektion • Patient mit systemischer Therapie mit Medikamenten, die möglicherweise mit den Studienmedikation während der Wash-out-Phase interferieren • Patienten mit bekannter Vorgeschichte eines Alkohol- oder Drogenmissbrauchs • Patient mit bekanntem HIV-positiv Status oder einer anderen immunsuppressiven Erkrankung • Patienten mit bekannter Unverträglichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe der Studienmedikation • Patienten, die innerhalb der 30 Tage (oder fünf Halbwertszeiten, je nachdem welches länger ist) vor Anmeldung bereits an dieser Studie teilgenommen haben oder, die gerade an einer anderen Medikamentenstudie teilnehmen. • Patienten, die die Zustimmung zur Übermittlung von persönlichen pseudonymisierten Daten ablehnen • Patienten, die die Anforderungen der Studie nicht erfüllen, oder, die nach Ansicht des Prüfarztes, nicht an der Studie teilnehmen sollten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 57 Zentren in Deutschland (36), Polen (12), Niederlanden (2), Polen (12) und Österreich (7) durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Orale Behandlung mit LAS41008 (Dimethylfumarat) bzw. Fumaderm bzw. Placebo: In den ersten 3 Wochen wurden 30 mg LAS41008-Tabletten verwendet. Da sich die LAS41008 30 mg von den Fumaderm Initialtabletten in Farbe und Größe unterschieden, wurde eine Doppel-Dummy-Technik verwendet. Hierbei erhielt jeder Patient auch eine Placebo-Tablette pro Tablette von LAS41008 oder Fumaderm. Die nachfolgende Auftitrierung erfolgte unter Verwendung von nicht unterscheidbaren 120 mg-Tabletten. Die Behandlung begann mit 1x30 mg QD mit wöchentlicher Dosiserhöhung bis zur maximalen Tageshöchstdosierung von 720 mg, abhängig von der individuellen Verträglichkeit. Die Dosiserhöhung folgte dem Schema: • Woche 1: 30 mg BID (1x30 mg) • Woche 2: 60 mg BID (2x30 mg) • Woche 3: 90 mg TID (3x30 mg) • Woche 4: 120 mg QD (1x120 mg) • Woche 5: 240 mg BID (2x120 mg) • Woche 6: 360 mg TID (3x120 mg) • Woche 7: 480 mg TID (4x120 mg) • Woche 8: 600 mg TID (5x120 mg) • Wochen 9-16: 720 mg TID (6x120 mg).
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte: Die primären Endpunkte für den Vergleich LAS41008 vs. Fumaderm vs. Placebo waren definiert als Anteil der Patienten mit: • PASI 75-Response zu Woche 16 • PGA-Wert von 0 (symptomfrei) oder 1 (fast symptomfrei) zu Woche 16 Sekundäre Endpunkte: Die sekundären Endpunkte für den Vergleich LAS41008 vs. Placebo waren definiert als Anteil der Patienten mit: • PASI 75-Response zu den Wochen 3 und 8 • PASI 50-Response und PASI 90-Response zu Woche 16 • sPGA-Wert von 0 oder 1 zu den Wochen 3 und 8 • Body Surface Area (BSA) zu den Wochen 3, 8 und 16 Ein weiterer sekundärer Endpunkt war die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels DLQI zu Baseline, Woche 16 und dem zweimonatigen Follow-up. Rückfall war definiert als Verschlechterung der Psoriasis über die Baseline-Werte hinaus ($\text{PASI} \geq 125\%$) und wurde 2 Monate nach Beendigung der Behandlung beurteilt. Sicherheitsendpunkte • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse • hämatologische und chemische Labortests • Urinanalysedaten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlbestimmung beruhte auf einer PASI 75-Response von 50 % für LAS41008 und 10 % für Placebo; und der PGA-Erfolg (0 [symptomfrei] oder 1 [fast symptomfrei]) von 40 % für LAS41008 und 10 % für Placebo. Für den Test auf Nicht-Unterlegenheit von LAS41008 vs. Fumaderm bezüglich PASI 75 zu Woche 16, wurde eine Nulldifferenz angenommen und ein Nicht-Unterlegenheitsschwelle von 15 % gewählt. Ein $\alpha=0,05$ wurde definiert und eine Ausfallrate von 15 % wurde in die Berechnungen einbezogen. Es wurde eine Fallzahl von 690 Patienten benötigt (je 276 Patienten in den aktiven Behandlungsgruppen und 138 Patienten in der Placebogruppe), um eine Power von mind. 99 % für die beiden Tests auf Überlegenheit von LAS41008 vs. Placebo und eine Power von 90 % für die Nicht-Unterlegenheit von LAS41008 vs. Fumaderm zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	Es war eine Interimanalyse geplant, sobald Daten zu den beiden primären Wirksamkeitsendpunkten für 230 Patienten verfügbar sind. Dies sollte eine Neubewertung der Fallzahlberechnung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	(aufgrund der Unsicherheit bezüglich der Ansprechraten), Futility-Analyse und Identifizierung von Sicherheits-Signalen ermöglichen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung vor Behandlungsbeginn erfolgte nach dem Screening in einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:1 zu LAS41008, LASW1835 (Fumaderm) und Placebo. Die Erzeugung der Zuteilungssequenz basierte auf einem interaktiven web-basiertem Response-System.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierungsliste wurde von SynteractHCR mit dem Programm RANCODE Version 3.6 erstellt. Besonderheiten der Randomisierungssequenz wie Blockgröße wurden in der Randomisierungsliste angegeben.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierungssequenz blieb für die Prüfarzte während der gesamten Studie verblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt. Die Randomisierung wurde mittels des interaktiven web-basierten Response-Systems durchgeführt. Die Randomisierungsliste wurde von SynteractHCR erstellt. Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte über das web-basierten Response-System.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es erfolgte eine a) Verblindung der Probanden/ Patienten und b) Verblindung derjenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten. In den ersten 3 Wochen wurden 30 mg LAS41008-Tabletten verwendet. Da sich die LAS41008 30 mg von den Fumaderm Initialtabletten in Farbe und Größe unterschieden, wurde eine Doppel-Dummy-Technik verwendet. Hierbei erhielt jeder Patient auch eine Placebo-Tablette pro Tablette von LAS41008 oder Fumaderm. Die nachfolgende Auftitrierung erfolgte unter Verwendung von nicht unterscheidbaren 120 mg-Tabletten. Es finden sich keine Angaben zur Verblindung der Endpunkterheber.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Populationen für die Wirksamkeitsanalyse: Full Analysis Set (FAS): Das FAS wurde für die primäre Analyse der Studie verwendet. Das FAS beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen mindestens eine Messung der Primärvariablen (PASI und PGA) nach Woche 0] erfolgte. Die Patienten wurden entsprechend ihrer ursprünglich randomisierten Behandlungsgruppe analysiert. Sicherheitsergebnisse wurden mittels des Sicherheitsanalysesets (SAS) zusammengefasst. Per Protocol Set (PPS): Das PPS berücksichtigt die Patienten im FAS, für die keine relevanten Protokollabweichungen dokumentiert wurden. Ingesamt wurden 839 Patienten gescreent und 704 randomisiert, wobei 699 letztendlich eine Dosis des jeweils zugeordneten Wirkstoffes erhielten und in das SAS und 671 in das FAS eingeschlossen wurden. Wirksamkeitsanalyse Alle statistischen Analysen basieren auf dem Full Analysis Set sowie auf dem Per Protocol Set. Aufgrund der Konsistenz der Ergebnisse, wurden die Daten nur für das FAS vorgelegt. Es wurde ein hierarchisches Testverfahren zur Korrektur für multiples Testen: Zunächst wurden die Tests auf Überlegenheit in Bezug auf PASI 75-Response und PGA-Erfolg für das FAS und PPS, danach der Test auf Nichtunterlegenheit für PASI 75 sofern Überlegenheit im PASI 75 gegenüber Placebo nachgewiesen wurde. Die p-Werte der primären Endpunkte ergeben sich aus dem Wald-Test und der Kombination der p-Werten der Stufe 1 (von Studienbeginn bis zur Zwischenanalyse) und p-Werten der Stufe 2 (Zeitraum, bestehend aus der verbleibenden Behandlungsperiode und den ersten zwei Monaten des Follow-Up für alle Patienten, die die Studie fortsetzten) gemäß dem Bauer & Köhne-Verfahren. Co-primäre Endpunkte wurden nicht adjustiert. Bewertung der primären Endpunkte Die primären Endpunkte für den Vergleich <i>LAS41008</i> vs. <i>Fumaderm</i> vs. <i>Placebo</i> waren PASI 75-Response und PGA-Erfolg (PGA-Wert von 0 oder 1) zu Woche 16. Die Last-Observation-Carried-Forward (LOCF)-Methode wurde für fehlende Daten für PASI- und PGA-bezogene Endpunkte angewendet. Eine Sensitivitätsanalyse wurde für die co-primären Wirksamkeitsendpunkte angewendet, bei der fehlende Daten als Non-Responder bewertet wurden. Die co-primären Endpunkte wurden mit dem Wald Tests für Risikounterschiede analysiert (Unterschiede in Responderraten zwischen den Behandlungsgruppen). Bewertung der sekundären/weiteren Endpunkte Ein Beobachteter-Fall-Ansatz wurde für die verbleibenden Wirksamkeitsendpunkte sowie eine zusätzliche Analyse für die PASI-Gesamtwert und die prozentuale Veränderung zu Baseline in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		PASI- und PGA-Scores verwendet. Die Veränderung zu Baseline in der Körperoberfläche (BSA) wurde mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert, mit Behandlung und Zentrum als Faktoren und den entsprechenden Baseline-Werten als Kovariablen. Die Behandlungserfolgsrate wurde mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test analysiert. Sicherheitsendpunkte: Die Sicherheitsendpunkte wurden deskriptiv mit dem SAS zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben verfügbar.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>LAS41008:</u> a) 280 b) 279 c) 267 <u>Fumaderm</u> a) 286 b) 283 c) 273 <u>Placebo</u> a) 138 b) 137 c) 131
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe auch Patientenfluss im Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Rekrutierung: 07.01.2013 Einschluss des ersten Patienten: Januar 2013 Studienende des letzten Patienten: Oktober 2015 Datum der finalen Analyse und globales Studienende: 19.10.2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Wie geplant beendet
a: nach CONSORT 2010.		

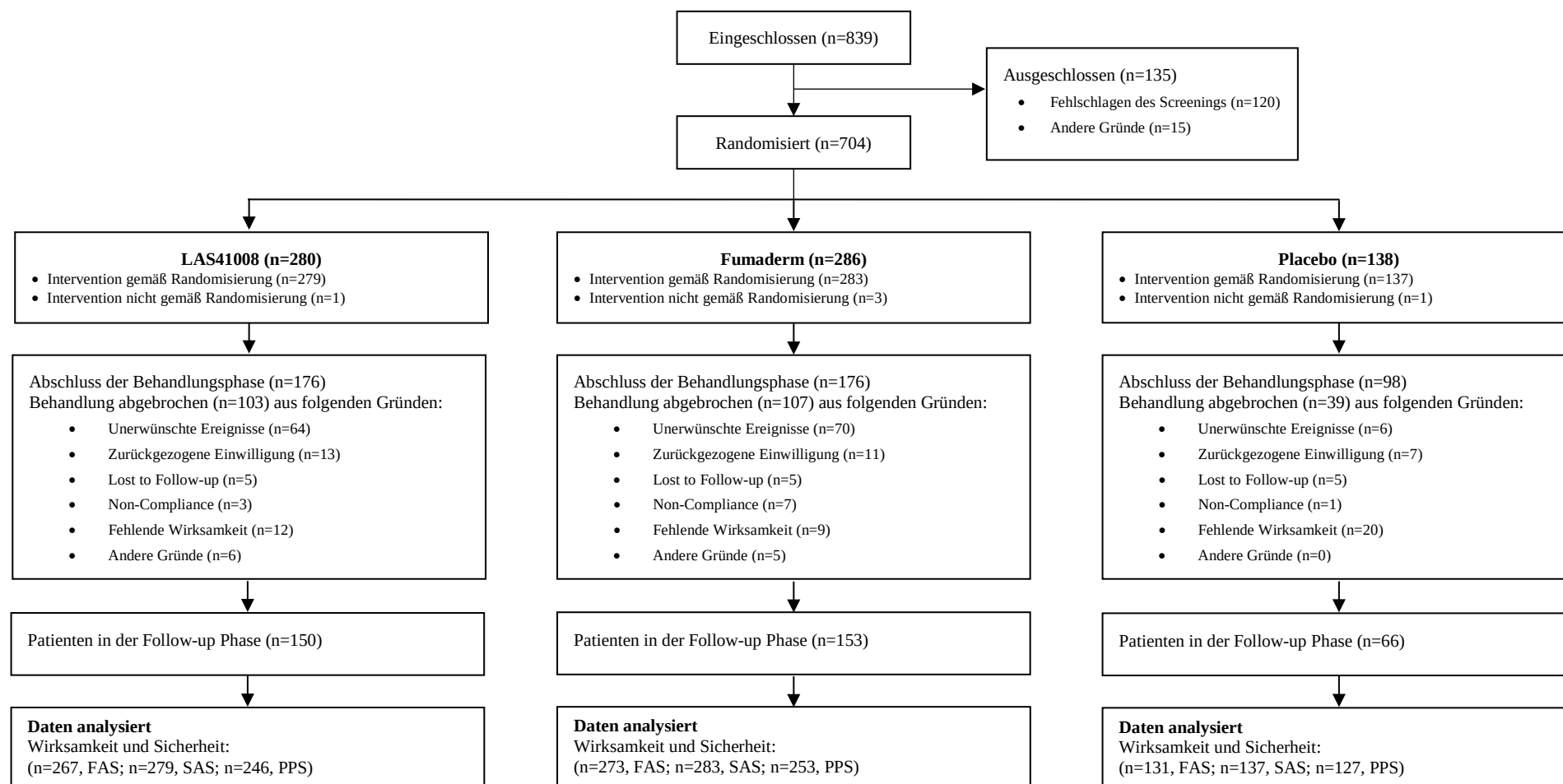


Abbildung 152: Patienten-Flow-Chart gemäß CONSORT – Studie M41008-1102 (NCT01726933, EUCTR 2012-000055-13, BRIDGE)

FAS: Full Analysis Set, PPS, Per Protocol Set, SAS: Sicherheitsanalyseset

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 20120102 (AMAGINE-1)

Studie: AMAGINE-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (Amgen 2015e)	A
Studienbericht (Amgen 2015d)	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die AMAGINE-1 Studie ist eine randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, Phase III-Studie im Doppel-Dummy-Design zur Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Brodalumab (210 mg Q2W und 140 mg Q2W) im Vergleich zu Placebo während der Induktionsphase (Baseline bis Woche 12) mit anschließenden Phase im Absetzdesign (Woche 12 bis Woche 52) bei Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis. (B)

Randomisierung zu Baseline:

Bei der Randomisierung zu Baseline erfolgte die Zuteilung auf die Behandlungsarme (Brodalumab 210 mg Q2W, Brodalumab 140 mg Q2W oder Placebo) im Zuteilungsverhältnis 1:1:1. Die Randomisierungsliste wurde mittels permutierter Blöcke generiert und erfolgte stratifiziert nach: Gesamtkörpergewicht zu Baseline (≤ 100 kg vs. > 100 kg), vorheriger Biologikatherapie (ja/nein) und geographischer Region (definiert als Land für alle Länder mit Ausnahme der USA und als geographische Region für die USA). Die Anzahl der Patienten mit vorheriger Biologikatherapie war auf 50 % der Gesamtstudienpopulation beschränkt. Jeder randomisierte Patient erhielt bei der Randomisierung zu Baseline eine eindeutige Randomisierungsnummer. (A)

Re-Randomisierung zu Woche 12:

Die randomisierten Patienten in jedem der beiden Brodalumab-Arme mit einem sPGA-Wert von 0 oder 1 zu Woche 12 wurden im Zuteilungsverhältnis von 1:1 re-randomisiert und auf die Behandlungsarme (Brodalumab in der ursprünglich randomisierten Dosis oder Placebo) verteilt. Die Re-Randomisierungsliste wurde mittels permutierter Blöcke generiert und erfolgte innerhalb der einzelnen Strata: Gesamtkörpergewicht zu Woche 12 (≤ 100 kg, > 100 kg) und dem Therapie-Ansprechen des Patienten zu Woche 12 (sPGA = 0, sPGA = 1). Jeder re-randomisierte Patient, der mit der Absetzphase begann, erhielt eine zweite eindeutige Randomisierungsnummer. Patienten, die ursprünglich dem Placebo-Behandlungsarm zugeteilt worden sind, wurden nicht zu Woche 12 re-randomisiert. Diese Patienten begannen eine Behandlung mit Brodalumab 210 mg Q2W. Die Zuweisungen erfolgten während der Re-Randomisierung, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Patienten der Brodalumab-Arme, die sich nicht für eine Re-Randomisierung qualifizierten (d. h. mit einem PGA-Wert ≥ 2 zu Woche 12), erhielten Brodalumab 210 mg Q2W. (A, B)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

2.

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

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Patienten und behandelnden Personen war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:

Die Studie AMAGINE-1 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten.

Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zum Ende der Verblindung erhielten die Patienten Placebo als Ersatz für Brodalumab, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. (A, B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden und weiterbehandelnden Personen war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-1 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten.
Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zum Ende der Verblindung erhielten die Patienten Placebo als Ersatz für Brodalumab, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-5 wird das Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-1 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Auswertungen erfolgten gemäß dem ITT-Prinzip. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse durch die endpunktspezifischen oder die endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Tödliche UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:

Die Studie AMAGINE-1 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zum Ende der Verblindung erhielten die Patienten Placebo als Ersatz für Brodalumab, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-1 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: PASI 90**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:

Die Studie AMAGINE-1 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten.

Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zum Ende der Verblindung erhielten die Patienten Placebo als Ersatz für Brodalumab, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-1 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen. (A, B)

Endpunkt: PASI 75**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:

Die Studie AMAGINE-1 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten.

Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zum Ende der Verblindung erhielten die Patienten Placebo als Ersatz für Brodalumab, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-1 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen

finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen. (A, B)

Endpunkt: Anteil der Patienten mit einem sPGA-Wert von 0 oder 1**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

•

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:

Die Studie AMAGINE-1 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten.

Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zum Ende der Verblindung erhielten die Patienten Placebo als Ersatz für Brodalumab, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-1 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen. (A, B)

Endpunkt: Gesamtrate UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:

Die Studie AMAGINE-1 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten.

Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zum Ende der Verblindung erhielten die Patienten Placebo als Ersatz für Brodalumab, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-1 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: SUE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-1 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten.
Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zum Ende der Verblindung erhielten die Patienten Placebo als Ersatz für Brodalumab, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-1 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund von UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:

Die Studie AMAGINE-1 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten.

Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zum Ende der Verblindung erhielten die Patienten Placebo als Ersatz für Brodalumab, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-1 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: UE von besonderem Interesse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:

Die Studie AMAGINE-1 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten.

Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zum Ende der Verblindung erhielten die Patienten Placebo als Ersatz für Brodalumab, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-1 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Tabelle 4-24 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 20120103 (NCT01708603, 2012-000656-34, AMAGINE-2)

Studie: AMAGINE-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (Amgen 2015c)	A
Studienbericht (Amgen 2015b)	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Die Studie AMAGINE-2 ist eine randomisierte, aktiv- und placebo-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, Phase III Studie im Doppel-Dummy-Design zur Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Induktions- (Baseline bis Woche 12) und Erhaltungstherapien (Woche 12 bis Woche 52) mit Brodalumab im Vergleich zu Placebo und Ustekinumab bei Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis. (B)

Randomisierung zu Baseline:

Bei der Randomisierung zu Baseline erfolgte die Zuteilung auf die Behandlungsarme (Brodalumab 210 mg Q2W, Brodalumab 140 mg Q2W, Ustekinumab oder Placebo) im Zuteilungsverhältnis 2:2:1:1. Die Randomisierungsliste wurde mittels permutierter Blöcke generiert und erfolgte stratifiziert nach: Gesamtkörpergewicht zu Baseline (< 100 kg vs. ≥ 100 kg), vorherige Biologikatherapie (ja/nein) und geographischer Region (definiert als Land für alle Länder mit Ausnahme der USA und als geographische Region für die USA). Die Anzahl der Patienten mit vorheriger Biologikatherapie war auf 50 % der Gesamtstudienpopulation beschränkt. Jeder randomisierte Patient erhielt bei der Randomisierung zu Baseline eine eindeutige Randomisierungsnummer. (A,B)

Re-Randomisierung zu Woche 12:

Bei der Randomisierung zu Woche 12 wurden die Patienten, die ursprünglich zu einem der Brodalumab-Behandlungsarme zugeteilt worden sind, gepoolt und re-randomisiert. Bei der Re-Randomisierung erfolgte die Zuteilung auf die Behandlungsarme (Brodalumab 210 mg Q2W, Brodalumab 140 mg Q2W, Brodalumab 140 mg Q4W und Brodalumab 140 mg Q8W) im Verhältnis von 2:2:2:1. Die Randomisierungsliste wurde mittels permutierter Blöcke generiert und erfolgte innerhalb der einzelnen Strata: Gesamtkörpergewicht zu Woche 12 (< 100 kg vs. ≥ 100 kg), sPGA-Ergebnis des Patienten zu Woche 12 (sPGA = 0, sPGA ≥ 1) und ursprüngliche Behandlungsgruppe des Patienten (Brodalumab 210 mg Q2W, Brodalumab 140 mg Q2W). Jeder re-randomisierte Patient, der mit der Erhaltungstherapie begann, erhielt eine zweite eindeutige Randomisierungsnummer. Patienten, die ursprünglich dem Placebo- oder Ustekinumab-Behandlungsarm zugeteilt worden sind, wurden nicht zu Woche 12 re-randomisiert. Die Patienten des ursprünglichen Placebo-Behandlungsarms begannen eine Behandlung mit Brodalumab 210 mg Q2W, Patienten des ursprünglichen Ustekinumab-Behandlungsarms setzten die Behandlung mit Ustekinumab fort. Die Zuweisungen erfolgten während der Re-Randomisierung, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Patienten, die die Visite zu Woche 12 versäumten, erhielten kein zusätzliches Prüfpräparat. (B)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde mittels eines interaktiven Internet-basierten Systems (IWRS) durchgeführt. Damit ist eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sichergestellt.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Durch die Verwendung eines interaktiven Internet-basierten Systems (IWRS) ist die verdeckte Zuteilung zu den Gruppen sichergestellt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Patienten und behandelnden Personen war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur

Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

Induktionsphase (von Baseline bis Woche 12):

Es liegen keine Aspekte vor, die zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial während der Induktionsphase führten.

Erhaltungstherapie (ab Woche 12 bis Woche 52):

Während der Erhaltungstherapie konnten die Patienten eine Notfallmedikation erhalten, wenn sie ab Woche 16 unzureichend auf die Behandlung ansprachen. Unzureichendes Ansprechen war definiert als ein sPGA-Wert ≥ 3 oder ein für mindestens 4 Wochen anhaltender sPGA-Wert von 2. Zu Woche 16 konnten sich Patienten unabhängig vom Behandlungsarm für eine Notfallmedikation mit Brodalumab 210 mg Q2W qualifizieren. Nach Woche 16 bis Woche 52 bestand die Notfallmedikation für Patienten mit Brodalumab-Behandlung aus Brodalumab 210 mg Q2W und für Patienten mit Ustekinumab-Behandlung aus Ustekinumab.

Nach einer 12-wöchigen Rescue-Phase wurde das Ansprechen der Patienten aus der Notfallbehandlung untersucht. Nicht-Ansprechen war definiert als ein mindestens 4 Wochen anhaltender sPGA-Wert von ≥ 3 . Patienten, die nicht auf die Notfallmedikation ansprachen, beendeten die Behandlung mit dem Prüfpräparat.

Während der Erhaltungstherapie unterschied sich der prozentuale Anteil der Patienten mit Übertritt in die Rescue-Phase zwischen den Behandlungsarmen. Ab Woche 16 bis Woche 52 wechselten aus den betrachteten Behandlungsarmen Ustekinumab / Ustekinumab und Brodalumab 210 mg Q2W / Brodalumab 210 mg Q2W (gemessen anhand des Efficacy Analysis Set [EAS]) 133 (46,0 %) und 44 (26,2) % Patienten in die Rescue-Phase. Aufgrund dieser unterschiedlichen Übertrittszahlen in die Rescue-Phase kann es bei der Auswertung von Endpunkten nach Woche 16 potentiell zu einem Attrition-Bias kommen. Dies wird durch die Anwendung des ITT-Prinzips verringert. Zusätzlich wurde für die Wirksamkeitsendpunkte für alle Patienten aus den betrachteten Behandlungsarmen Ustekinumab / Ustekinumab und Brodalumab 210 mg Q2W / Brodalumab 210 mg Q2W nach Woche 12 bis Woche 52 alle fehlenden Werte dichotomer Endpunkte als Non-Responder imputiert, Worst-Case-Betrachtungen für ordinale Endpunkte und fehlende kontinuierliche Variablen wurden nach der Last Observation-Carried-Forward (LOCF)-Methode imputiert. Wodurch sich für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte keine relevante Verzerrung bzw. eher eine Unterschätzung der Wirksamkeit ergibt. Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgte auf Basis des Sicherheitsanalyse-Sets, das alle Patienten einschloss, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben. Hieraus ergibt sich, dass sowohl für die Wirksamkeits- als auch für die Sicherheitsendpunkte keine relevante Verzerrung zu Gunsten von Brodalumab zu erwarten ist. (A,B)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-5 wird das Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Auswertungen erfolgten gemäß dem ITT-Prinzip. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse durch die endpunktspezifischen oder die endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität (tödliche UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In die Analyse nach 12 Wochen wurden für beide Fragestellungen gemeinsam alle zu Studienbeginn randomisierten Patienten der Arme Brodalumab 210 mg und Placebo in die Analyse eingeschlossen. Für Analysen, die sich auf den Zeitraum nach 12 Wochen beziehen, wurden für beide Fragestellungen gemeinsam für Ustekinumab alle 289 Patienten betrachtet, die die Erhaltungsphase begonnen haben (entsprechend 289/300 ursprünglich randomisierten Patienten); für Brodalumab 210 mg wurden für beide Fragestellungen gemeinsam 168 Patienten eingeschlossen (entspricht allen Patienten, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 12 jeweils in den Arm Brodalumab 210 mg randomisiert wurden).

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: PASI 100 (nicht für Woche 12)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:

Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für Analysen, die sich auf den Zeitraum nach 12 Wochen beziehen, wurden für beide Fragestellungen gemeinsam für Ustekinumab alle 289 Patienten betrachtet, die die Erhaltungsphase begonnen haben (entsprechend 289/300 ursprünglich randomisierten Patienten); für Brodalumab 210 mg wurden für beide Fragestellungen gemeinsam 168 Patienten eingeschlossen (entspricht allen Patienten, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 12 jeweils in den Arm Brodalumab 210 mg randomisiert wurden).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: PASI 90

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In die Analyse nach 12 Wochen wurden für beide Fragestellungen gemeinsam alle zu Studienbeginn randomisierten Patienten der Arme Brodalumab 210 mg und Placebo in die Analyse eingeschlossen. Für Analysen, die sich auf den Zeitraum nach 12 Wochen beziehen, wurden für beide Fragestellungen gemeinsam für Ustekinumab alle 289 Patienten betrachtet, die die Erhaltungsphase begonnen haben (entsprechend 289/300 ursprünglich randomisierten Patienten); für Brodalumab 210 mg wurden für beide Fragestellungen gemeinsam 168 Patienten eingeschlossen (entspricht allen Patienten, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 12 jeweils in den Arm Brodalumab 210 mg randomisiert wurden).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: PASI 75**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In die Analyse nach 12 Wochen wurden für beide Fragestellungen gemeinsam alle zu Studienbeginn randomisierten Patienten der Arme Brodalumab 210 mg und Placebo in die Analyse eingeschlossen. Für Analysen, die sich auf den Zeitraum nach 12 Wochen beziehen, wurden für beide Fragestellungen gemeinsam für Ustekinumab alle 289 Patienten betrachtet, die die Erhaltungsphase begonnen haben (entsprechend 289/300 ursprünglich randomisierten Patienten); für Brodalumab 210 mg wurden für beide Fragestellungen gemeinsam 168 Patienten eingeschlossen (entspricht allen Patienten, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 12 jeweils in den Arm Brodalumab 210 mg randomisiert wurden).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: Anteil der Patienten mit einem sPGA-Wert von 0 oder 1**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In die Analyse nach 12 Wochen wurden für beide Fragestellungen gemeinsam alle zu Studienbeginn randomisierten Patienten der Arme Brodalumab 210 mg und Placebo in die Analyse eingeschlossen. Für Analysen, die sich auf den Zeitraum nach 12 Wochen beziehen, wurden für beide Fragestellungen gemeinsam für Ustekinumab alle 289 Patienten betrachtet, die die Erhaltungsphase begonnen haben (entsprechend 289/300 ursprünglich randomisierten Patienten); für Brodalumab 210 mg wurden für beide Fragestellungen gemeinsam 168 Patienten eingeschlossen (entspricht allen Patienten, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 12 jeweils in den Arm Brodalumab 210 mg randomisiert wurden).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) absolute Veränderung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte nur bei Patienten, die an Nagel-Psoriasis leiden. In die Analysen nach Woche 12 gingen im Ustekinumab-Arm für die Fragestellung A2 weniger als 70 % der Personen mit Daten zu Studienbeginn in die Analyse ein. Für Brodalumab 210 mg war der Anteil über 70 %. Das ITT-Prinzip wurde damit nicht eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft. Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde nicht eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. Damit können relevante Verzerrungen für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 (nicht für Woche 12)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für Analysen, die sich auf den Zeitraum nach 12 Wochen beziehen, wurden für beide Fragestellungen gemeinsam für Ustekinumab alle 289 Patienten betrachtet, die die Erhaltungsphase begonnen haben (entsprechend 289/300 ursprünglich randomisierten Patienten); für Brodalumab 210 mg wurden für beide Fragestellungen gemeinsam 168 Patienten eingeschlossen (entspricht allen Patienten, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 12 jeweils in den Arm Brodalumab 210 mg randomisiert wurden).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: Gesamtrate UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In die Analyse nach 12 Wochen wurden für beide Fragestellungen gemeinsam alle zu Studienbeginn randomisierten Patienten der Arme Brodalumab 210 mg und Placebo in die Analyse eingeschlossen. Für Analysen, die sich auf den Zeitraum nach 12 Wochen beziehen, wurden für beide Fragestellungen gemeinsam für Ustekinumab alle 289 Patienten betrachtet, die die Erhaltungsphase begonnen haben (entsprechend 289/300 ursprünglich randomisierten Patienten); für Brodalumab 210 mg wurden für beide Fragestellungen gemeinsam 168 Patienten eingeschlossen (entspricht allen Patienten, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 12 jeweils in den Arm Brodalumab 210 mg randomisiert wurden).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: SUE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:

Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In die Analyse nach 12 Wochen wurden für beide Fragestellungen gemeinsam alle zu Studienbeginn randomisierten Patienten der Arme Brodalumab 210 mg und Placebo in die Analyse eingeschlossen. Für Analysen, die sich auf den Zeitraum nach 12 Wochen beziehen, wurden für beide Fragestellungen gemeinsam für Ustekinumab alle 289 Patienten betrachtet, die die Erhaltungsphase begonnen haben (entsprechend 289/300 ursprünglich randomisierten Patienten); für Brodalumab 210 mg wurden für beide Fragestellungen gemeinsam 168 Patienten eingeschlossen (entspricht allen Patienten, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 12 jeweils in den Arm Brodalumab 210 mg randomisiert wurden).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE (nicht für Woche 12)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für Analysen, die sich auf den Zeitraum nach 12 Wochen beziehen, wurden für beide Fragestellungen gemeinsam für Ustekinumab alle 289 Patienten betrachtet, die die Erhaltungsphase begonnen haben (entsprechend 289/300 ursprünglich randomisierten Patienten); für Brodalumab 210 mg wurden für beide Fragestellungen gemeinsam 168 Patienten eingeschlossen (entspricht allen Patienten, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 12 jeweils in den Arm Brodalumab 210 mg randomisiert wurden).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund von UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In die Analyse nach 12 Wochen wurden für beide Fragestellungen gemeinsam alle zu Studienbeginn randomisierten Patienten der Arme Brodalumab 210 mg und Placebo in die Analyse eingeschlossen. Für Analysen, die sich auf den Zeitraum nach 12 Wochen beziehen, wurden für beide Fragestellungen gemeinsam für Ustekinumab alle 289 Patienten betrachtet, die die Erhaltungsphase begonnen haben (entsprechend 289/300 ursprünglich randomisierten Patienten); für Brodalumab 210 mg wurden für beide Fragestellungen gemeinsam 168 Patienten eingeschlossen (entspricht allen Patienten, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 12 jeweils in den Arm Brodalumab 210 mg randomisiert wurden).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: UE von besonderem Interesse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In die Analyse nach 12 Wochen wurden für beide Fragestellungen gemeinsam alle zu Studienbeginn randomisierten Patienten der Arme Brodalumab 210 mg und Placebo in die Analyse eingeschlossen. Für Analysen, die sich auf den Zeitraum nach 12 Wochen beziehen, wurden für beide Fragestellungen gemeinsam für Ustekinumab alle 289 Patienten betrachtet, die die Erhaltungsphase begonnen haben (entsprechend 289/300 ursprünglich randomisierten Patienten); für Brodalumab 210 mg wurden für beide Fragestellungen gemeinsam 168 Patienten eingeschlossen (entspricht allen Patienten, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 12 jeweils in den Arm Brodalumab 210 mg randomisiert wurden).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Tabelle 4-24 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 20120104 (NCT01708629, 2012-000667-24, NCT02786732, AMAGINE-3)

Studie: AMAGINE-3

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (Amgen 2015a)	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Die Studie AMAGINE-3 ist eine randomisierte, doppelt-kontrollierte, doppelblinde Phase III Studie im Doppel-Dummy-Design zur Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Induktions- (Baseline bis Woche 12) und Erhaltungstherapien (Woche 12 bis Woche 52) mit Brodalumab im Vergleich zu Placebo und Ustekinumab bei Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis. (A)

Randomisierung zu Baseline:

Bei der Randomisierung zu Baseline erfolgte die Zuteilung auf die Behandlungsarme (Brodalumab 210 mg Q2W, Brodalumab 140 mg Q2W, Ustekinumab oder Placebo) im Zuteilungsverhältnis 2:2:1:1. Die Randomisierungsliste wurde mittels permutierter Blöcke generiert und erfolgte stratifiziert nach: Gesamtkörpergewicht zu Baseline (< 100 kg vs. ≥ 100 kg), vorherige Biologikatherapie (ja/nein) und geographischer Region (definiert als Land für alle Länder mit Ausnahme der USA und als geographische Region für die USA). Die Anzahl der Patienten mit vorheriger Biologikatherapie war auf 50 % der Gesamtstudienpopulation beschränkt. Jeder randomisierte Patient erhielt bei der Randomisierung zu Baseline eine eindeutige Randomisierungsnummer. (A)

Re-Randomisierung zu Woche 12:

Bei der Randomisierung zu Woche 12 wurden die Patienten, die ursprünglich zu einem der Brodalumab-Behandlungsarme zugeteilt worden sind, gepoolt und re-randomisiert. Bei der Re-Randomisierung erfolgte die Zuteilung auf die Behandlungsarme (Brodalumab 210 mg Q2W, Brodalumab 140 mg Q2W, Brodalumab 140 mg Q4W und Brodalumab 140 mg Q8W) im Verhältnis von 2:2:2:1. Die Randomisierungsliste wurde mittels permutierter Blöcke generiert und erfolgte innerhalb der einzelnen Strata: Gesamtkörpergewicht zu Woche 12 (< 100 kg vs. ≥ 100 kg), sPGA-Ergebnis des Patienten zu Woche 12 (sPGA = 0, sPGA ≥ 1) und ursprüngliche Behandlungsgruppe des Patienten (Brodalumab 210 mg Q2W, Brodalumab 140 mg Q2W). Jeder re-randomisierte Patient, der mit der Erhaltungstherapie begann, erhielt eine zweite eindeutige Randomisierungsnummer. Patienten, die ursprünglich dem Placebo- oder Ustekinumab-Behandlungsarm zugeteilt worden sind, wurden nicht zu Woche 12 re-randomisiert. Die Patienten des ursprünglichen Placebo-Behandlungsarms begannen eine Behandlung mit Brodalumab 210 mg Q2W, Patienten des ursprünglichen Ustekinumab-Behandlungsarms setzten die Behandlung mit Ustekinumab fort und wurden ab Woche 52 auf Brodalumab 210 mg Q2W umgestellt. Die Zuweisungen erfolgten während der Re-Randomisierung, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Patienten, die die Visite zu Woche 12 versäumten, erhielten kein zusätzliches Prüfpräparat. (A)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde mittels eines interaktiven Internet-basierten Systems (IWRS) durchgeführt. Damit ist eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sichergestellt.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Durch die Verwendung eines interaktiven Internet-basierten Systems (IWRS) ist die verdeckte Zuteilung zu den Gruppen sichergestellt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Patienten und behandelnden Personen war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur

Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

Induktionsphase (von Baseline bis Woche 12):

Es liegen keine Aspekte vor, die zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial während der Induktionsphase führten.

Erhaltungstherapie (ab Woche 12 bis Woche 52):

Während der Erhaltungstherapie konnten die Patienten eine Notfallmedikation erhalten, wenn sie ab Woche 16 unzureichend auf die Behandlung ansprachen. Unzureichendes Ansprechen war definiert als ein sPGA-Wert ≥ 3 oder ein für mindestens 4 Wochen anhaltender sPGA-Wert von 2. Zu Woche 16 konnten sich Patienten unabhängig vom Behandlungsarm für eine Notfallmedikation mit Brodalumab 210 mg Q2W qualifizieren. Nach Woche 16 bis Woche 52 bestand die Notfallmedikation für Patienten mit Brodalumab-Behandlung aus Brodalumab 210 mg Q2W und für Patienten mit Ustekinumab-Behandlung aus Ustekinumab.

Nach einer 12-wöchigen Rescue-Phase wurde das Ansprechen der Patienten aus der Notfallbehandlung untersucht. Nicht-Ansprechen war definiert als ein mindestens 4 Wochen anhaltender sPGA-Wert von ≥ 3 . Patienten, die nicht auf die Notfallmedikation ansprachen, beendeten die Behandlung mit dem Prüfpräparat.

Während der Erhaltungstherapie unterschied sich der prozentuale Anteil der Patienten mit Übertritt in die Rescue-Phase zwischen den Behandlungsarmen. Ab Woche 16 bis Woche 52 wechselten aus den betrachteten Behandlungsarmen Ustekinumab / Ustekinumab und Brodalumab 210 mg Q2W / Brodalumab 210 mg Q2W (gemessen anhand des Efficacy Analysis Set [EAS]) 140 (46,5 %) und 47 (27,5 %) Patienten in die Rescue-Phase. Aufgrund dieser unterschiedlichen Übertrittszahlen in die Rescue-Phase kann es bei der Auswertung von Endpunkten nach Woche 16 potentiell zu einem Attrition-Bias kommen. Dies wird durch die Anwendung des ITT-Prinzips verringert. Zusätzlich wurde für die Wirksamkeitsendpunkte für alle Patienten aus den betrachteten Behandlungsarmen Ustekinumab / Ustekinumab und Brodalumab 210 mg Q2W / Brodalumab 210 mg Q2W nach Woche 12 bis Woche 52 alle fehlenden Werte dichotomer Endpunkte als Non-Responder imputiert, Worst-Case-Betrachtungen für ordinale Endpunkte und fehlende kontinuierliche Variablen wurden nach der Last Observation-Carried-Forward (LOCF)-Methode imputiert. Wodurch sich für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte keine relevante Verzerrung bzw. eher eine Unterschätzung der Wirksamkeit ergibt. Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgte auf Basis des Sicherheitsanalyse-Sets, das alle Patienten einschloss, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben. Hieraus ergibt sich, dass sowohl für die Wirksamkeits- als auch für die Sicherheitsendpunkte keine relevante Verzerrung zu Gunsten von Brodalumab zu erwarten ist. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-5 wird das Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Auswertungen erfolgten gemäß dem ITT-Prinzip. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse durch die endpunktspezifischen oder die endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität (tödliche UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In die Analyse nach 12 Wochen wurden für beide Fragestellungen gemeinsam alle zu Studienbeginn randomisierten Patienten der Arme Brodalumab 210 mg und Placebo in die Analyse eingeschlossen. Für Analysen, die sich auf den Zeitraum nach 12 Wochen beziehen, wurden für beide Fragestellungen gemeinsam für Ustekinumab alle 301 Patienten betrachtet, die die Erhaltungsphase begonnen haben (entsprechend 301/313 ursprünglich randomisierten Patienten); für Brodalumab 210 mg wurden für beide Fragestellungen gemeinsam 171 Patienten eingeschlossen (entspricht allen Patienten, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 12 jeweils in den Arm Brodalumab 210 mg randomisiert wurden).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: PASI 100 (nicht für Woche 12)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für Analysen, die sich auf den Zeitraum nach 12 Wochen beziehen, wurden für beide Fragestellungen gemeinsam für Ustekinumab alle 301 Patienten betrachtet, die die Erhaltungsphase begonnen haben (entsprechend 301/313 ursprünglich randomisierten Patienten); für Brodalumab 210 mg wurden für beide Fragestellungen gemeinsam 171 Patienten eingeschlossen (entspricht allen Patienten, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 12 jeweils in den Arm Brodalumab 210 mg randomisiert wurden).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: PASI 90**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In die Analyse nach 12 Wochen wurden für beide Fragestellungen gemeinsam alle zu Studienbeginn randomisierten Patienten der Arme Brodalumab 210 mg und Placebo in die Analyse eingeschlossen. Für Analysen, die sich auf den Zeitraum nach 12 Wochen beziehen, wurden für beide Fragestellungen gemeinsam für Ustekinumab alle 301 Patienten betrachtet, die die Erhaltungsphase begonnen haben (entsprechend 301/313 ursprünglich randomisierten Patienten); für Brodalumab 210 mg wurden für beide Fragestellungen gemeinsam 171 Patienten eingeschlossen (entspricht allen Patienten, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 12 jeweils in den Arm Brodalumab 210 mg randomisiert wurden).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: PASI 75**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:

Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In die Analyse nach 12 Wochen wurden für beide Fragestellungen gemeinsam alle zu Studienbeginn randomisierten Patienten der Arme Brodalumab 210 mg und Placebo in die Analyse eingeschlossen. Für Analysen, die sich auf den Zeitraum nach 12 Wochen beziehen, wurden für beide Fragestellungen gemeinsam für Ustekinumab alle 301 Patienten betrachtet, die die Erhaltungsphase begonnen haben (entsprechend 301/313 ursprünglich randomisierten Patienten); für Brodalumab 210 mg wurden für beide Fragestellungen gemeinsam 171 Patienten eingeschlossen (entspricht allen Patienten, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 12 jeweils in den Arm Brodalumab 210 mg randomisiert wurden).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: Anteil der Patienten mit einem sPGA-Wert von 0 oder 1**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In die Analyse nach 12 Wochen wurden für beide Fragestellungen gemeinsam alle zu Studienbeginn randomisierten Patienten der Arme Brodalumab 210 mg und Placebo in die Analyse eingeschlossen. Für Analysen, die sich auf den Zeitraum nach 12 Wochen beziehen, wurden für beide Fragestellungen gemeinsam für Ustekinumab alle 301 Patienten betrachtet, die die Erhaltungsphase begonnen haben (entsprechend 301/313 ursprünglich randomisierten Patienten); für Brodalumab 210 mg wurden für beide Fragestellungen gemeinsam 171 Patienten eingeschlossen (entspricht allen Patienten, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 12 jeweils in den Arm Brodalumab 210 mg randomisiert wurden).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) absolute Veränderung (nicht für Woche 12)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte nur bei Patienten, die an Nagel-Psoriasis leiden. In die Analysen nach Woche 12 gingen im Ustekinumab-Arm für die Gesamtpopulation und die Fragestellung A2 weniger als 70 % der Personen mit Daten zu Studienbeginn in die Analyse ein. Für Brodalumab 210 mg war der Anteil über 70 %. Das ITT-Prinzip wurde damit nicht eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft. Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde nicht eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. Damit können relevante Verzerrungen für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden..

Endpunkt: Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 (nicht für Woche 12)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für Analysen, die sich auf den Zeitraum nach 12 Wochen beziehen, wurden für beide Fragestellungen gemeinsam für Ustekinumab alle 301 Patienten betrachtet, die die Erhaltungsphase begonnen haben (entsprechend 301/313 ursprünglich randomisierten Patienten); für Brodalumab 210 mg wurden für beide Fragestellungen gemeinsam 171 Patienten eingeschlossen (entspricht allen Patienten, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 12 jeweils in den Arm Brodalumab 210 mg randomisiert wurden).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: Gesamtrate UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-

Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In die Analyse nach 12 Wochen wurden für beide Fragestellungen gemeinsam alle zu Studienbeginn randomisierten Patienten der Arme Brodalumab 210 mg und Placebo in die Analyse eingeschlossen. Für Analysen, die sich auf den Zeitraum nach 12 Wochen beziehen, wurden für beide Fragestellungen gemeinsam für Ustekinumab alle 301 Patienten betrachtet, die die Erhaltungsphase begonnen haben (entsprechend 301/313 ursprünglich randomisierten Patienten); für Brodalumab 210 mg wurden für beide Fragestellungen gemeinsam 171 Patienten eingeschlossen (entspricht allen Patienten, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 12 jeweils in den Arm Brodalumab 210 mg randomisiert wurden).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: SUE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:

Die Studie AMAGINE-2 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In die Analyse nach 12 Wochen wurden für beide Fragestellungen gemeinsam alle zu Studienbeginn randomisierten Patienten der Arme Brodalumab 210 mg und Placebo in die Analyse eingeschlossen. Für Analysen, die sich auf den Zeitraum nach 12 Wochen beziehen, wurden für beide Fragestellungen gemeinsam für Ustekinumab alle 301 Patienten betrachtet, die die Erhaltungsphase begonnen haben (entsprechend 301/313 ursprünglich randomisierten Patienten); für Brodalumab 210 mg wurden für beide Fragestellungen gemeinsam 171 Patienten eingeschlossen (entspricht allen Patienten, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 12 jeweils in den Arm Brodalumab 210 mg randomisiert wurden).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE (nicht für Woche 12)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In die Analyse nach 12 Wochen wurden für beide Fragestellungen gemeinsam alle zu Studienbeginn randomisierten Patienten der Arme Brodalumab 210 mg und Placebo in die Analyse eingeschlossen. Für Analysen, die sich auf den Zeitraum nach 12 Wochen beziehen, wurden für beide Fragestellungen gemeinsam für Ustekinumab alle 301 Patienten betrachtet, die die Erhaltungsphase begonnen haben (entsprechend 301/313 ursprünglich randomisierten Patienten); für Brodalumab 210 mg wurden für beide Fragestellungen gemeinsam 171 Patienten eingeschlossen (entspricht allen Patienten, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 12 jeweils in den Arm Brodalumab 210 mg randomisiert wurden).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund von UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:

Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In die Analyse nach 12 Wochen wurden für beide Fragestellungen gemeinsam alle zu Studienbeginn randomisierten Patienten der Arme Brodalumab 210 mg und Placebo in die Analyse eingeschlossen. Für Analysen, die sich auf den Zeitraum nach 12 Wochen beziehen, wurden für beide Fragestellungen gemeinsam für Ustekinumab alle 301 Patienten betrachtet, die die Erhaltungsphase begonnen haben (entsprechend 301/313 ursprünglich randomisierten Patienten); für Brodalumab 210 mg wurden für beide Fragestellungen gemeinsam 171 Patienten eingeschlossen (entspricht allen Patienten, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 12 jeweils in den Arm Brodalumab 210 mg randomisiert wurden).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: UE von besonderem Interesse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Woche 52 erreicht hatten oder die Studie beendeten, abhängig davon welcher Zeitpunkt zuerst eintraf. Auch die Rescue-Behandlung war bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das Placebo-Präparat wurde in einer identischen Verpackung wie das Prüfpräparat präsentiert, gelagert und verpackt. Bis zur Aufhebung der Verblindung, erhielten die Teilnehmer entweder Placebo für Brodalumab und/oder Ustekinumab, falls notwendig, zur Aufrechterhaltung der Verblindung. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In die Analyse nach 12 Wochen wurden für beide Fragestellungen gemeinsam alle zu Studienbeginn randomisierten Patienten der Arme Brodalumab 210 mg und Placebo in die Analyse eingeschlossen. Für Analysen, die sich auf den Zeitraum nach 12 Wochen beziehen, wurden für beide Fragestellungen gemeinsam für Ustekinumab alle 301 Patienten betrachtet, die die Erhaltungsphase begonnen haben (entsprechend 301/313 ursprünglich randomisierten Patienten); für Brodalumab 210 mg wurden für beide Fragestellungen gemeinsam 171 Patienten eingeschlossen (entspricht allen Patienten, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 12 jeweils in den Arm Brodalumab 210 mg randomisiert wurden).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie AMAGINE-3 ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Die Ergebnisberichterstattung war unabhängig. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Tabelle 4-24 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie M41008-1102 (NCT01726933, 2012-000055-13, BRIDGE)

Studie: **BRIDGE**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Auszug aus dem Studienregister Clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.GOV 2015a)	A
Auszug aus dem Studienregister EU-CTR(EU-Clinical Trials Register 0000a)	B
Studienpublikation inkl. Anhang (Mrowietz et al. 2016)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die BRIDGE Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo- und aktiv-kontrollierte adaptive Phase-III Studie mit parallelem Gruppensdesign und Doppel-Dummy-Design zur Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von LAS41008 (Dimethylfumarat) verglichen mit Placebo und Fumaderm (LASW1835) in erwachsenen Patienten mit moderater bis schweren Plaque-Psoriasis. (B, C)

Vor Behandlungsbeginn erfolgte eine Randomisierung in einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:1 in die Behandlungsarme LAS41008 (Dimethylfumarat), Fumaderm (LASW1835) und Placebo (C). Die Randomisierung wurde von dem Untersucher mittels des interaktiven web-basierten Response-Systems durchgeführt. Der Untersucher selbst blieb während der gesamten Studie verblindet bezüglich der Randomisierungssequenz. (C)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde mittels eines interaktiven Internet-basierten Systems (IWRS) durchgeführt. Damit ist eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sichergestellt.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Durch die Verwendung eines interaktiven Internet-basierten Systems (IWRS) ist die verdeckte Zuteilung zu den Gruppen sichergestellt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Patienten und behandelnden Personen war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:

Die Studie BRIDGE ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die letzte Studienmedikation zu Woche 16 erhalten hatten (A). Alle Patienten erhielten eine Tablette mit dem jeweiligen Wirkstoff oder Placebo mit identischem optischem Erscheinungsbild und mit gleichen Verabreichungsbestimmungen (C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der behandelnden und weiterbehandelnden Personen war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:

Die Studie BRIDGE ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die letzte Studienmedikation zu Woche 16 erhalten hatten (A). Alle Patienten erhielten eine Tablette mit dem jeweiligen Wirkstoff oder Placebo mit identischem optischem Erscheinungsbild und mit gleichen Verabreichungsbestimmungen (C). Auch der Untersucher selbst verblieb während der gesamten Studie verblindet bezüglich der Randomisierungssequenz (C).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es wurden allerdings die in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet (A, B, C).

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-5 wird das Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse als niedrig eingestuft. Die Studie BRIDGE ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Auswertungen erfolgten gemäß dem ITT-Prinzip. Ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es wurden allerdings die in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. In den zur Verfügung stehenden Dokumenten finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität (tödliche UE)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Patienten und behandelnden Personen war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie BRIDGE ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die letzte Studienmedikation zu Woche 16 erhalten hatten (A). Alle Patienten erhielten eine Tablette mit dem jeweiligen

Wirkstoff oder Placebo mit identischem optischem Erscheinungsbild und mit gleichen Verabreichungsbestimmungen (C). Auch der Untersucher selbst verblieb während der gesamten Studie verblindet bezüglich der Randomisierungssequenz (C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Im Fumaderm- und Placebo-Arm wurden insgesamt 404 von 424 Patienten (95,3 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Da der SAP nicht vorlag, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden.

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie BRIDGE ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt, konnte ohne Vorliegen des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. In den verfügbaren Dokumenten finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: PASI 90

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Patienten und behandelnden Personen war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:

Die Studie BRIDGE ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die letzte Studienmedikation zu Woche 16 erhalten hatten (A). Alle Patienten erhielten eine Tablette mit dem jeweiligen Wirkstoff oder Placebo mit identischem optischen Erscheinungsbild und mit gleichen Verabreichungsbestimmungen (C). Auch der Untersucher selbst verblieb während der gesamten Studie verblindet bezüglich der Randomisierungssequenz (C).

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Im Fumaderm- und Placebo-Arm wurden insgesamt 404 von 424 Patienten (95,3 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Da der SAP nicht vorlag, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden.

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie BRIDGE ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt, konnte ohne Vorliegen des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. In den verfügbaren Dokumenten finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: PASI 75**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Patienten und behandelnden Personen war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:

Die Studie BRIDGE ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die letzte Studienmedikation zu Woche 16 erhalten hatten (A). Alle Patienten erhielten eine Tablette mit dem jeweiligen Wirkstoff oder Placebo mit identischem optischen Erscheinungsbild und mit gleichen Verabreichungsbestimmungen (C). Auch der Untersucher selbst verblieb während der gesamten Studie verblindet bezüglich der Randomisierungssequenz (C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Im Fumaderm- und Placebo-Arm wurden insgesamt 404 von 424 Patienten (95,3 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Da der SAP nicht vorlag, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden.

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie BRIDGE ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt, konnte ohne Vorliegen des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. In den verfügbaren Dokumenten finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: Anteil der Patienten mit einem sPGA-Wert von 0 oder 1**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Patienten und behandelnden Personen war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:

Die Studie BRIDGE ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die letzte Studienmedikation zu Woche 16 erhalten hatten (A). Alle Patienten erhielten eine Tablette mit dem jeweiligen Wirkstoff oder Placebo mit identischem optischen Erscheinungsbild und mit gleichen Verabreichungsbestimmungen (C). Auch der Untersucher selbst verblieb während der gesamten Studie verblindet bezüglich der Randomisierungssequenz (C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Im Fumaderm- und Placebo-Arm wurden insgesamt 404 von 424 Patienten (95,3 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Da der SAP nicht vorlag, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden.

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

☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie BRIDGE ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt, konnte ohne Vorliegen des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. In den verfügbaren Dokumenten finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: Gesamtrate UE (zu Woche 16)**5. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Patienten und behandelnden Personen war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:

Die Studie BRIDGE ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die letzte Studienmedikation zu Woche 16 erhalten hatten (A). Alle Patienten erhielten eine Tablette mit dem jeweiligen Wirkstoff oder Placebo mit identischem optischem Erscheinungsbild und mit gleichen Verabreichungsbestimmungen (C). Auch der Untersucher selbst verblieb während der gesamten Studie verblindet bezüglich der Randomisierungssequenz (C).

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Fumaderm- und Placebo-Arm wurden insgesamt 404 von 424 Patienten (95,3 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da der SAP nicht vorlag, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie BRIDGE ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt, konnte ohne Vorliegen des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. In den verfügbaren Dokumenten finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: SUE**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Patienten und behandelnden Personen war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:

Die Studie BRIDGE ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die letzte Studienmedikation zu Woche 16 erhalten hatten (A). Alle Patienten erhielten eine Tablette mit dem jeweiligen Wirkstoff oder Placebo mit identischem optischem Erscheinungsbild und mit gleichen Verabreichungsbestimmungen (C). Auch der Untersucher selbst verblieb während der gesamten Studie verblindet bezüglich der Randomisierungssequenz (C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Fumaderm- und Placebo-Arm wurden insgesamt 404 von 424 Patienten (95,3 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Da der SAP nicht vorlag, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden.

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie BRIDGE ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt, konnte ohne Vorliegen des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. In den verfügbaren Dokumenten finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund von UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Patienten und behandelnden Personen war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:

Die Studie BRIDGE ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die letzte Studienmedikation zu Woche 16 erhalten hatten (A). Alle Patienten erhielten eine Tablette mit dem jeweiligen Wirkstoff oder Placebo mit identischem optischem Erscheinungsbild und mit gleichen Verabreichungsbestimmungen (C). Auch der Untersucher selbst verblieb während der gesamten Studie verblindet bezüglich der Randomisierungssequenz (C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Im Fumaderm- und Placebo-Arm wurden insgesamt 404 von 424 Patienten (95,3 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Da der SAP nicht vorlag, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden.

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie BRIDGE ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt, konnte ohne Vorliegen des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. In den verfügbaren Dokumenten finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

Endpunkt: UE von besonderem Interesse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Patienten und behandelnden Personen war zu jeder Zeit gegeben und wurde wie folgt sichergestellt:
Die Studie BRIDGE ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Die Verblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die letzte Studienmedikation zu Woche 16 erhalten hatten (A). Alle Patienten erhielten eine Tablette mit dem jeweiligen Wirkstoff oder Placebo mit identischem optischem Erscheinungsbild und mit gleichen Verabreichungsbestimmungen (C). Auch der Untersucher selbst verblieb während der gesamten Studie verblindet bezüglich der Randomisierungssequenz (C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Im Fumaderm- und Placebo-Arm wurden insgesamt 404 von 424 Patienten (95,3 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Da der SAP nicht vorlag, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden.

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Die Studie BRIDGE ist eine doppelblinde Studie im Doppel-Dummy-Design. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt, konnte ohne Vorliegen des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. In den verfügbaren Dokumenten finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die zu einer relevanten endpunktspezifischen Verzerrung führen.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:
