

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dimethylfumarat (Skilarence[®])

Almirall Hermal GmbH

Modul 4 A

*Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer
Psoriasis vulgaris*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.09.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	9
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	10
4.2 Methodik	18
4.2.1 Fragestellung	18
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	19
4.2.3 Informationsbeschaffung	21
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	21
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	21
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	22
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	23
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	23
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	25
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	25
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	25
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	29
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	30
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	31
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	33
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	35
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	36
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	38
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	40
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	46
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	46
4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT	47
4.3.1.3.1.1 Morbidität	48
4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	68
4.3.1.3.1.3 Sicherheit	79
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	85
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	86

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	92
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	92
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	92
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	92
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	93
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	93
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	95
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	96
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	96
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	96
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	97
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	97
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	98
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	99
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	99
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	99
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	99
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	99
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	100
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	100
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	101
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	101
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	101
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	104
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	104
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	104
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	104
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	105
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	105
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	106
4.7	Referenzliste.....	106
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	110
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	115
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	118
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	119
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	133
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	146

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	20
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-11: Operationalisierung des Endpunkts „PASI“	48
Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PASI“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt „PASI-Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm sowie vs. Placebo).....	51
Tabelle 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt „PASI 75 bzw. PASI 90“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm sowie vs. Placebo).....	53
Tabelle 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „PASI 75“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Nicht-Unterlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm).....	55
Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Rezidiv“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts „PGA“.....	58
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PGA“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „PGA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm sowie vs. Placebo).....	60

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „PGA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Nicht-Unterlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm).....	62
Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts „vollständiger Behandlungserfolg“	63
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „vollständiger Behandlungserfolg“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „vollständiger Behandlungserfolg“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm sowie vs. Placebo).....	64
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts „BSA“	65
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „BSA“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „BSA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm sowie vs. Placebo).....	67
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „DLQI“	69
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „DLQI“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „DLQI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm sowie vs. Placebo).....	72
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0/1-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm sowie vs. Placebo).....	73
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts „PBI“	74
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PBI“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „PBI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm sowie vs. Placebo).....	76
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt PBI-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm sowie vs. Placebo).....	78
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“	80
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm sowie vs. Placebo).....	82
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC / PT \geq 10 %“ (deskriptive Darstellung).....	84
Tabelle 4-39: Interaktions-p-Werte für die a priori geplanten Subgruppenanalysen.....	86

Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	93
Tabelle 4-41: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	93
Tabelle 4-42: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	94
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	94
Tabelle 4-44: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	95
Tabelle 4-45: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	97
Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	97
Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	98
Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	100
Tabelle 4-49: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	104
Tabelle 4-50: Suchstrategie der bibliografischen Literaturrecherchen	111
Tabelle 4-51: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern.....	116
Tabelle 4-52: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (bibliografische Recherche).....	118
Tabelle 4-53: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienregisterrecherche).....	120
Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BRIDGE	134
Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BRIDGE.....	147

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Abbildung 4-2: Schematische Darstellung des Designs der Studie BRIDGE.	45
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Rezidiv“ (Beobachtungszeitraum: 2 Monate nach Absetzen der Therapie).....	56
Abbildung 4-4: Flow-Chart der Studie BRIDGE.....	145

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANCOVA	<i>Analysis of covariance</i>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSA	<i>Body Surface Area</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
DMF	Dimethylfumarat
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
F1	Nachbeobachtungsphase 2 Monate
FAE	Fumarsäureester (<i>fumaric acid esters</i>)
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
IWRS	<i>Interactive Web Response System</i>
KI	Konfidenzintervall
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
LSMD	<i>Least Squares Mittelwertdifferenz</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i>
N / n	Patientenzahl
NB-UVB	<i>Narrowband UV-B Phototherapie</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PUVA	Psoralen + UV-A (Photochemotherapie)
PBI	<i>Patient Benefit Index</i>
PBQ	<i>Patient Benefit Questionnaire</i>
PGA	<i>Physician's Global Assessment</i>
PNQ	<i>Patient Need Questionnaire</i>
PT	<i>Preferred Term</i>

Abkürzung	Bedeutung
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	Risikodifferenz
RR	<i>Risk Ratio</i>
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	<i>Safety Analyses Set</i>
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i>
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	<i>World Health Organization</i>
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.

Es stehen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dimethylfumarat zur Verfügung, die geeignet wären, einen Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V nachzuweisen. Im vorliegenden Dossier wird jedoch als Evidenz die zulassungsrelevante Studie BRIDGE dargestellt, um den medizinischen Nutzen von Dimethylfumarat darzulegen.

Fragestellung

Teilpopulation A

Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat Dimethylfumarat (Skilarence®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab

bei der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris,

die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen,

in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen) im Rahmen randomisierter, kontrollierter Studien?

Teilpopulation B

Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat Dimethylfumarat (Skilarence®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Etanercept¹ oder Secukinumab

bei der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris,

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

in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen) im Rahmen randomisierter, kontrollierter Studien?

¹ Aus Sicht von Ammirall erfüllt Etanercept die Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie, diese Position ist in Modul 3A, Abschnitt 3.1.2 näher erläutert. Aus diesem Grund wird Etanercept im vorliegenden Dossier – abweichend von der Festlegung des G-BA im Beratungsgespräch – als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt und die Kosten für Etanercept werden in Modul 3A dargestellt.

Datenquellen

Die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dimethylfumarat sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V nachzuweisen. Für die Bewertung des medizinischen Nutzens von Dimethylfumarat wird die zulassungsrelevante Studie BRIDGE (RCT) herangezogen.

Durch die bibliographische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern wurden keine weiteren Studien identifiziert, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens oder Nutzens berücksichtigt werden können.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Selektion der Studien wurden Einschlusskriterien bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkten, Studientyp, Studiendauer und Publikationstyp formuliert. Für Vergleichstherapie und Studiendauer wurden unterschiedliche Einschlusskriterien für die Zusatznutzen- und Nutzenbewertung verfasst. Studien, die ein oder mehrere Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen.

Eingeschlossen wurden randomisierte, kontrollierte Studien, die Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris untersuchten. Die Patienten sollten eine systemisch-medikamentöse Therapie benötigen und mit Dimethylfumarat in der Dosierung gemäß Fachinformation behandelt worden sein. Im Rahmen der Studie wurde mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt erhoben.

Einschluss der Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat

Zur Bewertung des Zusatznutzens sollte die Vergleichsintervention der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen:

- Teilpopulation A: Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab
- Teilpopulation B: Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Etanercept oder Secukinumab

Als Mindeststudiendauer wurde gemäß G-BA-Beratungsgespräch 24 Wochen als Einschlusskriterium vorgegeben.

Einschluss der Studien zur Bewertung des Nutzens von Dimethylfumarat

Zur Bewertung des Nutzens ist die zulassungsrelevante Studie BRIDGE maßgeblich. Daher sollte die Vergleichsintervention der als relevant identifizierten Studie mindestens einem Komparator der zulassungsrelevanten Studie BRIDGE entsprechen:

- Fumaderm oder Placebo

Eine getrennte Betrachtung der Teilpopulationen A und B ist für die Darstellung des medizinischen Nutzens nicht relevant, somit wird auch hinsichtlich der Vergleichstherapie für

die Darstellung des medizinischen Nutzens nicht zwischen den Teilpopulationen A und B unterschieden.

Als Studiendauer wurde die Dauer der aktiven Behandlungsphase der Studie BRIDGE mit 16 Wochen gewählt.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie BRIDGE wurde ausführlich in Abschnitt 4.3.1 beschrieben. Die Darstellung und Bewertung der Studien erfolgte entsprechend der CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) inklusive CONSORT-Flow-Chart (Anhang 4-E).

Auf Basis dieser Informationen wurden Verzerrungsaspekte auf Studienebene und für jeden patientenrelevanten Endpunkt für die Studie BRIDGE angegeben (detaillierte Darstellung im Anhang 4-F).

Die Ergebnisse der Studie BRIDGE hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Dimethylfumarat wurden in Abschnitt 4.3.1 in den entsprechenden Unterabschnitten für jeden patientenrelevanten Endpunkt tabellarisch dargestellt und zusammenfassend beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Bei der BRIDGE-Studie handelt es sich um eine doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie, die Dimethylfumarat gegen Fumaderm[®] / Fumaderm[®] initial (im Folgenden Fumaderm)² bezüglich Nicht-Unterlegenheit und gegen Placebo bezüglich Überlegenheit prüft. Aufgrund der gleichen Hauptwirkkomponente Dimethylfumarat sowie der vergleichbaren Dosierung wie in Fumaderm wurde der Nachweis von Nicht-Unterlegenheit im Endpunkt PASI 75 als primäres Studienziel gewählt.

Morbidität

In der Studie BRIDGE konnte unter der Behandlung mit Dimethylfumarat eine deutliche Verbesserung der Psoriasis-Symptomatik gegenüber Placebo erreicht werden. Gegenüber Fumaderm zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit von Dimethylfumarat, es gab keine signifikanten Behandlungsunterschiede. Im Folgenden sind die Ergebnisse zur Morbidität zusammenfassend dargestellt:

² In der Studie BRIDGE wurde das Arzneimittel Fumaderm[®] / Fumaderm[®] initial mit den Bestandteilen Dimethylfumarat; Ethylhydrogenfumarat, Calciumsalz; Ethylhydrogenfumarat, Magnesiumsalz und Ethylhydrogenfumarat, Zinksalz (kurz: Fumarsäureester (FAE)) als Komparator von Dimethylfumarat verwendet. Im Folgenden wird die Kurzform „Fumaderm“ für die Bezeichnung des Komparators Fumaderm[®] / Fumaderm[®] initial verwendet.

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

In allen dargestellten Analysen zeigte sich eine Überlegenheit der Behandlung mit Dimethylfumarat gegenüber Placebo sowohl am Ende der Behandlungsphase nach 16 Wochen als auch nach Absetzen der Therapie in der Nachbeobachtungsphase nach 2 Monaten. Das RR für eine PASI 75 Response unter Dimethylfumarat betrug 2,45 (95 % KI [1,59; 3,78]; p-Wert <0,0001) gegenüber Placebo. Ein weiterer primärer Endpunkt der Studie war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Dimethylfumarat im Vergleich zu Fumaderm bezüglich des PASI 75. Als Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde 15 %³ gewählt. Das Testergebnis war statistisch signifikant (p= 0,0003). Damit wurde gezeigt, dass Dimethylfumarat bezüglich des PASI 75 Fumaderm nicht unterlegen ist. Aufgrund der gleichen Hauptwirkkomponente Dimethylfumarat kann darüber hinaus von einer vergleichbaren Wirksamkeit von Dimethylfumarat und Fumaderm hinsichtlich des PASI 75 ausgegangen werden.

Physician's Global Assessment (PGA)

In allen dargestellten Analysen zeigte sich eine Überlegenheit der Behandlung mit Dimethylfumarat gegenüber Placebo sowohl am Ende der Behandlungsphase nach 16 Wochen als auch nach Absetzen der Therapie in der Nachbeobachtungsphase nach 2 Monaten. Das RR für das Erreichen eines PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) betrug 2,54 (95 % KI [1,58; 4,09]; p-Wert < 0,001) für den Vergleich Dimethylfumarat vs. Placebo. Der Behandlungsunterschied für das Erreichen der Remission („erscheinungsfrei“, PGA 0) nach 16 Wochen war ebenfalls statistisch signifikant (RR [95 % KI] p-Wert: 8,34 [1,12; 62,0] 0,0191).

Im Vergleich zu Fumaderm war unter Dimethylfumarat der Anteil der Patienten in Remission (PGA 0) oder mit PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) vergleichbar. Die Nicht-Unterlegenheit von Dimethylfumarat im Vergleich zu Fumaderm wurde bezüglich des PGA 0/1 getestet. Als Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde 15 % gewählt. Das Ergebnis war statistisch signifikant (p = 0,0007). Damit wurde gezeigt, dass Dimethylfumarat bezüglich des PGA 0/1 Fumaderm nicht unterlegen ist. Aufgrund der gleichen Hauptwirkkomponente Dimethylfumarat kann darüber hinaus von einer vergleichbaren Wirksamkeit von Dimethylfumarat und Fumaderm hinsichtlich des PGA 0/1 ausgegangen werden.

³ Die a priori definierte Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 15 % bezüglich des PASI 75 wurde während des Zulassungsprozesses mit der EMA abgestimmt und fand in anderen Zulassungsverfahren bereits Anwendung. Die Grenze wurde beispielsweise für den Vergleich von Etanercept mit Tofacitinib [1] und für den Vergleich von Etanercept mit Ixekizumab [2] verwendet. In einer kürzlich publizierten Studie zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von GP2015 (= Biosimilar von Etanercept) vs. Etanercept wurde sogar eine Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 18 % gewählt [3]. Es handelt sich somit um eine etablierte Grenze, die in Zulassungsstudien von Arzneimitteln zur Behandlung der Plaque-Psoriasis herangezogen wird.

Vollständiger Behandlungserfolg

In der Studie BRIDGE wurde als weiterer Endpunkt „vollständiger Behandlungserfolg“ definiert, der sich aus den Ergebnissen des PGA und / oder PASI ergibt. Alle Patienten, die einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei (PGA 0/1) aufwiesen oder einen PASI 90 zeigten, wurden als Responder für einen vollständigen Behandlungserfolg gewertet. Es wurde eine signifikante Überlegenheit der Behandlung mit Dimethylfumarat im Vergleich zu Placebo sowohl am Ende der Behandlungsphase nach 16 Wochen (RR [95 % KI] p-Wert: 2,57 [1,60; 4,13] <0,0001) als auch nach Absetzen der Therapie in der Nachbeobachtungsphase nach 2 Monaten gezeigt. Der Behandlungsunterschied zwischen Dimethylfumarat und Fumaderm war nicht signifikant, was den Annahmen der Studienplanung entspricht.

Body Surface Area (BSA)

Als weiterer Endpunkt zur Erfassung der Krankheitsschwere bzw. Morbidität der Psoriasis-Patienten wurde in der Studie BRIDGE der Anteil der betroffenen Körperoberfläche (BSA) bestimmt. Es wurde eine Überlegenheit der Behandlung mit Dimethylfumarat im Vergleich zu Placebo gezeigt. Nach der 16-wöchigen Behandlungsphase konnte der BSA unter Dimethylfumarat von 21,9 % auf 9,6 % reduziert werden. Unter Placebo konnte lediglich eine Verringerung von 21,9 % auf 16,7 % erreicht werden. Die Behandlungsdifferenz von 6,89 % war statistisch signifikant (95 % KI [-8,96; -4,82]; p-Wert < 0,0001). Die mittlere Reduktion des BSA unter Fumaderm war mit dem Behandlungseffekt von Dimethylfumarat vergleichbar, es ergab sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, was den Annahmen der Studienplanung entspricht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie BRIDGE konnte unter der Behandlung mit Dimethylfumarat eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Placebo erreicht werden. Gegenüber Fumaderm zeigten sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede. Im Folgenden sind die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zusammenfassend dargestellt:

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Sowohl bezüglich der mittleren Änderung des DLQI-Scores als auch des Anteils der DLQI 0/1-Responder zeigte sich eine Überlegenheit der Behandlung mit Dimethylfumarat gegenüber Placebo am Ende der Behandlungsphase nach 16 Wochen. Insgesamt haben 36,0 % der Dimethylfumarat-behandelten Patienten einen DLQI von 0 oder 1 erreicht, während es unter Placebo nur 15,3 % waren. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (RR [95 % KI] p-Wert: 2,36 [1,49; 3,72] 0,0001).

Im Vergleich von Dimethylfumarat mit Fumaderm zeigten sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede bezüglich einer Verbesserung im DLQI, was den Annahmen der Studienplanung entspricht.

Nach Absetzen der Therapie konnten vergleichbare Ergebnisse nachgewiesen werden; allerdings gingen in die Analysen der Nachbeobachtungsphase nur etwa 50 % der Patienten

mit ein. Ein potentieller Einfluss auf das Verzerrungspotential kann aufgrund der geringen Rücklaufquote nicht ausgeschlossen werden.

Patient Benefit Index (PBI)

Der Patient Benefit Index (PBI) dient der Erfassung Patienten-definierter Therapieziele und des Therapienutzens – insbesondere im Verlauf einer Behandlung. Der PBI kann Werte von 0 bis 4 annehmen, wobei der Wert von 4 einem maximalen Nutzen der Therapie entspricht und ein Wert von 1 einem minimalen klinisch relevanten Behandlungseffekt.

Unter Dimethylfumarat wurde im Mittel ein PBI von 2,11 erreicht. Im Vergleich zu Placebo konnte eine signifikante Behandlungsdifferenz von 0,84 (95 % KI [0,57; 1,10]; p-Wert <0,0001) nachgewiesen werden. Der unter Fumaderm erreichte PBI ist mit 2,12 nahezu identisch zum PBI unter Dimethylfumarat, es zeigte sich somit kein signifikanter Behandlungsunterschied, was den Annahmen der Studienplanung entspricht.

In der Responderanalyse zeigte sich, dass 75,0 % der Patienten unter Dimethylfumarat einen PBI von mindestens 1 erreichen, wohingegen unter Placebo nur 55,1 % der Patienten diesen minimalen Therapienutzen erreichen. Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant (RR [95 % KI] p-Wert: 1,53 [1,23; 1,91] <0,0001). Unter Fumaderm war der Anteil der Patienten mit einem PBI ≥ 1 vergleichbar zum Ergebnis der Patienten mit Dimethylfumarat.

Nach Absetzen der Behandlung konnten ähnliche Ergebnisse erreicht werden; allerdings gingen nur etwa 50 % der Patienten in die Analyse mit ein. Ein potentieller Einfluss auf das Verzerrungspotential kann aufgrund der geringen Rücklaufquote nicht ausgeschlossen werden.

Sicherheit

Die hier dargestellten Gesamtraten umfassen alle UE, die in der doppelblinden Behandlungsphase von der ersten Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten.

UE traten bei 84,6 % der Dimethylfumarat-behandelten Patienten auf. Unter Fumaderm war der Anteil mit 84,8 % vergleichbar. Unter Placebo hatten 60,6 % der Patienten mindestens ein UE. Der Behandlungsunterschied zwischen Dimethylfumarat und Placebo war statistisch signifikant (RR [95 % KI] p-Wert: 1,40 [1,21; 1,61] < 0,0001).

Das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) war zwischen allen drei Behandlungsgruppen ausgeglichen (3,2 % unter Dimethylfumarat, 3,6 % unter Placebo und 3,9 % unter Fumaderm). Lediglich ein SUE mit Todesfolge ist im Rahmen der Studie BRIDGE unter einer Fumaderm-Therapie aufgetreten, dieses stand aber nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation. Etwa 24 % der Patienten unter Dimethylfumarat und Fumaderm haben die Studie wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen. Unter Placebo war der Anteil mit etwa 6 % der Patienten geringer.

Am häufigsten wurden Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes als UE dokumentiert; davon ist Diarrhoe am häufigsten aufgetreten. Weiterhin sind Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes gefolgt von Infektionen und parasitären Erkrankungen sowie Gefäßerkrankungen berichtet worden. Bei etwa 10 % der Patienten unter Dimethylfumarat bzw. unter Fumaderm wurde eine Lymphopenie dokumentiert. Weiterhin traten Erkrankungen des Nervensystems, Untersuchungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen auf. Zwischen Dimethylfumarat und Fumaderm konnten keine wesentlichen Unterschiede nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann somit ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil von Dimethylfumarat und Fumaderm angenommen werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die zulassungsrelevante Studie BRIDGE erfüllt aufgrund des Studiendesigns nicht die Anforderungen des G-BA an den Nachweis eines Zusatznutzens. Bei der BRIDGE-Studie handelt es sich um eine doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie. Studienziel war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Dimethylfumarat (Skilarence®) im Vergleich zu Fumaderm® / Fumaderm® initial. Skilarence® beinhaltet mit Dimethylfumarat die gleiche Hauptwirkkomponente wie das bereits 1994 zugelassene Dimethylfumarat-haltige Präparat Fumaderm® / Fumaderm® initial, es wurde also auf ein bestehendes, langjährig erfolgreiches Wirkprinzip zurückgegriffen. Skilarence® ist eine Weiterentwicklung der Fumarsäureester-Therapie. Erstmals steht ein Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis vulgaris zur Verfügung, das die entscheidende Fumarsäureesterkomponente (Dimethylfumarat) als alleinigen Wirkstoff enthält. Naturgemäß ist ein Nicht-Unterlegenheits-Design nicht dazu geeignet, einen Zusatznutzen abzubilden.

Daneben erfüllt die Studie BRIDGE mit einer aktiven Behandlungsphase von 16 Wochen nicht die Anforderungen des G-BA, der als Mindeststudiendauer 24 Wochen festlegte. Aufgrund dieses formalen Kriteriums ist die Studie für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dimethylfumarat nicht geeignet.

Somit stehen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dimethylfumarat zur Verfügung, die geeignet wären, einen Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V nachzuweisen.

Schlussfolgerungen zum Nutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Nutzen

Die zulassungsrelevante Studie BRIDGE ist für den Nachweis des Nutzens geeignet und wird daher im vorliegenden Dossier für den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit (Nutzen) von Dimethylfumarat dargestellt.

Für Dimethylfumarat wurde die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Fumaderm im primären Endpunkt PASI 75 confirmatorisch nachgewiesen. Bezüglich aller weiteren erhobenen Endpunkte zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Fumaderm und Dimethylfumarat, was den Annahmen der Studienplanung entspricht.

Dimethylfumarat erwies sich gegenüber Placebo bei der Untersuchung patientenrelevanter Endpunkte wie Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität als signifikant überlegen. Insbesondere führt Dimethylfumarat zu einer deutlichen Verminderung der Krankheitslast durch eine ausgeprägte und klinisch relevante Verringerung von Symptomen, die mit der Erkrankung der Psoriasis vulgaris verbunden sind. Die Linderung der Erkrankung äußert sich in einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität in klinisch relevantem Ausmaß.

Das Nebenwirkungspotential von Dimethylfumarat war mit dem von Fumaderm vergleichbar. Fumaderm ist bereits seit 1994 in Deutschland zugelassen, es besteht somit eine langjährige, klinische Erfahrung mit Fumarsäureestern, die das häufigste systemisch eingesetzte Medikament zur Behandlung der Psoriasis in Deutschland darstellen.

Zusammenfassend erwiesen sich sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit von Dimethylfumarat mit Fumaderm vergleichbar. Zu dieser Einschätzung kommen auch die Zulassungsbehörden und gehen darüber hinaus auch von einer vergleichbaren Langzeitwirksamkeit und –sicherheit aus: *„Aktuell liegen keine Daten zur Langzeitwirksamkeit von Skilarence vor. In den pharmakokinetischen und klinischen Studien zeigte sich jedoch, dass die systemische Exposition, die Wirksamkeit und die Sicherheit von Skilarence mit dem aktiven Dimethylfumarat-haltigen Vergleichs Arzneimittel vergleichbar waren. Daher kann erwartet werden, dass auch die Langzeitwirksamkeit von Skilarence mit Dimethylfumarat-haltigen Produkten vergleichbar ist. Die Erhaltung der Langzeitwirksamkeit ist für andere Dimethylfumarat-haltige Produkte gut beschrieben. Daher ist davon auszugehen, dass der mit Skilarence beobachtete Behandlungsnutzen nach 16 Wochen bei Patienten erhalten bleibt, die langfristig – mindestens 24 Monate – behandelt werden“*.

Skilarence[®] ist eine Weiterentwicklung der Fumarsäureester-Therapie. Erstmals steht ein Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis vulgaris zur Verfügung, das die entscheidende Fumarsäureesterkomponente (Dimethylfumarat) als alleinigen Wirkstoff enthält. Im Rahmen der Entwicklung von Skilarence[®] wurden mit der Studie BRIDGE aktuelle, vergleichende Daten zu einem Fumarsäureester-Gemisch (Fumaderm) erhoben. Dies erfolgte auf Basis methodisch hochwertiger RCT (Evidenzstufe Ib), die bis dato nicht verfügbar waren. Diese Weiterentwicklung ist jedoch nicht mit höheren Kosten für das deutsche Gesundheitssystem verbunden; Dimethylfumarat ist im Vergleich zu Fumaderm eine wirtschaftlichere Behandlungsalternative (vgl. Modul 3)⁴.

⁴ Stand: 27.09.2017

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.

Teilpopulation A

Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat Dimethylfumarat (Skilarence®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab

bei der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris,

die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen,

in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen) im Rahmen randomisierter, kontrollierter Studien?

Teilpopulation B

Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat Dimethylfumarat (Skilarence®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Etanercept⁵ oder Secukinumab

bei der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris,

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

in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen) im Rahmen randomisierter, kontrollierter Studien?

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.

⁵ Aus Sicht von Ammirall erfüllt Etanercept die Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie, diese Position ist in Modul 3A, Abschnitt 3.1.2 näher erläutert. Aus diesem Grund wird Etanercept im vorliegenden Dossier – abweichend von der Festlegung des G-BA im Beratungsgespräch – als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt und die Kosten für Etanercept werden in Modul 3A dargestellt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patientenpopulation	1	A/B: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen	Population nicht wie definiert	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation [4]
Intervention	2	Dimethylfumarat (30 bis 720 mg pro Tag gemäß Fachinformation)	Abweichende Intervention, abweichende Dosierung	Verabreichung und Dosierung gemäß Fachinformation [4]
Vergleichstherapie	3	<u>Zusatznutzen:</u> A Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab B Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Etanercept oder Secukinumab <u>Nutzen:</u> Placebo oder Fumaderm	Vergleichstherapie abweichend	<u>Zusatznutzen:</u> Festlegung der zVT durch den G-BA [5] und Ergänzung durch Almirall (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1) <u>Nutzen:</u> Vergleichstherapie der die Zulassung begründenden Studie
Endpunkte	4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts	Kein patientenrelevanter Endpunkt erhoben	Entsprechend 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO G-BA sind patientenrelevante Endpunkte u.a. Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität), die Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.
Studientyp	5	RCT	keine Studie im RCT-Design	Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der höchsten Evidenzstufe.
Studiendauer	6	<u>Zusatznutzen:</u> mindestens 24 Wochen <u>Nutzen:</u> mindestens 16 Wochen	Studiendauer abweichend	<u>Zusatznutzen:</u> Festlegung gemäß G-BA <u>Nutzen:</u> Studiendauer der die Zulassung begründenden Studie
Publikationstyp	7	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	Keine Primärpublikation, Review, Abstract, Kongress-Poster	Siehe Anforderungen gemäß Abschnitt 4.2.2

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 bibliographische Literaturrecherche wurde am 15.08.2017 über die Oberfläche Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Weiterhin wurde eine Recherche in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt.

Für jede Datenbank wurde eine adaptierte Suchstrategie formuliert, die in Anhang 4-A detailliert beschrieben ist. Für die Suche wurden Synonyme des zu bewertenden Arzneimittel Dimethylfumarat als Freitext- oder ggf. als MeSH-Begriffe verwendet. Eine Einschränkung auf die Indikation wurde vorgenommen, da der Wirkstoff Dimethylfumarat zur Behandlung der Multiplen Sklerose eingesetzt wird [6]. Auch hier wurde die Suche nach Psoriasis mit Freitext- und MeSH-Begriffen verknüpft.

Eine Suche für RCT für einen indirekten Vergleich⁶, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

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>)

⁶ Die zulassungsrelevante Studie BRIDGE erfüllt mit einer aktiven Behandlungsphase von 16 Wochen nicht die Anforderungen des G-BA, der als Mindeststudiendauer 24 Wochen festlegt. Aufgrund der nicht ausreichenden Studiendauer ist die Studie für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dimethylfumarat im Rahmen eines indirekten Vergleiches nicht geeignet.

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.

Neben der bibliographischen Literaturrecherche wurde am 16. und 17.08.2017 eine Suche nach Studien in den Studienregistern www.clinicaltrials.gov, im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>), dem EU Clinical Trials Register (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>) und im Register des PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) durchgeführt. Die verwendeten Suchbegriffe bezogen sich auf Synonyme des zu bewertenden Arzneimittels Dimethylfumarat verknüpft mit Synonymen der Indikation Psoriasis vulgaris. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister getrennt in 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 Auswahl der für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgte auf Basis der unter Abschnitt 4.2.2 angegebenen Einschlusskriterien durch zwei Personen unabhängig voneinander. Eine eventuelle Abweichung der Bewertung wurde durch Diskussion aufgelöst und ein Konsens gebildet.

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.

Von der unter Abschnitt 4.2.4 angegebenen Methodik wurde nicht abgewichen. Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden für die eingeschlossene Studie BRIDGE beschrieben. Die Bewertung der einzelnen Aspekte wurde für jeden Endpunkt im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dokumentiert.

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)⁷. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁸ bzw. STROBE-Statements⁹ 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.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie wird ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2 und Anhang 4-E dokumentiert. Zur Bewertung des Nutzens von Dimethylfumarat wird die randomisierte kontrollierte Studie BRIDGE zu Grunde gelegt. Somit erfolgte die Bewertung entsprechend der CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart.

Nicht randomisierte Interventionsstudien und epidemiologische Beobachtungsstudien wurden nicht herangezogen.

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

⁷ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁸ 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.

⁹ 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.

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 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.

Patientencharakteristika

In der für den Nachweis des Nutzens relevanten RCT BRIDGE wurden demographische und andere Charakteristika (Patientencharakteristika, Begleitmedikation, Vormedikation) erhoben. Im vorliegenden Dossier werden folgende Charakteristika in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt:

Patientencharakteristika

- Geschlecht
- Alter
- Ethnizität
- PASI-Score bei Einschluss in die Studie
- Schweregrad (PASI, BSA, PGA)
- Vortherapien

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß AM-NutzenV § 2 Abs. 2 ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität.

Für die Nutzenbewertung von Dimethylfumarat wurden Endpunkte bezüglich Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit untersucht. Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität wurden als „unerwünschtes Ereignis mit Todesfolge“ erfasst und sind unter „Sicherheit“ dargestellt. Im Folgenden wird die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte beschrieben und die Validität der verwendeten Messinstrumente zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität diskutiert.

Endpunkte zur Morbidität

„Psoriasis Area and Severity Index“ (PASI)

Der „*Psoriasis Area and Severity Index*“ (PASI) berücksichtigt die Ausprägung der Symptome Erythem (Rötung), Infiltration und Schuppung sowie das Ausmaß der von diesen Symptomen betroffenen Körperoberfläche für die Regionen Kopf, Arme, Rumpf und Beine. Der PASI wird als Score angegeben und kann Werte von 0 (keine Psoriasis-Symptomatik) bis maximal 72 erreichen. Der PASI ist sowohl für die Einteilung der Schwere der Psoriasis vulgaris als auch als Endpunkt in klinischen Studien relevant. Anhand von definierten Grenzwerten liegt eine mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris vor, sofern der absolute Wert des PASI bei mindestens 10 liegt [7]. Auch im Rahmen der Studie BRIDGE wurde der PASI als Instrument für den Einschluss von mittelschweren bis schweren Psoriasis-Patienten verwendet.

Im Rahmen klinischer Studien findet beispielsweise ein PASI 75 als Endpunkt Verwendung; dies bezeichnet eine Verbesserung des PASI-Scores um 75 % nach Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert. In klinischen Studien wird dieses Maß als patientenrelevante Verbesserung anerkannt [7-9]. Gemäß AM-NutzenV § 2 Abs. 3 stellt das Erreichen des PASI 75 durch ein Arzneimittel eine Verbesserung des Gesundheitszustands dar und ist damit als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. Die Patientenrelevanz des PASI 75 wurde bereits im Rahmen der Nutzenbewertung von Secukinumab durch den G-BA bestätigt [10].

Physician's Global Assessment (PGA)

Die globale Einschätzung des Arztes („*Physician's global assessment*“ (PGA)) zur Schwere der Erkrankung wird in klinischen Studien oft zusätzlich für eine standardisierte Beurteilung zum Ansprechen der Therapie herangezogen [8]. Es handelt sich um eine 6-Punkte-Skala zur Ermittlung des Schweregrades auf Basis der Induration, Schuppung und Rötung der Läsion. Die Patienten, die in die Studie BRIDGE eingeschlossen wurden, mussten mindestens einen PGA-Score von 3 aufweisen, was einer mittelschweren Psoriasis vulgaris entspricht. Ein maximaler PGA-Score von 5 beschreibt die Symptomatik der Patienten mit einer schweren Psoriasis, die eine sehr auffällige Induration und Schuppung aufweisen (Anteile der Studienpopulation mit PGA-Score von 3, 4 und 5 vgl. Tabelle 4-8). Als primärer Endpunkt der Studie wurde der Anteil der Patienten bestimmt, die nach der Behandlung mit Dimethylfumarat einen PGA-Score von 0 („erscheinungsfrei“) oder 1 („fast erscheinungsfrei“) aufwiesen. Eine solche Verbesserung des äußeren Erscheinungsbildes – ermittelt durch den PGA – kann als Verbesserung des Gesundheitszustands im Sinne § 2 Abs. 3 AM-NutzenV aufgefasst werden und ist damit patientenrelevant.

„Body Surface Area“ (BSA)

Die „*Body Surface Area*“ (BSA) ist eine Angabe zum Prozentsatz der betroffenen Körperoberfläche. Für eine einfache Berechnung wird die Handinnenfläche der Patienten als Maß verwendet, da diese in etwa ein Prozent der Körperfläche umfasst [8]. Die Erhebung des BSA ist maßgeblicher Bestandteil der Schweregradbestimmung bei Patienten mit Psoriasis vulgaris, die im Rahmen eines europäischen Konsensus Programms festgelegt wurde [7];

dieser Konsens wurde auch in der deutschen Leitlinie umgesetzt [8]. Daneben wurde der BSA in der vorliegenden Studie BRIDGE für den Einschluss der Patienten gemäß der „*Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis*“ verwendet [11]. Der BSA ist somit sowohl in der Praxis als auch im Zulassungsverfahren ein relevantes Instrument zur Erfassung der Schwere der mit der Psoriasis vulgaris verbundenen Symptomatik. Gemäß AM-NutzenV § 2 Abs. 3 kann eine positive Veränderung des BSA Scores als Verbesserung des Gesundheitszustands interpretiert werden und ist damit als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.

Endpunkte zur Lebensqualität

Dermatology Quality of Life Index (DLQI)

Der *Dermatology Quality of Life Index (DLQI)* ist ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Hauterkrankungen. Er umfasst 10 Fragen, die den Einfluss der Hauterkrankung auf die Lebensqualität abbilden sollen. Die 10 Fragen beziehen sich auf folgende sechs Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung. Die Werte liegen zwischen 0 und 30; niedrige Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität [8, 12].

Um die DLQI-Werte besser interpretieren zu können, wurden mittels eines ankerbasierten Verfahrens Spannen des DLQI definiert und bestimmten Schweregraden der Beeinträchtigung der Lebensqualität zugeordnet [13]. Ein DLQI von 0 oder 1 gilt dabei als nicht beeinträchtigte Lebensqualität, während ein DLQI von 2 bis 5 eine geringe Einschränkung der Lebensqualität anzeigt. Die deutsche Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris benennt einen DLQI von 0 oder 1 als grundsätzliches Therapieziel bzw. einen DLQI von unter 5 als Minimalziel der Behandlung [8].

Im vorliegenden Dossier wurde im Rahmen einer Responderanalyse der Anteil der Patienten, die unter der Therapie einen DLQI von 0 oder 1 erreicht haben, ermittelt.

Gemäß AM-NutzenV § 2 Abs. 3 ist eine Verbesserung der Lebensqualität als patientenrelevanter Effekt einzustufen. Die Patientenrelevanz des DLQI bei Patienten mit Psoriasis vulgaris sowie die Validität der Responderanalyse bezüglich DLQI 0/1 wurde bereits durch den G-BA im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Psoriasis vulgaris bestätigt [10, 14, 15].

Patient Benefit Index (PBI)

Der Patient Benefit Index (PBI) ist ein validiertes Instrument, das spezifisch für Dermatosen entwickelt wurde und der Erfassung Patienten-definierter Therapieziele und des Therapienutzens – insbesondere im Verlauf einer Behandlung – dient [16].

Die erste Version des PBI mit 23 Fragen¹⁰ wurde aus einem Item-Pool von insgesamt etwa 120 Fragen generiert, die in einer offenen Befragung an n=100 Patienten mit akuten und chronischen Hautkrankheiten gewonnen wurden [17]. Im Anschluss wurde diese Version des PBI für die Erkrankung Psoriasis vulgaris im Rahmen von zwei klinischen Studien mit mehr als 2000 Patienten validiert. Ein PBI von ≥ 1 wird als klinisch relevanter Effekt eingestuft [18].

Um den PBI zu ermitteln, müssen die Patienten vor (\rightarrow PNQ) und nach (\rightarrow PBQ) der Behandlung die als relevant eingestuften 23 Fragen beantworten. Mittels des Patient Need Questionnaires (PNQ) schätzt der Patient vor Therapie den für ihn persönlich wichtigen Nutzen der Behandlung ein. Nach der Therapie wird der Patient Benefit Questionnaire (PBQ) durch den Patienten ausgefüllt. Hier wird das Ausmaß der Erreichung der patientenseitigen Therapieziele erfasst.

Gemäß AM-NutzenV § 2 Abs. 3 ist eine Verbesserung der Patienten-definierten Therapieziele erhoben mittels PBI als Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufzufassen und als patientenrelevanter Effekt einzustufen.

Endpunkte zur Sicherheit

Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie auftreten, ist ein wesentlicher Bestandteil der Bewertung der Sicherheit eines Arzneimittels. Gemäß AM-NutzenV § 2 Abs. 3 ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt u.a. hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen. Die Verringerung von therapieassoziierten Nebenwirkungen ist somit als patientenrelevanter Aspekt eines zu bewertenden Arzneimittels anzusehen.

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 Effekten¹¹ 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

¹⁰ In der Studie BRIDGE wurde die weiterentwickelte Version des PBI mit 25 Fragen verwendet.

¹¹ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

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 verwendet¹² 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 Heterogenität¹³ 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 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.

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da für die Bewertung des Nutzens von Dimethylfumarat nur eine Studie vorlag.

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.

¹² 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.

¹³ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

Im Rahmen der Studie BRIDGE wurde eine Sensitivitätsanalyse für die primären Endpunkte erhoben, um die Robustheit des Effektes von Dimethylfumarat nachzuweisen. Folgende Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt:

Patienten mit fehlenden Daten zum Erhebungszeitpunkt (Woche 16) wurden – im Gegensatz zur LOCF-Methode – als Nicht-Responder in den Auswertungen berücksichtigt.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse unterschieden sich nicht von den Ergebnissen der primären Analyse (LOCF). Der positive Effekt einer Behandlung mit Dimethylfumarat im Vergleich zu Placebo sowie die Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu Fumaderm konnten bestätigt werden und die Robustheit nachgewiesen werden. Die Daten zu den aufgeführten Analysen sind im Studienbericht der Studie BRIDGE dargestellt [19].

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.

Es besteht allgemeiner wissenschaftlicher Konsens darüber, dass die Interpretation von Subgruppenanalysen Einschränkungen unterliegt. Besonders kritisch sind dabei post-hoc Analysen zu bewerten. Im Allgemeinen werden Subgruppenergebnisse als hypothesengenerierend betrachtet und nicht als konfirmatorische Überprüfung einer Hypothese. Nach der Methodik der frühen Nutzenbewertung Aussagen über den Nutzen und Zusatznutzen aus Subgruppenergebnissen abzuleiten ist problematisch, da durch geringe Patientenzahlen innerhalb der Subgruppen die Power der Signifikanztests sinkt, durch fehlende Stratifizierung nach Subgruppenmerkmalen die Randomisierung aufgelöst werden kann und prinzipiell nicht für multiples Testen korrigiert wird. Aus den genannten Gründen wurde auf eine Darstellung von post-hoc definierten Subgruppenanalysen verzichtet. Unter anderem wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Dimethylfumarat Subgruppenanalysen post-hoc durchgeführt, die gemäß EPAR keine klinisch relevanten Unterschiede zeigen und im Rahmen dieses Dossiers nicht dargestellt werden [20].

Zudem dient die Darstellung der Studie BRIDGE nicht der Identifikation von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, da die Studie nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet ist. Die Studie BRIDGE wird lediglich zur Darstellung des medizinischen Nutzens herangezogen, so dass weitere post-hoc-Subgruppenanalysen und Detaildarstellungen der Ergebnisse nicht relevant sind.

A priori geplante Subgruppenanalysen sind im Rahmen der frühen Nutzenbewertung allerdings immer darzustellen. Im SAP der Studie BRIDGE wurden folgende Subgruppenanalysen für die Endpunkte PASI 75 und PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) a priori definiert¹⁴:

- Patienten mit potentiell nephrotoxischer Begleitmedikation (ja/nein)
- Patienten in den Alterskategorien ≤ 35 / $> 35 \leq 55$ / > 55

¹⁴ Weiterhin wurde für die Endpunkte „Zeit bis zum Rezidiv“ und „Zeit bis zum Rebound“ a priori folgende Subpopulation ausgewertet:

„Patienten, die eine neue, nicht erlaubte Therapie vor der ersten Untersuchung während der Nachbeobachtungsphase begonnen haben. Diese Patienten wurden von der PP-Population ausgeschlossen.“ Es handelt sich dabei nicht um eine Subgruppenauswertung im Sinne der Identifikation potentieller Effektmodifikationen und sie wird daher als nicht relevant eingeschätzt.

Die Darstellung der Subgruppenergebnisse erfolgt unter vorangestellter Berücksichtigung der Interaktionstests. Es werden gemäß IQWiG-Methodik nur dann die Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn der p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ist, also ein Beleg für eine Interaktion vorliegt [21].

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 Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹⁵. 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“¹⁶, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁷ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁸, 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 Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁹.

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 untersuchen²⁰.

¹⁵ 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.

¹⁶ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁷ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁸ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹⁹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

²⁰ 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.

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.*
- *Genauere 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.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Begründung:

Die zulassungsrelevante Studie BRIDGE erfüllt mit einer aktiven Behandlungsphase von 16 Wochen nicht die Anforderungen des G-BA, der als Mindeststudiendauer 24 Wochen festlegt. Aufgrund der nicht ausreichenden Studiendauer ist die Studie für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dimethylfumarat im Rahmen eines indirekten Vergleiches nicht geeignet.

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 4-2: 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
M41008-1102 / BRIDGE	ja	ja	abgeschlossen	16 Wochen	Dimethylfumarat Fumaderm® / Fumaderm® initial (Fumaderm) ²¹ / Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 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 Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 17.08.2017.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dimethylfumarat	
M41008-1102 / BRIDGE	Kriterium 6 (Studiendauer) nicht erfüllt
Studien zum Nachweis eines Nutzens von Dimethylfumarat	
-	-

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

²¹ In der Studie BRIDGE wurde das Arzneimittel Fumaderm® / Fumaderm® initial mit den Bestandteilen Dimethylfumarat; Ethylhydrogenfumarat, Calciumsalz; Ethylhydrogenfumarat, Magnesiumsalz und Ethylhydrogenfumarat, Zinksalz (kurz: Fumarsäureester (FAE)) als Komparator von Dimethylfumarat verwendet. Im Folgenden wird die Kurzform „Fumaderm“ für die Bezeichnung des Komparators Fumaderm® / Fumaderm® initial verwendet.

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.

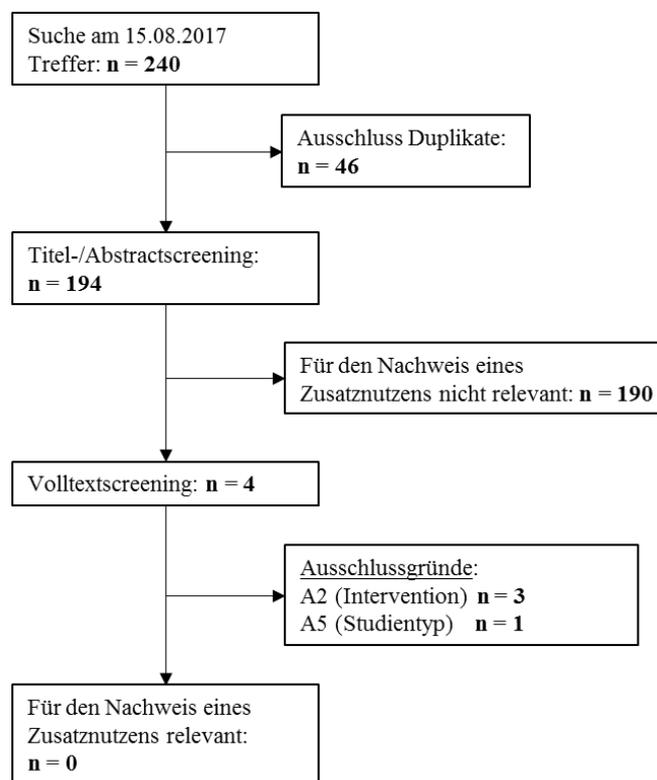


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 15.08.2017. Die Suche in MEDLINE und EMBASE über Ovid sowie in der Cochrane Library ergab insgesamt 240 Treffer, davon waren 46 Duplikate. Von den verbleibenden 194 Treffern wurden anhand von Titel und Abstract 190 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen. Die verbleibenden 4 Treffer wurden mittels Volltextscreening ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Flussdiagramm). Somit

konnte im Rahmen der bibliographischen Recherche keine für die Zusatznutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden.

Bei einem der über Titel und Abstract ausgeschlossenen Treffer handelte es sich um die Publikation der Zulassungsstudie M41008-1102 / BRIDGE, die im vorliegenden Dossier für den Nachweis des Nutzens herangezogen wurde [22].

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 4-2) 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 4-4: 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 pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dimethylfumarat				
keine				
Studien zum Nachweis eines Nutzens von Dimethylfumarat				
M41008-1102 / BRIDGE	clinicaltrials.gov [23] EU-CTR [24] ICTRP [25] PharnNet.Bund [26]	ja	ja	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 4-4 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 Suche in Studienregistern erfolgte am 16. und 17.08.2017. Insgesamt ergab die Suche 96 Treffer. Keine der Studien erfüllte alle Einschlusskriterien für die Bewertung des Zusatznutzens, die Studie M41008-1102 / BRIDGE wurde jedoch als relevante Studie für die Darstellung des medizinischen Nutzens identifiziert.

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 4-5: 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])
Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dimethylfumarat						
keine						
Studien zum Nachweis eines Nutzens von Dimethylfumarat						
M41008-1102 / BRIDGE	ja	ja	nein	ja [19]	ja [23-26]	ja [22]
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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.

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

Tabelle 4-6: 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
Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dimethylfumarat						
keine						
Studien zum Nachweis eines Nutzens von Dimethylfumarat						
BRIDGE	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene, mittelschwere bis schwere Psoriasis	Dimethylfumarat (n= 280) Fumaderm (n= 286) Placebo (n= 138)	Screeningphase: 4 Wochen Behandlungsphase: 16 Wochen Nachbeobachtungs- phase F1: 2 Monate Nachbeobachtungs- phase F2: 6 Monate Nachbeobachtungs- phase F3: 12 Monate	Europa (Deutschland, Österreich, Polen, Niederlande) 1/2013 – 10/2015 (Ende der Behandlungsphase: 10/2014)	PASI 75, PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1), vollständiger Behandlungserfolg, BSA; PBI, DLQI, Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dimethylfumarat	Fumaderm	Placebo	
Woche 1 bis 3				
BRIDGE	Bis zu 3 x täglich 1 Tablette mit jeweils 30 mg Dimethylfumarat (maximale Dosis 90 mg/Tag) + Fumaderm-Placebo (siehe Dosierungsschema)	Bis zu 3 x täglich 1 Tablette Fumaderm mit jeweils 30 mg Dimethylfumarat (maximale Dosis 90 mg/Tag) + Dimethylfumarat-Placebo (siehe Dosierungsschema)	Fumaderm-Placebo und Dimethylfumarat-Placebo in gleicher Häufigkeit (siehe Dosierungsschema)	
Woche 4 bis 16				
BRIDGE	Bis zu 3 x täglich 2 Tabletten Dimethylfumarat (maximale Dosis 720 mg/Tag) (siehe Dosierungsschema)	Bis zu 3 x täglich 2 Tabletten Fumaderm (maximale Dosis 720 mg/Tag) (siehe Dosierungsschema)	Placebo in gleicher Häufigkeit (siehe Dosierungsschema)	
Dosierungsschema (beispielhaft für den Behandlungsarm Dimethylfumarat)				
Woche	Double-Dummy Dimethylfumarat (30 mg pro Tablette) + Fumaderm-Placebo			tägliche DMF Dosis (mg)
	Morgens	Mittags	Abends	
1	-	-	2 ^a	30
2	2 ^a	-	2 ^a	60
3	2 ^a	2 ^a	2 ^a	90
→ Keine Anpassung der Dosierung möglich				
	Dimethylfumarat (120 mg pro Tablette)			
	Morgens	Mittags	Abends	
4	-	-	1	120
5	1	-	1	240
6	1	1	1	360
7	1	1	2	480
8	2	1	2	600
9-16	2	2	2	720
→ Anpassung der Dosis patientenindividuell nach Woche 4: Bei Unverträglichkeit wurde die höchste Dosis, die vertragen wurde, bis zum Ende der Behandlungsphase verabreicht. Falls der vollständige Behandlungserfolg [PASI 90 oder PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1)] vor dem Erreichen der maximalen Dosis erzielt wurde, war keine Steigerung der Dosis nötig und es erfolgte eine stetige Dosisreduktion bis zur individuell benötigten Dosis nach Woche 4.				
^a Während der initialen Behandlungsphase (Woche 1-3) mit der niedrigeren Dosierung von Dimethylfumarat (30 mg pro Tablette) hatten die Interventionen kein identisches Aussehen (Farbe und Größe der Tablette). Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, wurde die initiale Behandlungsphase in einem double-dummy Design durchgeführt, d.h. jeder Patient erhält eine Placebo-Tablette zusätzlich zur Behandlung.				
<ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsgruppe Dimethylfumarat: Dimethylfumarat (30 mg DMF/Tablette) und Fumaderm initial Placebo • Behandlungsgruppe Fumaderm: Fumaderm initial (30 mg DMF/Tablette) und Dimethylfumarat Placebo 				

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dimethylfumarat	Fumaderm	Placebo
BRIDGE (FAS)	(N= 267)	(N= 273)	(N= 131)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	167 (62,6)	177 (64,8)	88 (67,2)
Weiblich	100 (37,5)	96 (35,2)	43 (32,8)
Alter in Jahren			
Mittelwert (SD)	43,97 (15,17)	45,21 (13,65)	44,27 (14,37)
Median (Min, Max)	44,00 (18,0, 80,00)	45,00 (18,0, 87,0)	44,00 (18,0, 78,0)
Ethnizität, n (%)			
Kaukasier	263 (98,5)	271 (99,3)	131 (100,0)
Nicht Kaukasier	4 (1,50)	2 (0,73)	0
PASI-Score			
Mittelwert (SD)	16,34 (5,71)	16,43 (6,79)	16,18 (4,89)
Median (Min, Max)	14,80 (10,1, 62,1)	14,40 (10,1, 61,9)	14,90 (10,1, 31,9)
Schweregrad (PGA), n (%)			
PGA = 3	162 (60,7)	164 (60,1)	79 (60,3)
PGA = 4	93 (34,8)	94 (34,4)	49 (37,4)
PGA = 5	12 (4,5)	15 (5,5)	3 (2,3)
Schweregrad (PASI), n (%)			
PASI >10 ≤ 20	223 (83,5)	224 (82,1)	108 (82,4)
PASI >20	44 (16,5)	49 (18,0)	23 (17,6)
BSA, %			
Mittelwert (SD)	21,93 (11,6)	21,27 (12,5)	21,90 (12,3)
Median (Min, Max)	18,00 (10,1, 75,0)	18,00 (10,2, 90,0)	17,50 (10,5, 70,0)
Patienten mit Vortherapien, n (%)			
konventionelle systemische Therapien	37 (13,9)	50 (18,3)	27 (20,6)
konventionelle systemische und/oder biologische Therapien	44 (16,5)	59 (21,6)	30 (22,9)
Phototherapie ^a	56 (21,0)	62 (22,7)	31 (23,7)
^a jegliche Phototherapie und Photochemotherapie Quellen: [19, 20, 27]			

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.

Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dimethylfumarat

Es wurde keine Studie identifiziert, die entsprechend der Kriterien nach Abschnitt 4.2.2 geeignet ist, einen Zusatznutzen von Dimethylfumarat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Studien zum Nachweis eines Nutzens von Dimethylfumarat

Es wurde mit der Studie M41008-1102 / BRIDGE (in Folgenden als BRIDGE bezeichnet) eine Studie identifiziert, mit der in dem vorliegenden Dossier der Nutzen von Dimethylfumarat dargestellt wird.

Es handelt sich bei der Studie BRIDGE um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, dreiarmlige Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm und vs. Placebo bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Psoriasis vulgaris. Das primäre Studienziel waren der Nachweis der Überlegenheit in den Endpunkten PASI 75 und PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) gegenüber Placebo in Woche 16 und der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gegenüber Fumaderm im Endpunkt PASI 75 in Woche 16. Der statistische Test erfolgte hierarchisch, der Test auf Nicht-Unterlegenheit gegenüber Fumaderm erfolgte erst nach den erfolgreichen Tests auf Überlegenheit vs. Placebo. Eingeschlossen wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, bei denen seit mindestens 12 Monaten vor Einschluss in die Studie die Erkrankung diagnostiziert war. Die Patienten wurden anhand der Schwere ihrer Symptomatik eingeschlossen. Folgende Kriterien mussten ausnahmslos erfüllt sein:

- PASI > 10, BSA > 10 %, PGA-Score \geq 3

Durch den Einschluss von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris wurde sichergestellt, dass eine systemisch-medikamentöse Therapie indiziert ist.

Die eingeschlossenen Patienten waren in der Mehrheit Kaukasier (mindestens 98,5 %) mit einem Durchschnittsalter von etwa 44 Jahren. Der prozentuale Anteil der betroffenen Hautoberfläche (BSA) lag bei 21,3 % bis 21,9 %. Insgesamt wurden mehr Männer (63 % bis 67 %) als Frauen eingeschlossen. Die Charakteristika der Patienten waren zu Beginn der Studie in den Behandlungsarmen nahezu vergleichbar.

Es wurden sowohl Patienten mit einer systemischen Vortherapie gegen Psoriasis, welche die Therapie z.B. wegen UE oder ungenügendem Ansprechen abgebrochen haben, als auch therapienaive Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen,

eingeschlossen²². Im vorliegenden Dossier wurde jedoch auf eine getrennte Darstellung der Patientenpopulationen (Teilpopulationen A und B gemäß Aufteilung des Anwendungsgebietes laut G-BA) verzichtet, da die vorliegende Studie BRIDGE nur zur Darstellung des medizinischen Nutzens herangezogen werden kann. Die Aufteilung der Patientenpopulation in die Teilpopulationen A und B wäre lediglich für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens relevant. Darüber hinaus zeigten sich in den Subgruppen der Patienten mit und ohne systemische Vortherapie über alle Endpunkte hinweg vergleichbare Ergebnisse, so dass von der getrennten Darstellung der Teilpopulationen keine weiteren Erkenntnisse zum medizinischen Nutzen von Dimethylfumarat zu erwarten sind [27].

Die 704 eingeschlossenen Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 2:2:1 der Behandlung mit Dimethylfumarat oder Fumaderm oder Placebo zugeteilt. Die doppelblinde Behandlungsphase dauerte 16 Wochen. Daran schloss sich eine Nachbeobachtungsphase von einem Jahr mit den Auswertungszeitpunkten 2 Monate (F1), 6 Monate (F2) und 12 Monate (F3) an²³.

Alle eingeschlossenen Patienten konnten nach Woche 4 die Dosis ihrer zugeteilten Behandlung in Abhängigkeit des Ansprechens und der Verträglichkeit individuell anpassen. Einzelheiten zur Dosierung sind in Tabelle 4-7 dargestellt.

Das Studiendesign der Studie BRIDGE ist zusammenfassend in Abbildung 4-2 dargestellt.

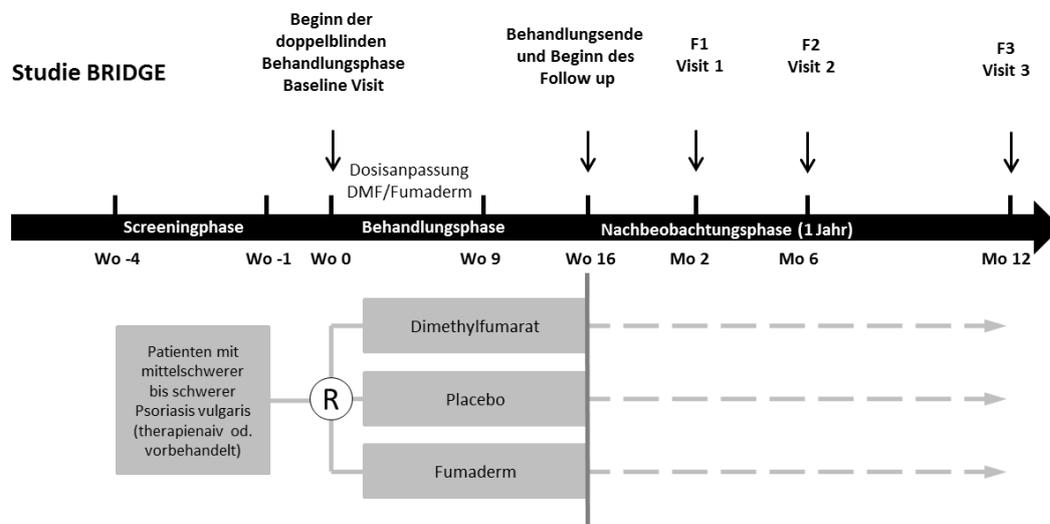


Abbildung 4-2: Schematische Darstellung des Designs der Studie BRIDGE.

²² Bei einer Vortherapie mussten folgende Auswaschphasen eingehalten werden: 2 Wochen (topische Therapeutika), 3 Monate (antipsoriatische Biologika), 1 Monat (konventionelle systemische Therapie, Phototherapie), 6 Monate (Zytostatika)

²³ Während der Nachbeobachtungsphase wurden die Patienten nicht mehr behandelt. Aus diesem Grund wurden im Rahmen des Dossiers neben den Ergebnissen der Behandlungsphase die Ergebnisse der F1 dargestellt, um die Effekte nach einer Therapiepause von 2 Monaten abzubilden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie BRIDGE handelt es sich um eine multizentrische Studie. Die Studie wurde in insgesamt 57 Zentren durchgeführt; davon waren 36 Zentren in Deutschland und 7 Zentren in Österreich. Mehr als 98 % der eingeschlossenen Studienteilnehmer waren Kaukasier. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

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 4-9: 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			
BRIDGE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie BRIDGE handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral durch das Interactive Web Response System (IWRS). Die Studie BRIDGE ist eine doppelblinde Studie, d. h. Patient und behandelnde Person waren verblindet. Erhebung und Auswertung der Endpunkte erfolgten zentral und verblindet. Es handelte sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Änderungen des Studienprotokolls, die nach Studienbeginn vorgenommen wurden, beinhalten keine relevanten Einflussgrößen für das Verzerrungspotential.

Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie BRIDGE als niedrig eingestuft.

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 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie	Bezeichnung des Endpunkts	BRIDGE
Mortalität	SUE mit Todesfolge (dargestellt unter Sicherheit)	X
Morbidität	Psoriasis Area and Severity Index (PASI)	X
	Physician's Global Assessment (PGA)	X
	Behandlungserfolg	X
	Body Surface Area (BSA)	X
Lebensqualität	Dermatology Life Quality Index (DLQI)	X
	Patient Benefit Index (PBI)	X
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse	X

In die Studie BRIDGE wurden sowohl Patienten mit einer systemischen Vortherapie gegen Psoriasis, welche die Therapie z.B. wegen UE oder ungenügendem Ansprechen abgebrochen haben, als auch therapienaive Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, eingeschlossen. Im vorliegenden Dossier wurde jedoch auf eine getrennte Darstellung der Patientenpopulationen (Teilpopulationen A und B gemäß Aufteilung des Anwendungsgebietes laut G-BA) verzichtet, da die vorliegende Studie BRIDGE nur zur Darstellung des medizinischen Nutzens herangezogen werden kann. Die Aufteilung der Patientenpopulation in die Teilpopulationen A und B wäre lediglich für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens relevant. Darüber hinaus zeigten sich in den Subgruppen der Patienten mit und ohne systemische Vortherapie über alle Endpunkte hinweg vergleichbare Ergebnisse, so dass von der getrennten Darstellung der Teilpopulationen keine weiteren Erkenntnisse zum medizinischen Nutzen von Dimethylfumarat zu erwarten sind [27].

4.3.1.3.1 Patientenrelevante 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.

4.3.1.3.1.1 Morbidität

4.3.1.3.1.1.1 Psoriasis Area and Severity Index (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 4-11: Operationalisierung des Endpunkts „PASI“

Studie	Operationalisierung
BRIDGE	<p>Um den Schweregrad der Psoriasis mit Hilfe des PASI zu ermitteln, werden die Schwere der Rötung (E, Erythem), der Dicke (I, Induration) und der Schuppung (D, Desquamation) jeweils für die Körperregionen Kopf (K), Rumpf (R), Arme (A) und Beine (B) vom Prüfarzt mit Hilfe eines Scores bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 = keine Symptomatik • 1 = leichte Symptomatik • 2 = mittelschwere Symptomatik • 3 = auffällige Symptomatik • 4 = sehr auffällige Symptomatik <p>Zusätzlich wird der Anteil der betroffenen Körperoberfläche (A) durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Dazu wird der Anteil der betroffenen</p>

Körperoberfläche in einen Score (Wert null bis sechs) übersetzt:

- 1 = < 10 %
- 2 = 10 – 29 %
- 3 = 30 – 49 %
- 4 = 50 – 69 %
- 5 = 70 – 89 %
- 6 = 90 – 100 %

Der PASI-Score wird auf Basis folgender Formel berechnet:

$$\text{PASI} = 0,1(E_K + I_K + D_K)A_K + 0,2(E_R + I_R + D_R)A_R + 0,3(E_A + I_A + D_A)A_A + 0,4(E_B + I_B + D_B)A_B$$

Somit wird die Schwere der gesamten Symptomatik pro Körperregion summiert und mit dem Anteil der betroffenen Körperoberfläche multipliziert. Weiterhin wird der Anteil der Körperabschnitte Kopf (10 %), Rumpf (20 %), Arme (30 %) und Beine (40 %) an der Gesamtkörperoberfläche berücksichtigt. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe über alle Körperregionen.

Der PASI-Score kann Werte von 0 (keine Psoriasis-Symptomatik) bis maximal 72 erreichen. Eine Verringerung des PASI-Scores entspricht somit einer Verbesserung der Erkrankung.

Die Erhebung des PASI erfolgte zu jeder geplanten Visite. In die folgenden Auswertungen gehen die Erhebungen zu Woche 0 (Randomisierung), Woche 16 sowie F1 2 Monate ein.

Dargestellte Analysen:

- Prozentuale Veränderung des PASI-Scores
- Anteil der Patienten mit PASI 75 (Verbesserung des PASI um 75 %)
- Anteil der Patienten mit PASI 90 (Verbesserung des PASI um 90 %)
- Zeit bis zum Rezidiv (*Definition Rezidiv*: 50 %ige Verschlechterung der maximalen PASI-Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert nach einer Therapiepause von 2 Monaten)
- Zeit bis zum Rebound (*Definition Rebound*: Verschlechterung des PASI-Scores von \leq 125 % im Vergleich zum Ausgangswert, Beobachtungszeitraum: 2 Monate nach Absetzen der Therapie)

Erhebungszeitpunkte:

- 16 Wochen Behandlungsende
- Nachbeobachtungsphase (2 Monate, F1)

Statistische Methodik:

PASI-Score: Durchgeführt wurde eine ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Zentrum sowie dem Ausgangswert als Kovariate.

Primäre Endpunkte: Bei der Studie BRIDGE wurde ein adaptives Design nach Bauer & Köhne verwendet; dabei erfolgte die Datenerhebung bezüglich der primären Endpunkte in zwei Schritten und wurde in einer finalen Auswertung zusammengefasst. Um dabei die Problematik des multiplen Testens zu berücksichtigen, basiert das Design nach Bauer & Köhne auf dem Fisher Kombinationstest, woraus sich das geänderte Signifikanzniveau des KI von 99,24 % ergibt. p-Wert und Konfidenzintervalle wurden auf Basis des Wald Tests für die Risikodifferenz berechnet.

Ersetzungsstrategie: LOCF

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 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „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
BRIDGE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie BRIDGE ist niedrig. Für die Analyse des Endpunktes „PASI“ ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, somit war die Gruppenzuteilung weder den Prüfarzten noch den Studienteilnehmern bekannt. Das Full Analysis Set (FAS) wurde für die Darstellung der Ergebnisse im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gewählt. Die FAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben und für die mindestens eine Datenerhebung nach Woche 0 der primären Endpunkte PASI und PGA vorlagen. Diese Kriterien waren für 95 % der randomisierten Patienten erfüllt. Es kann somit von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Fehlende Werte wurden mit der Methode der *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt „PASI-Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm sowie vs. Placebo)

Studie		Dimethylfumarat	Fumaderm	Placebo
BRIDGE		(N= 267)	(N= 273)	(N= 131)
(FAS) LOCF				
Veränderung des PASI-Scores (16 Wochen Behandlungsende)				
Ausgangswert	n	267	273	131
	MW (SD)	16,3 (5,71)	16,4 (6,79)	16,2 (4,89)
Wert in Woche 16	n	267	273	131
	MW (SD)	7,8 (6,8)	7,8 (8,73)	11,9 (7,25)
%-Änderung im Vergleich zum Ausgangswert	MD (SD)	-50,8 (41,78)	-54,1 (39,94)	-27,0 (37,62)
Behandlungsdifferenz (DMF vs. Komparator)	LSMD		2,81	-24,3
	[95 % KI]		[-3,66;9,28]	[-32,3;-16,3]
	p-Wert		0,3946	<0,0001
Veränderung des PASI-Scores (2 Monate Nachbeobachtungsphase F1)				
Nachbeobachtungsphase 2 Monate	n	267	273	131
	MW (SD)	8,1 (6,74)	8,3 (8,78)	11,8 (7,55)
%-Änderung im Vergleich zum Ausgangswert	MD (SD)	-48,5 (41,72)	-51,6 (39,87)	-27,5 (39,28)
Behandlungsdifferenz (DMF vs. Komparator)	LSMD		2,65	-21,8
	[95 % KI]		[-3,93; 9,23]	[-30,0;-13,7]
	p-Wert		0,4297	< 0,0001
FAS: Full Analyses Set; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); MD: Mittelwertdifferenz; LSMD: <i>Least Squares</i> Mittelwertsdifferenz; N: Patientenzahl der FAS; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen und keine Daten ersetzt werden mussten; KI: Konfidenzintervall				
Durchgeführt wurde eine ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Zentrum sowie dem Ausgangswert als Kovariate.				
Quelle: [19]				

Alle Patienten der Studie BRIDGE wiesen zu Beginn der Studie einen vergleichbaren PASI-Score von etwa 16,3 auf. Nach einer 16-wöchigen Behandlungsphase konnte der PASI-Score unter Dimethylfumarat um 50,8 % verbessert werden. Unter Placebo konnte lediglich eine Verbesserung um 27,0 % erreicht werden. Die Behandlungsdifferenz von 24,3 % ist statistisch signifikant.

Unter Fumaderm konnte eine Verbesserung des PASI-Scores um 54,1 % erreicht werden. Dieses Ergebnis ist mit der Verbesserung unter Dimethylfumarat vergleichbar. Die mittlere

Behandlungsdifferenz zwischen Dimethylfumarat und Fumaderm ist nicht statistisch signifikant.

Die nachgewiesene Verbesserung des PASI-Scores unter Dimethylfumarat konnte auch nach Absetzen der Behandlung über einen Zeitraum von zwei Monaten aufrechterhalten werden (Verbesserung des PASI-Scores um 48,5 %).

Tabelle 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt „PASI 75 bzw. PASI 90“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm sowie vs. Placebo)

Studie	Dimethylfumarat (N= 267)	Fumaderm (N= 273)	Placebo (N= 131)
BRIDGE (FAS) LOCF			
Anteil der Patienten mit PASI 75 (16 Wochen Behandlungsende)			
Responder n (%)	100 (37,5)	110 (40,3)	20 (15,3)
OR [95 % KI] p-Wert		0,89 [0,63; 1,25] 0,7507	3,32 [1,94; 5,68] <,0001
RR [95 % KI] p-Wert		0,93 [0,75;1,15] 0,7505	2,45 [1,59; 3,78] <,0001
RD [95 % KI] p-Wert		-0,03 [0,11; 0,05] 0,7507	0,22 [0,14; 0,31] <,0001
RD [99,24 % KI] p-Wert ^a		-	0,22 [0,11; 0,34] <,0001 ^a
Anteil der Patienten mit PASI 75 (2 Monate Nachbeobachtungsphase F1)			
Responder n (%)	86 (32,2)	103 (37,7)	20 (15,3)
OR [95 % KI] p-Wert		0,78 [0,55; 1,12] 0,9104	2,64 [1,54; 4,53] 0,0002
RR [95 % KI] p-Wert		0,85 [0,68; 1,08] 0,9099	2,11 [1,36; 3,27] 0,0004
RD [95 % KI] p-Wert		-0,06 [-0,14; 0,03] 0,9106	0,17 [0,09; 0,25] 0,0002
Anteil der Patienten mit PASI 90 (16 Wochen Behandlungsende)			
Responder n (%)	49 (18,4)	61 (22,3)	6 (4,6)
OR [95 % KI] p-Wert		0,78 [0,51;1,19] 0,8750	4,68 [1,95; 11,24] 0,0003
RR [95 % KI] p-Wert		0,82 [0,59; 1,15] 0,8745	4,01 [1,76; 9,11] 0,0005
RD [95 % KI] p-Wert		-0,04 [-0,11; 0,03] 0,8753	0,14 [0,08; 0,20] <,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90 (2 Monate Nachbeobachtungsphase F1)			
Responder n (%)	38 (14,2)	50 (18,3)	5 (3,8)
OR [95 % KI] p-Wert		0,74 [0,47; 1,17] 0,9000	4,18 [1,61; 10,89] 0,0017
RR [95 % KI] p-Wert		0,77 [0,53; 1,14] 0,8995	3,73 [1,50; 9,25] 0,0023
RD [95 % KI] p-Wert		-0,06 [-0,10; 0,02] 0,9005	0,10 [0,05; 0,16] 0,0008
FAS: Full Analyses Set; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz			
Angegeben sind die einseitigen p-Werte für die Tests auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm bzw. Placebo.			
^a p-Wert und Konfidenzintervalle wurden auf Basis des Wald Tests für die Risikodifferenz berechnet (a priori geplante Auswertung der primären Endpunkte, adaptives Design nach Bauer & Köhne basierend auf dem Fisher Kombinationstest, siehe Tabelle 4-54, Item 12a).			
Quelle: [19, 28]			

Die Verbesserung der Psoriasis Symptomatik wurde mit Hilfe des PASI bestimmt. Dabei ist eine Verbesserung um 75 % im Vergleich zum Ausgangswert als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (vgl. Abschnitt 4.2.4). 37,5 % der Dimethylfumarat-behandelten Patienten erreichten den Endpunkt PASI 75. Lediglich 15,3 % erreichten einen PASI 75 unter

Placebo. Das RR für eine PASI 75 Response unter Dimethylfumarat beträgt 2,45 (95 % KI [1,59; 3,78]; p-Wert <0,0001) gegenüber Placebo. Nach 2-monatiger Therapiepause wies ein Anteil von 32,2 % unter Dimethylfumarat einen PASI 75 auf. Der signifikante Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo konnte aufrechterhalten werden (RR [95 % KI] p-Wert: 2,11 [1,36; 3,27] <0,0001).

Der Behandlungsunterschied zwischen Dimethylfumarat und Fumaderm war weder nach 16 Wochen Behandlungsphase noch nach Absetzen der Therapie signifikant, was den Annahmen der Studienplanung entspricht.

Weiterhin wurde der PASI 90 bestimmt. 18,4 % der Dimethylfumarat-behandelten Patienten erreichten den Endpunkt PASI 90. Lediglich 4,6 % erreichten einen PASI 90 unter Placebo. Das RR für eine PASI 90 Response unter Dimethylfumarat beträgt 4,01 (95 % KI [1,76; 9,11]; p-Wert 0,0005). Auch nach 2-monatiger Therapiepause wiesen 14,2 % der Dimethylfumarat-behandelten Patienten einen PASI 90 auf. Der signifikante Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo konnte aufrechterhalten werden (RR [95 % KI] p-Wert: 3,73 [1,50; 9,25] 0,0023).

Im Vergleich zu Fumaderm war der Behandlungsunterschied weder nach 16 Wochen Behandlungsphase noch nach Absetzen der Therapie signifikant unterschiedlich, was den Annahmen der Studienplanung entspricht.

Ergebnisse zur Nicht-Unterlegenheit von Dimethylfumarat im Vergleich zu Fumaderm

Ein primärer Endpunkt der Studie war der confirmatorische Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Dimethylfumarat im Vergleich zu Fumaderm bezüglich des PASI 75 in Woche 16. Als Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde 15 %²⁴ gewählt. Dieser Wert wurde mit der EMA während des Zulassungsprozesses speziell für den PASI 75 abgestimmt. Das Testergebnis war statistisch signifikant (p = 0,0003). Damit wurde gezeigt, dass Dimethylfumarat bezüglich des PASI 75 Fumaderm nicht unterlegen ist. Aufgrund der gleichen Hauptwirkkomponente Dimethylfumarat kann darüber hinaus von einer vergleichbaren Wirksamkeit von Dimethylfumarat und Fumaderm hinsichtlich des PASI 75 ausgegangen werden.

²⁴ Die a priori definierte Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 15 % bezüglich des PASI 75 wurde während des Zulassungsprozesses mit der EMA abgestimmt und fand in anderen Zulassungsverfahren bereits Anwendung. Die Grenze wurde beispielsweise für den Vergleich von Etanercept mit Tofacitinib [1] und für den Vergleich von Etanercept mit Ixekizumab [2] verwendet. In einer kürzlich publizierten Studie zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von GP2015 (Etanercept-Biosimilar) vs. Enbrel® (Etanercept-Original) wurde sogar eine Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 18 % gewählt [3]. Es handelt sich somit um eine Grenze in etablierter Höhe, die auch in anderen Zulassungsstudien von Arzneimitteln zur Behandlung der Plaque-Psoriasis herangezogen wird.

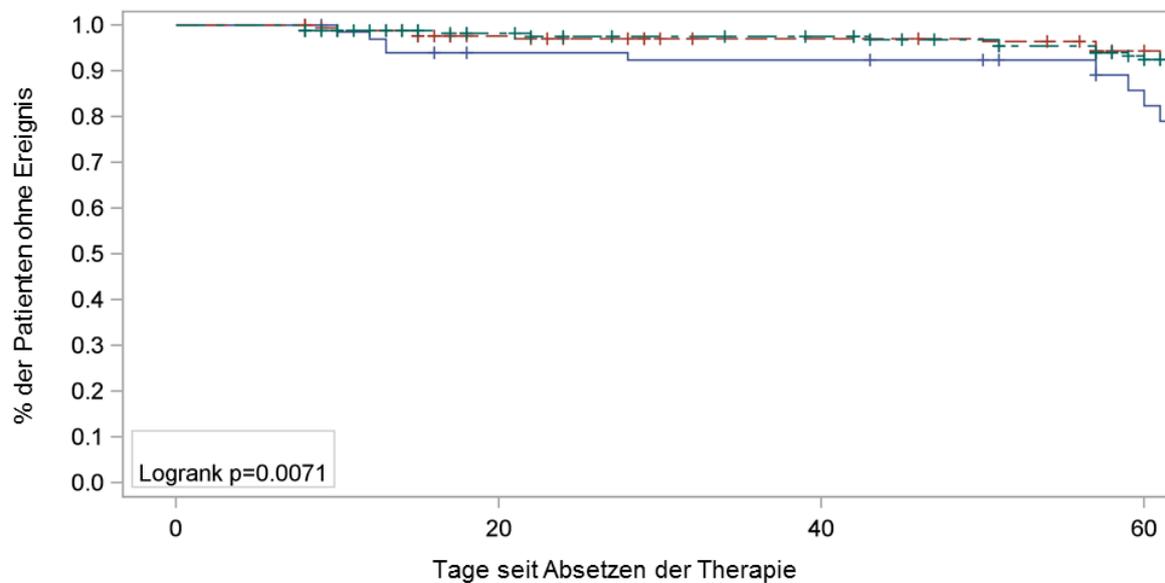
Tabelle 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „PASI 75“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Nicht-Unterlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm)

Studie	Dimethylfumarat	Fumaderm
BRIDGE (FAS) LOCF	(N= 267)	(N= 273)
Anteil der Patienten mit PASI 75 (16 Wochen Behandlungsende)		
Responder n (%)	100 (37,5)	110 (40,3)
OR [95 % KI] p-Wert	0,89 [0,63; 1,25] 0,0027	
RR [95 % KI] p-Wert	0,93 [0,75;1,15] 0,0073	
RD [95 % KI] p-Wert	-0,03 [-0,11; 0,05] 0,0019	
RD [99,24 % KI] p-Wert ^a	-0,03 [-0,14; 0,08] 0,0003 ^a	
Anteil der Patienten mit PASI 75 (2 Monate Nachbeobachtungsphase F1)		
Responder n (%)	86 (32,21)	103 (37,73)
OR [95 % KI] p-Wert	0,78 [0,55; 1,12] 0,0157	
RR [95 % KI] p-Wert	0,85 [0,68; 1,08] 0,0288	
RD [95 % KI] p-Wert	-0,06 [-0,14; 0,03] 0,0103	
FAS: Full Analyses Set; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz		
Angabe sind die einseitigen p-Werte für die Tests auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm bzw. Placebo.		
^a p-Wert und Konfidenzintervalle wurden auf Basis des Wald Tests für die Risikodifferenz berechnet (a priori geplante Auswertung der primären Endpunkte, adaptives Design nach Bauer & Köhne basierend auf dem Fisher Kombinationstest, siehe Tabelle 4-54, Item 12a).		
Quelle: [19, 29]		

Ergebnisse zum Rezidiv und Rebound nach Absetzen der Therapie

Nach Absetzen der Therapie wurde untersucht, inwiefern die Patienten einen Rückfall (Rezidiv) erleiden. Ein Rezidiv wurde als 50%ige Verschlechterung der maximalen PASI-Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert definiert. Hier dargestellt ist die Zeit bis zum Rezidiv nach Absetzen der Therapie im Zeitraum von 2 Monaten (vgl. Abbildung 4-3).

Eine Trennung zwischen der Dimethylfumarat-Gruppe und der Placebo-Gruppe ist deutlich zu erkennen. Der Kaplan-Meier-Schätzer für ereignisfreie Patienten liegt nach zwei Monaten bei 82,4 % unter Placebo; für Dimethylfumarat liegt dieser Wert weit höher bei 92,5 %. Zwischen Dimethylfumarat und Fumaderm ist keine sichtbare Trennung in Abbildung 4-3 zu sehen (Kaplan-Meier-Schätzer für ereignisfreie Patienten unter Fumaderm: 94,4 %).



Patienten unter Risiko	Placebo	FAE	Dimethylfumarat
Placebo	68	60	59
FAE	179	158	149
Dimethylfumarat	175	150	143

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Rezidiv“ (Beobachtungszeitraum: 2 Monate nach Absetzen der Therapie)

In der folgenden Tabelle 4-16 sind die Patienten unter Risiko, die Patienten mit Ereignis, zensierte Patienten sowie die Kaplan-Meier-Schätzer für ereignisfreie Patienten für die Zeitpunkte Tag 20, Tag 40 und Tag 60 dargestellt.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Rezidiv“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie BRIDGE	Dimethylfumarat	Fumaderm	Placebo
Tag 0 (Woche 16)			
Patienten unter Risiko	175	179	68
Tag 20 (nach Woche 16)			
Patienten unter Risiko	150	158	60
Patienten mit Ereignis	3	4	4
Zensierte Patienten	22	17	4
Kaplan-Meier-Schätzer ereignisfreier Patienten (%)	98,2	97,7	93,9
Tag 40 (nach Woche 16)			
Patienten unter Risiko	143	149	59
Patienten mit Ereignis	4	5	5
Zensierte Patienten	28	25	4
Kaplan-Meier-Schätzer ereignisfreier Patienten (%)	97,6	97,1	92,4
Tag 60 (nach Woche 16)			
Patienten unter Risiko	121	134	51
Patienten mit Ereignis	10	9	9
Zensierte Patienten	44	36	8
Kaplan-Meier-Schätzer ereignisfreier Patienten (%)	93,2	94,4	85,7
Quelle: [28]			

Zusätzlich wurde im Rahmen der Studie BRIDGE die Zeit bis zum Rebound untersucht. Ein Rebound wurde als eine Verschlechterung des PASI-Scores von ≤ 125 % im Vergleich zum Ausgangswert definiert. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über zwei Monate nach dem Absetzen der Therapie. Es sind in diesem Zeitraum generell nur wenige Ereignisse aufgetreten. Unter Placebo zeigten 7 von 75 Patienten (9,3 %) einen Rebound. 2 der 177 Dimethylfumarat-behandelten Patienten (1,1 %) und 4 der 183 Fumaderm-behandelten Patienten (2,2 %) wiesen die oben definierten Kriterien auf. Somit war der Anteil unter Dimethylfumarat bzw. Fumaderm im Vergleich zu Placebo reduziert.

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.

Für den Nachweis des Nutzens von Dimethylfumarat wird ausschließlich die Studie BRIDGE herangezogen. Die Durchführung einer Metaanalyse ist daher nicht möglich.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2 Physician's Global Assessment (PGA) – 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 des Endpunkts „PGA“

Studie	Operationalisierung
BRIDGE	<p>Es handelt sich beim Physician's Global Assessment (PGA) um eine 6-Punkte-Skala zur Ermittlung des Schweregrades der Erkrankung auf Basis der Rötung (Erythem), der Dicke (Induration) und der Schuppung (Desquamation) der Läsionen.</p> <p>Die 6-Punkte-Skala setzt sich wie folgt zusammen:</p> <p>0 = erscheinungsfrei (keine Symptomatik)</p> <p>1 = fast erscheinungsfrei (Übergangsform zwischen leichter Psoriasis und klarem Hautbild)</p> <p>2 = leichte Psoriasis (leichte Induration, Schuppung oder Rötung)</p> <p>3 = mittelschwere Psoriasis (Mittelschwere Induration, Schuppung)</p> <p>4 = mittelschwere bis schwere Psoriasis (Auffällige Induration, Schuppung)</p> <p>5 = schwere Psoriasis (Sehr auffällige Induration, Schuppung)</p> <p>Dargestellte Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) • Anteil der Patienten mit PGA „erscheinungsfrei“ (PGA 0) / Remission <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 16 Wochen Behandlungsende • Nachbeobachtungsphase (2 Monate, F1) <p>Statistische Methodik:</p> <p>PGA „erscheinungsfrei“ (PGA 0) / Remission: Zur Berechnung der p-Werte wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Zentrum verwendet.</p> <p>Primärer Endpunkt (PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1))</p> <p>Bei der Studie BRIDGE wurde ein adaptives Design nach Bauer & Köhne verwendet; dabei erfolgte die Datenerhebung bezüglich der primären Endpunkte in zwei Schritten und wurde in einer finalen Auswertung zusammengefasst. Um dabei die Problematik des multiplen Testens zu berücksichtigen, basiert das Design nach Bauer & Köhne auf dem Fisher Kombinationstest, woraus sich das geänderte Signifikanzniveau des KI von 99,24 % ergibt. p-Wert und Konfidenzintervalle wurden auf Basis des Wald Tests für die Risikodifferenz berechnet.</p> <p>Ersetzungsstrategie: LOCF</p>

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 den Endpunkt „PGA“ 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
BRIDGE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie BRIDGE ist niedrig. Für die Analyse des Endpunktes „PGA“ ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, somit war die Gruppenzuteilung weder den Prüfarzten noch den Studienteilnehmern bekannt. Das Full Analysis Set (FAS) wurde für die Darstellung der Ergebnisse im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gewählt. Die FAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben und für die mindestens eine Datenerhebung nach Woche 0 der primären Endpunkte PASI und PGA vorlagen. Diese Kriterien waren für 95 % der randomisierten Patienten erfüllt. Es kann somit von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Fehlende Werte wurden mit der Methode der *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „PGA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm sowie vs. Placebo)

Studie	Dimethylfumarat (N= 267)	Fumaderm (N= 273)	Placebo (N= 131)
BRIDGE (FAS) LOCF			
Anteil der Patienten mit PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) (16 Wochen Behandlungsende)			
Responder n (%)	88 (33,0)	102 (37,4)	17 (13,0)
OR [95 % KI] p-Wert		0,82 [0,58; 1,17] 0,8579	3,30 [1,87; 5,83] <,0001
RR [95 % KI] p-Wert		0,88 [0,70; 1,11] 0,8575	2,54 [1,58; 4,09] <,0001
RD [95 % KI] p-Wert		-0,04 [-0,12; 0,04] 0,8580	0,20 [0,12; 0,28] <,0001
RD [99,24 % KI] p-Wert ^a		-	0,20 [0,09; 0,31] <,0001 ^a
Anteil der Patienten mit PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) (2 Monate Nachbeobachtungsphase F1)			
Responder n (%)	72 (27,0)	83(30,4)	20 (15,3)
OR [95 % KI] p-Wert		0,85 [0,58; 1,23] 0,8112	2,05 [1,19;3,54] 0,0051
RR [95 % KI] p-Wert		0,89 [0,68; 1,16] 0,8109	1,77 [1,13; 2,77] 0,0065
RD [95 % KI] p-Wert		-0,03 [-0,11; 0,04] 0,8113	0,12 [0,04; 0,20] 0,0046
Anteil der Patienten mit PGA „erscheinungsfrei“ (PGA 0) / Remission (16 Wochen Behandlungsende)			
Responder n (%)	17 (6,4)	21 (7,7)	1 (0,8)
OR [95 % KI] p-Wert		0,82 [0,42; 1,58] 0,7261	8,84 [1,16; 67,17] 0,0176
RR [95 % KI] p-Wert		0,83 [0,45; 1,53] 0,7260	8,34 [1,12; 62,0] 0,0191
RD [95 % KI] p-Wert		-0,01 [-0,06; 0,03] 0,7264	0,06 [0,02; 0,09] 0,0057
Anteil der Patienten mit PGA „erscheinungsfrei“ (0) / Remission (2 Monate Nachbeobachtungsphase F1)			
Responder n (%)	16 (6,0)	19 (7,0)	0
OR [95 % KI] p-Wert		0,85 [0,43; 1,70] 0,6758	kA
RR [95 % KI] p-Wert		0,86 [0,45; 1,64] 0,6758	kA
RD [95 % KI] p-Wert		-0,01 [-0,05; 0,03] 0,6760	0,06 [0,03; 0,09] 0,0021
FAS: Full Analyses Set; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; kA: keine Angabe			
Angaben sind die einseitigen p-Werte für die Tests auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm bzw. Placebo.			
^a p-Wert und Konfidenzintervalle wurden auf Basis des Wald Tests für die Risikodifferenz berechnet (a priori geplante Auswertung der primären Endpunkte, adaptives Design nach Bauer & Köhne basierend auf dem Fisher Kombinationstest, siehe Tabelle 4-54, Item 12a).			
Quelle: [28]			

Als weiterer primärer Endpunkt der Studie BRIDGE wurde der Anteil der Patienten mit einem PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) unter Dimethylfumarat im Vergleich zu Placebo bestimmt. 33,0 % der Dimethylfumarat-behandelten Patienten wiesen einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) auf. Lediglich 13,0 % der Patienten unter Placebo erreichten die gleiche Verbesserung ihres Hautbildes. Das RR für das Erreichen eines PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) beträgt 2,54 (95 % KI [1,58; 4,09]; p-Wert < 0,0001) für den Vergleich Dimethylfumarat vs. Placebo.

Nach 2 Monaten Therapiepause wiesen nur noch 27,0 % der Patienten unter Dimethylfumarat einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) auf. Der deutliche Vorteil im Vergleich zu Placebo konnte beibehalten werden (RR [95 % KI] p-Wert: 1,77 [1,13; 2,77] 0,0065).

Weiterhin wurde die Remission auf Basis des PGA ermittelt. 17 Patienten (6,4 %) unter Dimethylfumarat erreichten eine vollständige Remission. Unter Placebo konnte dagegen nur ein Patient eine Remission erreichen. Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant (RR [95 % KI] p-Wert: 8,34 [1,12; 62,0] 0,0191). Nach 2 Monaten Therapiepause wiesen 16 Patienten (6,0 %) unter Dimethylfumarat eine Remission auf. Unter Placebo zeigte kein Patient Symptommfreiheit.

Beim Vergleich von Dimethylfumarat zu Fumaderm war der Behandlungsunterschied im PGA nicht signifikant unterschiedlich, was den Annahmen der Studienplanung entspricht.

Ergebnisse zur Nicht-Unterlegenheit von Dimethylfumarat im Vergleich zu Fumaderm

Um die Nicht-Unterlegenheit von Dimethylfumarat im Vergleich zu Fumaderm bezüglich des PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) nachzuweisen, wurde post hoc eine entsprechende Analyse durchgeführt. Diese Auswertung wurde von der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses nachgefragt. Als Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde in Anlehnung an die Nicht-Unterlegenheitsgrenze beim PASI 75 auch hier 15 % gewählt.

Das Testergebnis war statistisch signifikant ($p = 0,0007$). Damit wurde gezeigt, dass Dimethylfumarat bezüglich des PGA 0/1 Fumaderm nicht unterlegen ist. Aufgrund der gleichen Hauptwirkkomponente Dimethylfumarat kann darüber hinaus von einer vergleichbaren Wirksamkeit von Dimethylfumarat und Fumaderm hinsichtlich des PGA 0/1 ausgegangen werden.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „PGA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Nicht-Unterlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm)

Studie	Dimethylfumarat (N= 267)	Fumaderm (N= 273)
BRIDGE (FAS) LOCF		
Anteil der Patienten mit PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) (16 Wochen Behandlungsende)		
Responder n (%)	88 (33,0)	102 (37,4)
OR [95 % KI] p-Wert	0,82 [0,58; 1,17] 0,008	
RR [95 % KI] p-Wert	0,88 [0,70; 1,11] 0,017	
RD [95 % KI] p-Wert	-0,04 [-0,12; 0,04] 0,005	
RD [99,24 % KI] p-Wert ^a	-0,04 [-0,15; 0,07] 0,0007 ^a	
Anteil der Patienten mit PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) (2 Monate Nachbeobachtungsphase F1)		
Responder n (%)	72 (27,0)	83 (30,4)
OR [95 % KI] p-Wert	0,85 [0,58; 1,23] 0,004	
RR [95 % KI] p-Wert	0,89 [0,68; 1,16] 0,009	
RD [95 % KI] p-Wert	-0,03 [-0,11; 0,04] 0,002	
FAS: Full Analyses Set; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz Angegeben sind die einseitigen p-Werte für die Tests auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm bzw. Placebo. ^a p-Wert und Konfidenzintervalle wurden auf Basis des Wald Tests für die Risikodifferenz berechnet (a priori geplante Auswertung der primären Endpunkte, adaptives Design nach Bauer & Köhne basierend auf dem Fisher Kombinationstest, siehe Tabelle 4-54, Item 12a). Quelle: [29]		

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.

Für den Nachweis des Nutzens von Dimethylfumarat wird ausschließlich die Studie BRIDGE herangezogen. Die Durchführung einer Metaanalyse ist daher nicht möglich.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.3 Vollständiger Behandlungserfolg – 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 des Endpunkts „vollständiger Behandlungserfolg“

Studie	Operationalisierung
BRIDGE	<p>Ein vollständiger Behandlungserfolg wurde dann festgestellt, wenn bei einem Patient ein PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) oder ein PASI 90 festgestellt wurde. Sowohl die Operationalisierung des PASI (vgl. Tabelle 4-11) als auch des PGA (vgl. Tabelle 4-17) wurden bereits beschrieben.</p> <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 16 Wochen Behandlungsende • Nachbeobachtungsphase (2 Monate, F1) <p>Statistische Methodik:</p> <p>Zur Berechnung der p-Werte wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Zentrum verwendet.</p> <p><i>Ersetzungsstrategie:</i> LOCF</p>

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 „vollständiger Behandlungserfolg“ 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
BRIDGE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie BRIDGE ist niedrig. Für die Analyse des Endpunktes „vollständiger Behandlungserfolg“ ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, somit war die Gruppenzuteilung weder den Prüfarzten noch den Studienteilnehmern bekannt. Das Full Analysis Set (FAS) wurde für die Darstellung der Ergebnisse im Rahmen der frühen

Nutzenbewertung gewählt. Die FAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben und für die mindestens eine Datenerhebung nach Woche 0 der primären Endpunkte PASI und PGA vorlagen. Diese Kriterien waren für 95 % der randomisierten Patienten erfüllt. Es kann somit von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Fehlende Werte wurden mit der Methode der *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „vollständiger Behandlungserfolg“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm sowie vs. Placebo)

Studie	Dimethylfumarat (N= 267)	Fumaderm (N= 273)	Placebo (N= 131)
BRIDGE (FAS) LOCF			
Vollständiger Behandlungserfolg (16 Wochen Behandlungsende) [Anteil der Patienten mit PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) oder PASI 90]			
Responder n (%)	89 (33,3)	104 (38,1)	17 (13,0)
OR [95 % KI] p-Wert		0,81 [0,57; 1,16] 0,8757	3,35 [1,90;5,93] <,0001
RR [95 % KI] p-Wert		0,88 [0,70; 1,10] 0,8753	2,57 [1,60;4,13] <,0001
RD [95, % KI] p-Wert		-0,05 [-0,13; 0,03] 0,8758	0,20 [0,12; 0,28] <,0001
Vollständiger Behandlungserfolg (2 Monate Nachbeobachtungsphase F1) [Anteil der Patienten mit PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) oder PASI 90]			
Responder n (%)	73 (27,5)	89 (32,6)	20 (15,3)
OR [95 % KI] p-Wert		0,79 [0,54; 1,14] 0,8991	2,11 [1,22; 3,68] 0,0037
RR [95 % KI] p-Wert		0,85 [0,65; 1,10] 0,8985	1,80 [1,15; 2,83] 0,0049
RD [95, % KI] p-Wert		-0,05 [-0,13; 0,03] 0,8993	0,12 [0,04;0,21] 0,0033
FAS: Full Analyses Set; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz Angegeben sind die einseitigen p-Werte für die Tests auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm bzw. Placebo. Quelle: [28]			

In der Studie BRIDGE wurde als weiterer Endpunkt „vollständiger Behandlungserfolg“ definiert, der sich aus den Ergebnissen des PGA und / oder PASI ergibt. Alle Patienten, die einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) aufwiesen oder einen PASI \geq 90 zeigten, wurden als Responder für einen vollständigen Behandlungserfolg

gewertet. Es wurde eine signifikante Überlegenheit der Behandlung mit Dimethylfumarat im Vergleich zu Placebo sowohl am Ende der Behandlungsphase nach 16 Wochen (RR [95 % KI] p-Wert: 2,57 [1,60; 4,13] <0,0001) als auch nach Absetzen der Therapie in der Nachbeobachtungsphase nach 2 Monaten (RR [95 % KI] p-Wert: 1,80 [1,15; 2,83] 0,0049) gezeigt. Der Behandlungsunterschied zwischen Dimethylfumarat und Fumaderm war nicht signifikant, was den Annahmen der Studienplanung entspricht.

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.

Für den Nachweis des Nutzens von Dimethylfumarat wird ausschließlich die Studie BRIDGE herangezogen. Die Durchführung einer Metaanalyse ist daher nicht möglich.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4 Body Surface Area (BSA) – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts „BSA“

Studie	Operationalisierung
BRIDGE	<p>Zur Bestimmung des generellen Schweregrads der Erkrankung wurde der Anteil der betroffenen Körperoberfläche (BSA) in Prozent ermittelt. Als vergleichendes Flächenmaß dient die Handfläche des Patienten.</p> <p>Eine mittelschwere bis schwere Psoriasis liegt bei einem BSA von > 10 % vor.</p> <p>Dargestellte Analysen: Veränderung des BSA</p> <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 16 Wochen Behandlungsende • Nachbeobachtungsphase (2 Monate, F1) <p>Statistische Methodik: Durchgeführt wurde eine ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Zentrum sowie dem Ausgangswert als Kovariate.</p> <p><i>Ersetzungsstrategie:</i> keine; Analyse auf Basis der beobachteten Fälle</p>

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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „BSA“ 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
BRIDGE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie BRIDGE ist niedrig. Für die Analyse des Endpunktes „BSA“ ergeben sich Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, somit war die Gruppenzuteilung weder den Prüfarzten noch den Studienteilnehmern bekannt. Das Full Analysis Set (FAS) wurde für die Darstellung der Ergebnisse im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gewählt. Die FAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben und für die mindestens eine Datenerhebung nach Woche 0 der primären Endpunkte PASI und PGA vorlagen. Diese Kriterien waren für 95 % der randomisierten Patienten erfüllt. Fehlende Werte wurden bei der Auswertung des BSA jedoch nicht ersetzt. Zu Woche 16 gingen nur etwa 70 % der Patienten in die Analyse mit ein. Ein potentieller Einfluss auf das Verzerrungspotential kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „BSA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm sowie vs. Placebo)

Studie		Dimethylfumarat (N= 267)	Fumaderm (N= 273)	Placebo (N= 131)
BRIDGE (FAS)				
BSA (%) (16 Wochen Behandlungsende)				
Basiswert	n	267	273	131
	MW (SD)	21,9 (11,61)	21,3 (12,45)	21,9 (12,25)
Wert in Woche 16	n	190	197	112
	MW (SD)	9,6 (9,83)	9,7 (12,56)	16,7 (10,83)
Änderung im Vergleich zum Ausgangswert	MD (SD)	-13,2 (12,07)	-11,3 (10,25)	-4,9 (10,76)
Behandlungsdifferenz (DMF vs. Komparator)	LSMD		-0,83	-6,89
	[95 % KI]		[-2,61;0,94]	[-8,96;-4,82]
	p-Wert		0,3565	<,0001
BSA (%) (2 Monate Nachbeobachtungsphase F1)				
Nachbeobachtungsphase 2 Monate	n	141	147	62
	MW (SD)	7,6 (7,92)	9,3 (12,60)	15,2 (12,12)
Änderung im Vergleich zum Ausgangswert	MD (SD)	-13,5 (11,52)	-12,7 (10,67)	-7,2 (13,22)
Behandlungsdifferenz (DMF vs. Komparator)	LSMD		-0,26	-5,21
	[95 % KI]		[-2,41; 1,89]	[-8,05; -2,36]
	p-Wert		0,8128	0,0004
FAS: Full Analyses Set; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); MD: Mittelwertdifferenz; LSMD: <i>Least Squares</i> Mittelwertsdifferenz; N: Patientenzahl der FAS; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen und keine Daten ersetzt werden mussten; KI: Konfidenzintervall				
Durchgeführt wurde eine ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Zentrum sowie dem Ausgangswert als Kovariate.				
Quellen: [19, 28]				

Alle Patienten der Studie BRIDGE wiesen zu Beginn der Studie einen vergleichbaren Anteil der betroffenen Körperoberfläche (BSA) von etwa 21-22 % auf. Nach einer 16-wöchigen Behandlungsphase konnte der BSA unter Dimethylfumarat von 21,9 % auf 9,6 % reduziert werden. Unter Placebo konnte lediglich eine Verringerung von 21,9 % auf 16,7 % erreicht werden. Die Behandlungsdifferenz von 6,89 % ist statistisch signifikant (95 % KI [-8,96; -4,82]; p-Wert < 0,0001).

Unter Fumaderm konnte der BSA von 21,3 % auf 9,7 % reduziert werden. Dieses Ergebnis ist mit der Verbesserung unter Dimethylfumarat vergleichbar. Die mittlere Behandlungsdifferenz

zwischen Dimethylfumarat und Fumaderm ist nicht statistisch signifikant, was den Annahmen der Studienplanung entspricht.

Die nachgewiesene Verbesserung des BSA unter Dimethylfumarat konnte auch nach 2-monatiger Therapiepause aufrechterhalten werden (Verbesserung des BSA um 13,5 %).

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.

Für den Nachweis des Nutzens von Dimethylfumarat wird ausschließlich die Studie BRIDGE herangezogen. Die Durchführung einer Metaanalyse ist daher nicht möglich.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.2.1 Dermatology Life Quality Index (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 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „DLQI“

Studie	Operationalisierung
BRIDGE	<p>Der Dermatology Life Quality Index (DLQI) ist ein Fragebogen mit 10 Fragen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Hauterkrankungen wie Psoriasis vulgaris. Der Fragebogen wird vom Patienten selbst ausgefüllt.</p> <p>Die 10 Fragen beziehen sich auf folgende sechs Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung.</p> <p>Jede Frage hat vier Antwortkategorien:</p> <p>0 = gar nicht (und falls „nicht relevant“ als Antwortmöglichkeit oder keine Antwort vergeben wurde)</p> <p>1 = etwas</p> <p>2 = stark</p> <p>3 = sehr stark</p> <p>Der DLQI Score kann Werte von 0 bis 30 annehmen und ergibt sich aus der Summe der Antwortkategorien der zehn Fragen. Je höher der Score ist, desto größer ist die Beeinträchtigung in der krankheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Der Score kann wie folgt interpretiert werden [13]:</p> <p>0-1 = keine Einschränkung der Lebensqualität</p> <p>2-5 = geringe Einschränkung der Lebensqualität</p> <p>6-10 = moderate Einschränkung der Lebensqualität</p> <p>11-20 = bedeutende Einschränkung der Lebensqualität</p> <p>21-30 = äußerst bedeutende Einschränkung der Lebensqualität</p> <p>Dargestellte Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des DLQI-Scores • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1 <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 16 Wochen Behandlungsende • Nachbeobachtungsphase (2 Monate, F1) <p>Statistische Methodik:</p> <p>Mittelwertänderung: Durchgeführt wurde eine ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Zentrum sowie dem Ausgangswert als Kovariate.</p> <p>Responderanalyse: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Zentrum</p> <p><i>Ersetzungsstrategie:</i> keine; Analyse auf Basis der beobachteten Fälle</p>

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „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
BRIDGE (Wo 16)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BRIDGE (F1)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie BRIDGE ist niedrig. Für die Analyse des Endpunktes „DLQI“ wird das Verzerrungspotential in Abhängigkeit vom Erhebungszeitpunkt unterschiedlich eingeschätzt:

16 Wochen Behandlungsende

Für die Analyse des „DLQI“ ergeben sich keine wesentlichen Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential in Woche 16. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, somit war die Gruppenzuteilung weder den Prüfarzten noch den Studienteilnehmern bekannt. Das Full Analysis Set (FAS) wurde für die Darstellung der Ergebnisse im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gewählt. Die FAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben und für die mindestens eine Datenerhebung nach Woche 0 der primären Endpunkte PASI und PGA vorlagen. Diese Kriterien waren für 95 % der randomisierten Patienten erfüllt. Es kann somit prinzipiell von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Fehlende Werte wurden allerdings nicht ersetzt; für 95 % (bezogen auf die FAS-Population) der Dimethylfumarat- und Fumaderm-behandelten Patienten war eine DLQI-Erhebung in Woche 16 vorhanden. Für den aktiven Vergleich (DMF vs. Fumaderm) kann aufgrund des noch geringen und vor allem gleichen Anteils fehlender Werte von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Für den Vergleich zwischen Dimethylfumarat und Placebo könnte jedoch ein Verzerrungspotential vorliegen, da der Anteil fehlender Werte bei Placebo 10 % (bezogen auf die FAS-Population) beträgt; für nur 90 % der Placebo-behandelten Patienten liegt damit eine DLQI-Erhebung in Woche 16 vor. Es ist anzunehmen, dass gerade die Placebo-behandelten Patienten früher aus

der Studie ausschieden, die keine Verbesserung ihrer Symptomatik zeigten²⁵. Diese Patienten hätten vermutlich auch keine Verbesserung im DLQI gezeigt. Somit ergibt sich höchstens eine Verzerrung zu Ungunsten von Dimethylfumarat bezüglich der Behandlungsdifferenz DMF vs. Placebo. Zusammenfassend wird von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

Nachbeobachtungsphase (2 Monate, F1)

Für die Analyse des „DLQI“ ergeben sich Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential zum Zeitpunkt F1. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, somit war die Gruppeneinteilung weder den Prüfarzten noch den Studienteilnehmern bekannt. Das Full Analysis Set (FAS) wurde für die Darstellung der Ergebnisse im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gewählt. Die FAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben und für die mindestens eine Datenerhebung nach Woche 0 der primären Endpunkte PASI und PGA vorlagen. Fehlende Werte wurden bei der Auswertung des DLQI jedoch nicht ersetzt. Zum Zeitpunkt F1 gingen nur etwa 50 % der Patienten in die Analyse mit ein. Ein potentieller Einfluss auf das Verzerrungspotential kann aufgrund der geringen Rücklaufquote nicht ausgeschlossen werden.

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

²⁵ Patienten, die aufgrund mangelnder Wirksamkeit der Studienmedikation die Studie vorzeitig abgebrochen haben: Placebo: 20 Patienten / Dimethylfumarat: 12 Patienten / Fumaderm: 9 Patienten

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „DLQI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm sowie vs. Placebo)

Studie		Dimethylfumarat	Fumaderm	Placebo
BRIDGE		(N= 267)	(N= 273)	(N= 131)
(FAS)				
DLQI (16 Wochen Behandlungsende)				
Ausgangswert	n	266	270	131
	MW (SD)	11,3 (6,26)	12,0 (7,04)	10,9 (6,49)
Wert in Woche 16	n	253	259	118
	MW (SD)	5,4 (6,07)	6,1 (7,18)	8,5 (6,88)
Änderung im Vergleich zum Ausgangswert	MD (SD)	-6,04 (7,53)	-5,66 (8,44)	-2,14 (6,47)
Behandlungsdifferenz (DMF vs. Komparator)	LSMD [95 % KI] p-Wert		-0,69 [-1,84; 0,47] 0,2429	-3,24 [-4,70; -1,78] <0,0001
DLQI (2 Monate Nachbeobachtungsphase F1)				
Nachbeobachtungsphase 2 Monate	n	139	142	60
	MW (SD)	4,8 (5,57)	5,4 (6,12)	7,8 (5,98)
Änderung im Vergleich zum Ausgangswert	MD (SD)	-6,91 (7,00)	-6,38 (7,64)	-2,93 (6,47)
Behandlungsdifferenz (DMF vs. Komparator)	LSMD [95 % KI] p-Wert		-0,69 [-2,12; 0,74] 0,3415	-3,02 [-4,89; -1,16] 0,0016
FAS: Full Analyses Set; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); MD: Mittelwertdifferenz; LSMD: <i>Least Squares</i> Mittelwertsdifferenz; N: Patientenzahl der FAS; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen und keine Daten ersetzt werden mussten; KI: Konfidenzintervall				
Der DLQI reicht von 0 bis 30; dabei entspricht 30 eine besonders hohe Beeinträchtigung der Lebensqualität und „0“ entspricht kein Effekt auf die Lebensqualität				
Durchgeführt wurde eine ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Zentrum sowie dem Ausgangswert als Kovariate.				
Quelle: [28]				

Die Patienten der Studie BRIDGE wiesen zu Beginn der Studie im Mittel einen DLQI-Score > 10 auf, der auf eine mittelschwere bis schwere Psoriasis deutet. Nach einer 16-wöchigen Behandlungsphase konnte der DLQI unter Dimethylfumarat von 11,3 Punkten auf 5,4 Punkte reduziert werden, die mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert betrug 6,04. Unter Placebo konnte lediglich eine Verringerung von 10,9 auf 8,5 Punkte erreicht werden. Die mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert unter Placebo betrug somit 2,14. Die Behandlungsdifferenz (Dimethylfumarat vs. Placebo) von 3,24 Punkten (95 % KI [-4,70; -1,78]; p-Wert <0,0001) ist statistisch signifikant.

Unter Fumaderm wurde der DLQI von 12,0 auf 6,1 Punkte reduziert. Numerisch ist dieses Ergebnis mit der Verbesserung unter Dimethylfumarat vergleichbar und die mittlere Behandlungsdifferenz zwischen Dimethylfumarat und Fumaderm ist nicht statistisch signifikant, was den Annahmen der Studienplanung entspricht.

Die nachgewiesene Verbesserung des DLQI unter Dimethylfumarat konnte auch nach Absetzen der Behandlung in der Nachbeobachtungsphase aufrechterhalten werden.

Neben der Auswertung der mittleren Änderung des DLQI nach der 16-wöchigen Behandlungsphase wurde auch der Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 bestimmt (DLQI 0/1-Responder, siehe Tabelle 4-30). Diese Patienten haben faktisch keine Einschränkung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität mehr.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0/1-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm sowie vs. Placebo)

Studie	Dimethylfumarat (N= 267)	Fumaderm (N= 273)	Placebo (N= 131)
BRIDGE (FAS)			
Anteil der Patienten mit DLQI 0/1 (16 Wochen Behandlungsende)			
Responder n/N (%)	91/253 (36,0)	90/259 (34,8)	18/118 (15,3)
OR [95 % KI] p-Wert		1,06 [0,73; 1,52] 0,3865	3,12 [1,78; 5,48] <,0001
RR [95 % KI] p-Wert		1,04 [0,82; 1,31] 0,3865	2,36 [1,49; 3,72] 0,0001
RD [95 % KI] p-Wert		0,01 [-0,07; 0,10] 0,3865	0,21 [0,12; 0,30] <,0001
Anteil der Patienten mit DLQI 0/1 (2 Monate Nachbeobachtungsphase F1)			
Responder n/N (%)	55/139 (39,6)	52/142 (36,6)	13/60 (21,7)
OR [95 % KI] p-Wert		1,13 [0,70; 1,84] 0,3054	2,37 [1,17; 4,78] 0,0081
RR [95 % KI] p-Wert		1,08 [0,80; 1,46] 0,3055	1,83 [1,08; 3,08] 0,0120
RD [95 % KI] p-Wert		0,03 [-0,08; 0,14] 0,3054	0,18 [0,05; 0,31] 0,0073
FAS: Full Analyses Set; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz			
Angegeben sind die einseitigen p-Werte für die Tests auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm bzw. Placebo.			
Quelle: [28]			

Nach 16 Wochen Behandlung erreichten 36,0 % der Patienten unter Dimethylfumarat einen DLQI von 0 oder 1, während es unter Placebo nur 15,3 % waren. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (RR [95 % KI] p-Wert: 2,36 [1,49; 3,72] 0,0001).

Der Anteil der DLQI 0/1-Responder unter den mit Fumaderm behandelten Patienten betrug 34,8 %. Der Behandlungsunterschied zwischen Dimethylfumarat und Fumaderm ist nicht statistisch signifikant.

Es ist anzunehmen, dass die nachgewiesene Verbesserung unter Dimethylfumarat auch nach Absetzen der Behandlung in der Nachbeobachtungsphase (F1, 2 Monate) aufrechterhalten werden konnte. Ein potentieller Einfluss auf das Verzerrungspotential kann aufgrund der geringen Rücklaufquote jedoch nicht ausgeschlossen werden. Daher werden die Ergebnisse lediglich aus Transparenzgründen zusätzlich dargestellt.

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.

Für den Nachweis des Nutzens von Dimethylfumarat wird ausschließlich die Studie BRIDGE herangezogen. Die Durchführung einer Metaanalyse ist daher nicht möglich.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2.2 Patient Benefit Index (PBI) – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts „PBI“

Studie	Operationalisierung
BRIDGE	<p>Der Patient Benefit Index (PBI) ist ein Maß zur Bestimmung des patientenindividuellen Therapieerfolgs. Um den PBI zu ermitteln, müssen vorher die Ergebnisse zum PNQ und PBQ erhoben werden.</p> <p>Bei dem Patient Need Questionnaire (PNQ) handelt es sich um einen Fragebogen, der 25 Behandlungsziele definiert. Die Patienten müssen zu Beginn der Studie einschätzen, wie wichtig ihnen die unterschiedlichen Behandlungsziele sind.</p> <p>Jedes Behandlungsziel hat fünf Antwortkategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 = gar nicht wichtig 1 = etwas wichtig 2 = mittel wichtig 3 = ziemlich wichtig 4 = sehr wichtig <p>Falls ein Behandlungsziel als nicht relevant für den Patienten eingeschätzt wird (beispielsweise weil der Patient keine Schmerzen hat und es sich um das Behandlungsziel Schmerzfreiheit handelt), kann der Patient „nicht zutreffend“ ankreuzen.</p>

Nach der aktiven Behandlungsphase wird der Patient Benefit Questionnaire (PBQ) durch den Patienten ausgefüllt. Es handelt sich ebenfalls um einen Fragebogen mit den im PNQ definierten 25 Behandlungszielen. Hier muss der Patient einschätzen, wie hilfreich die Therapie beim Erreichen der Behandlungsziele tatsächlich war.

Je Behandlungsziel des PNQ bzw. PBQ wird ein Mittelwert über alle Antworten errechnet; dabei gehen die Antworten „nicht zutreffend“ nicht in die Auswertung mit ein. Der PBI wird schließlich auf Basis folgender Formel ermittelt:

$$PBI = \sum_{i=1}^k \frac{PNQ_i}{\sum_{i=1}^k PNQ_i} PBQ_i \quad \text{mit } k = 25$$

Der PBI kann Werte von 0 bis 4 einnehmen. Dabei entspricht der Wert von 4 einem maximalen Nutzen der Therapie.

Ein PBI von ≥ 1 wird als klinisch relevanter Effekt eingestuft [18].

Dargestellte Analysen:

- PBI-Mittelwerte
- Responderanalyse: Anteil der Patienten mit $PBI \geq 1$

Erhebungszeitpunkte:

- 16 Wochen Behandlungsende
- Nachbeobachtungsphase (2 Monate, F1)

Statistische Methodik:

Durchgeführt wurde eine ANOVA mit den Faktoren Behandlung und Zentrum.

Ersetzungsstrategie: keine; Analyse auf Basis der aktuell gültigen Fälle

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PBI“ 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
BRIDGE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie BRIDGE ist niedrig. Für die Analyse des „PBI“ ergeben sich Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential in Woche 16. Es handelt sich um eine

randomisierte, doppelblinde Studie, somit war die Gruppenzuteilung weder den Prüfarzten noch den Studienteilnehmern bekannt. Das Full Analysis Set (FAS) wurde für die Darstellung der Ergebnisse im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gewählt. Die FAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben und für die mindestens eine Datenerhebung nach Woche 0 der primären Endpunkte PASI und PGA vorlagen. Diese Kriterien waren für 95 % der randomisierten Patienten erfüllt. Fehlende Werte wurden allerdings nicht ersetzt; die Rücklaufquote in Woche 16 war zwar mit knapp 90 % deutlich höher als in der Nachbeobachtungsphase (etwa 50 %), trotzdem kann ein mögliches Verzerrungspotential aufgrund der doch insgesamt geringen Rücklaufquote nicht ausgeschlossen werden.

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „PBI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm sowie vs. Placebo)

Studie		Dimethylfumarat	Fumaderm	Placebo
BRIDGE		(N= 267)	(N= 273)	(N= 131)
(FAS)				
PBI (16 Wochen Behandlungsende)				
Woche 16	n	247	250	117
	MW (SD)	2,11 (1,25)	2,12 (1,23)	1,25 (1,09)
Behandlungsdifferenz (DMF vs. Komparator)	LSMD		-0,03	0,84
	[95 % KI]		[-0,24; 0,18]	[0,57; 1,10]
	p-Wert		0,7937	< 0,0001
PBI (2 Monate Nachbeobachtungsphase F1)				
Nachbeobachtungsphase 2 Monate	n	138	139	60
	MW (SD)	2,43 (1,05)	2,41 (1,02)	1,50 (1,16)
Behandlungsdifferenz (DMF vs. Komparator)	LSMD		-0,02	0,89
	[95 % KI]		[-0,28; 0,25]	[0,55; 1,23]
	p-Wert		0,8990	< 0,0001
FAS: Full Analyses Set; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSMD: <i>Least Squares</i> Mittelwertsdifferenz; N: Patientenzahl der FAS; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen und keine Daten ersetzt werden mussten; KI: Konfidenzintervall				
Der PBI kann Werte von 0 bis 4 einnehmen. Dabei entspricht der Wert von 4 einem maximalen Nutzen der Therapie.				
Durchgeführt wurde eine ANOVA mit den Faktoren Behandlung und Zentrum.				
Quelle: [19]				

Der Patient Benefit Index (PBI) dient der Erfassung Patienten-definierter Therapieziele und -nutzen – insbesondere im Verlauf einer Behandlung. Vor (PNQ) und nach (PBQ) der Behandlung beantworten die Patienten 25 Fragen, die ausschließlich von Patienten mehrfach geäußerte Ziel- und Nutzenbereiche der Behandlung betreffen. Der PBI wird dann entsprechend der Formel in Tabelle 4-31 berechnet und kann Werte von 0 bis 4 annehmen. Dabei entspricht der Wert von 4 einem maximalen Nutzen der Therapie.

Unter Dimethylfumarat wurde im Mittel ein PBI von 2,11 erreicht. Im Vergleich zu Placebo konnte eine signifikante Behandlungsdifferenz von 0,84 (95 % KI [0,57; 1,10]; p-Wert <0,0001) nachgewiesen werden. Unter Fumaderm konnte ein zu Dimethylfumarat vergleichbarer PBI erzielt werden. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant, was den Annahmen der Studienplanung entspricht.

Nach Absetzen der Behandlung konnte in der Nachbeobachtungsphase F1 ein PBI von 2,43 unter Dimethylfumarat erzielt werden. Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo war mit dem Ergebnis, das unmittelbar nach der Behandlungsphase erreicht wurde, vergleichbar (LSMD [95 % KI] p-Wert: 0,89 [0,55; 1,23], <0,0001). Auch in der Nachbeobachtungsphase F1 ist der Behandlungsunterschied zwischen Dimethylfumarat und Fumaderm nicht statistisch signifikant. Zum Zeitpunkt F1 gingen allerdings nur etwa 50 % der Patienten in die Analyse mit ein. Ein potentieller Einfluss auf das Verzerrungspotential kann aufgrund der geringen Rücklaufquote nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt PBI-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm sowie vs. Placebo)

Studie	Dimethylfumarat (N= 267)	Fumaderm (N= 273)	Placebo (N= 131)
BRIDGE (FAS)			
Anteil der Patienten mit PBI \geq 1 (16 Wochen Behandlungsende)			
Responder n (%)	189/252 (75,0)	193/258 (74,8)	65/118 (55,1)
OR [95 % KI] p-Wert		1,01 [0,68; 1,51] 0,4799	2,45 [1,54; 3,88] <,0001
RR [95 % KI] p-Wert		1,00 [0,91; 1,11] 0,4799	1,36 [1,14; 1,63] 0,0003
RD [95, % KI] p-Wert		0,002 [-0,07; 0,08] 0,4799	0,20 [0,10; 0,30] <,0001
Anteil der Patienten mit PBI \geq 1 (2 Monate Nachbeobachtungsphase F1)			
Responder n (%)	124/139 (89,2)	127/142 (89,4)	35/60 (58,3)
OR [95 % KI] p-Wert		0,98 [0,46; 2,08] 0,5247	5,91 [2,81; 12,40] <,0001
RR [95 % KI] p-Wert		1,00 [0,92; 1,08] 0,5247	1,53 [1,23; 1,91] <,0001
RD [95, % KI] p-Wert		-0,002 [-0,08; 0,07] 0,5247	0,31 [0,17; 0,44] <,0001
FAS: Full Analyses Set; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz			
Angabe sind die einseitigen p-Werte für die Tests auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm bzw. Placebo.			
Quelle: [28]			

Ein PBI von 1 zeigt den minimalen klinisch relevanten Nutzen der Therapie an [18]. In der Responderanalyse zeigte sich, dass 75,0 % der Patienten unter Dimethylfumarat einen PBI von mindestens 1 erreichen, wohingegen unter Placebo nur 55,1 % der Patienten diesen minimalen Therapienutzen erreichen. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (RR [95 % KI] p-Wert: 1,53 [1,23; 1,91] <0,0001).

Unter Fumaderm ist der Anteil der Patienten mit einem PBI \geq 1 vergleichbar zum Ergebnis der Patienten mit Dimethylfumarat, es zeigt sich kein signifikanter Behandlungsunterschied.

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.

Für den Nachweis des Nutzens von Dimethylfumarat wird ausschließlich die Studie BRIDGE herangezogen. Die Durchführung einer Metaanalyse ist daher nicht möglich.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.3 Sicherheit

4.3.1.3.1.3.1 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 4-35: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
BRIDGE	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) waren alle Erkrankungen, Symptome oder medizinisch relevante Parameter, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Studie auftraten, unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang zur Studienmedikation bestand oder nicht. Alle UEs wurden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 12 Monate nach der letzten Einnahme der Studienmedikation dokumentiert.</p> <p>Alle Ereignisse wurden nach MedDRA (Version 15.1) codiert und dokumentiert. Neben der Gesamtrate an UE wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), UE mit Todesfolge sowie UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, erhoben.</p> <p>Es wurde sowohl die Intensität als auch die Seriosität der UE vom untersuchenden Arzt wie folgt eingestuft:</p> <p><i>Intensität:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • mild (Symptome werden bemerkt, jedoch keine merkliche Beeinträchtigung des Patienten) • moderat (Symptome führen zu einer leichten Beeinträchtigung des Patienten bei täglichen Aktivitäten (beispielsweise Arbeit)) • schwer (Symptome hindern den Patienten an der Durchführung täglicher Aktivitäten (beispielsweise Arbeit)) <p><i>Seriosität:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • schwerwiegend <ul style="list-style-type: none"> ○ fatale UE ○ lebensbedrohliche UE ○ UE, die eine Hospitalisierung erfordern oder eine bestehende verlängern ○ UE mit signifikanter Beeinträchtigung ○ Angeborene Fehlbildungen ○ Andere bedeutende Ereignisse • nicht schwerwiegend <ul style="list-style-type: none"> ○ alle anderen UE <p>Zusätzlich wurde der kausale Zusammenhang von UE und Behandlung durch den untersuchenden Arzt beurteilt.</p> <p>Dargestellte Analysen:</p> <p>Hier dargestellt sind die UE, die im Behandlungszeitraum auftraten, d.h. von der ersten bis zur letzten Dosis der Studienmedikation + 30 Tage (<i>treatment-emergent adverse events = hier UE</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE • Gesamtrate SUE • SUE mit Todesfolge • UE, die zum Abbruch der Studie führten • Deskriptive Darstellung der UE auf SOC / PT-Ebene (kodiert nach MedDRA) bei einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ in mindestens einer der Behandlungsgruppen

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „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
BRIDGE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie BRIDGE ist niedrig. Für die Analyse des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, somit war die Gruppenteilung weder den Prüfarzten noch den Studienteilnehmern bekannt. Für die Sicherheitsendpunkte wurde das Safety Analysis Set (SAS) gewählt. Die SAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Test auf Überlegenheit von Dimethylfumarat vs. Fumaderm sowie vs. Placebo)

Studie	Dimethylfumarat (N= 279)	Fumaderm (N= 283)	Placebo (N= 137)
BRIDGE (SAS)			
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE)			
n (%)	236 (84,6)	240 (84,8)	83 (60,6)
OR [95 % KI] p-Wert		0,98 [0,62; 1,56] 0,5286	3,57 [2,23; 5,73] <,0001
RR [95 % KI] p-Wert		1,00 [0,93; 1,07] 0,5286	1,40 [1,21; 1,61] <,0001
RD [95 % KI] p-Wert		-0,002 [-0,06; 0,06] 0,5286	0,24 [0,15; 0,33] <,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)			
n (%)	9 (3,2)	11 (3,9)	5 (3,6)
OR [95 % KI] p-Wert		0,82 [0,34; 2,02] 0,6636	0,88 [0,29; 2,68] 0,5881
RR [95 % KI] p-Wert		0,83 [0,35; 1,97] 0,6636	0,88 [0,30; 2,59] 0,5881
RD [95 % KI] p-Wert		-0,007 [-0,04; 0,02] 0,6638	-0,004 [-0,04; 0,03] 0,5881
SUE mit Todesfolge			
n (%)	0	1 (0,4)	0
OR [95 % KI] p-Wert		kA	kA
RR [95 % KI] p-Wert		kA	kA
RD [95 % KI] p-Wert		kA	kA
UE, die zum Abbruch der Studie führten			
n (%)	67 (24,0)	69 (24,4)	8 (5,8)
OR [95 % KI] p-Wert		0,98 [0,67; 1,44] 0,5405	5,10 [2,37; 10,95] <,0001
RR [95 % KI] p-Wert		0,99 [0,74; 1,32] 0,5405	4,11 [2,03; 8,32] <,0001
RD [95 % KI] p-Wert		-0,004 [-0,07; 0,07] 0,5405	0,18 [0,12; 0,25] <,0001
SAS: Safety Analyses Set; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; kA: keine Angabe			
Quelle: [28]			

Unerwünschte Ereignisse (UE) waren alle Erkrankungen, Symptome oder medizinisch relevante Parameter, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Behandlung neu auftraten oder sich verschlimmerten, unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang zur Studienmedikation bestand oder nicht. Die hier dargestellten Gesamtraten umfassen alle UE,

die in der doppelblinden Behandlungsphase von der ersten Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten.

UE traten bei 84,6 % der Dimethylfumarat-behandelten Patienten auf. Unter Fumaderm war der Anteil mit 84,8 % vergleichbar. Unter Placebo hatten 60,6 % der Patienten mindestens ein UE. Der Behandlungsunterschied zwischen Dimethylfumarat und Placebo ist statistisch signifikant (RR [95 % KI] p-Wert: 1,40 [1,21; 1,61] <,0001).

Das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) war zwischen allen drei Behandlungsgruppen ausgeglichen (3,2 % unter Dimethylfumarat, 3,6 % unter Placebo und 3,9 % unter Fumaderm). Keines der unter Dimethylfumarat aufgetretenen SUE stand in Zusammenhang mit der Studienmedikation²⁶. Lediglich ein SUE mit Todesfolge ist im Rahmen der Studie BRIDGE aufgetreten. Der Patient war der Therapie mit Fumaderm zugeteilt und verstarb aufgrund einer subendokardialen Ischämie, deren Auftreten nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht wurde.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen traten mit Dimethylfumarat und Fumaderm vergleichbar häufig auf (24,0 vs. 24,4 %). Unter Placebo war der Anteil mit etwa 6 % der Patienten deutlich geringer. Der Behandlungsunterschied zwischen Dimethylfumarat und Placebo ist statistisch signifikant (RR [95 % KI] p-Wert: 4,11 [2,03; 8,32], < 0,0001).

²⁶ SUE unter Dimethylfumarat (jeweils ein Patient, wenn nicht anders angegeben): Vorhofflimmern (2 Patienten), Ulkus duodeni, Subarachnoidalblutung, Alkoholmissbrauch, Nierenkolik, peripheres Ödem, Fraktur des Schlüsselbeins sowie ektope Schwangerschaft

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC / PT \geq 10 %“ (deskriptive Darstellung)

Studie	Dimethylfumarat	Fumaderm	Placebo
BRIDGE	(N= 279)	(N= 283)	(N= 137)
(SAS)	n (%)	n (%)	n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	175 (62,7)	179 (63,3)	41 (29,9)
Diarrhoe	108 (38,7)	113 (39,9)	23 (16,8)
Schmerzen Oberbauch	56 (20,1)	64 (22,6)	11 (8,0)
Abdominalschmerz	55 (19,7)	45 (15,9)	7 (5,1)
Übelkeit	30 (10,8)	24 (8,5)	5 (3,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	66 (23,7)	70 (24,7)	21 (15,3)
Pruritus	24 (8,6)	28 (9,9)	15 (10,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	44 (15,8)	50 (17,7)	25 (18,2)
Gefäßerkrankungen	62 (22,2)	51 (18,0)	5 (3,6)
Flush	51 (18,3)	46 (16,3)	2 (1,5)
Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems	50 (17,9)	52 (18,4)	2 (1,5)
Lymphopenie	28 (10,0)	30 (10,6)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	41 (14,7)	31 (11,0)	16 (11,7)
Kopfschmerz	23 (8,2)	23 (8,1)	14 (10,2)
Untersuchungen	33 (11,8)	39 (13,8)	12 (8,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	33 (11,8)	29 (10,2)	9 (6,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	13 (4,7)	20 (7,1)	18 (13,1)
SAS: Safety Analyses Set; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechendem Ereignis			
Quelle: [19]			

In Tabelle 4-38 sind diejenigen unerwünschten Ereignisse auf SOC / PT-Ebene (kodiert nach MedDRA) dargestellt, die in mindestens einer Patientengruppe bei mehr als 10 % der Patienten auftraten.

Am häufigsten wurden Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes als UE dokumentiert; davon ist Diarrhoe neben Schmerzen im Oberbauch, Abdominalschmerzen und Übelkeit am häufigsten aufgetreten. Weiterhin sind Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie Gefäßerkrankungen berichtet worden. Bei etwa 10 % der Patienten unter Dimethylfumarat bzw. unter Fumaderm wurde eine Lymphopenie dokumentiert. Bezüglich Infektionen und parasitären Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems,

Untersuchungen sowie allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen wurden unter Placebo häufiger berichtet. Zwischen Dimethylfumarat und Fumaderm konnten keine wesentlichen Unterschiede nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil von Dimethylfumarat und Fumaderm angenommen werden.

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.

Für den Nachweis des Nutzens von Dimethylfumarat wird ausschließlich die Studie BRIDGE herangezogen. Die Durchführung einer Metaanalyse ist daher nicht möglich.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1).

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.

Die Darstellung der Studie BRIDGE im vorliegenden Dossier dient nicht der Identifikation von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, da die Studie nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet ist. Die Studie BRIDGE wird lediglich zur Darstellung des medizinischen Nutzens herangezogen. Für die Bewertung des medizinischen Nutzens ist die Darstellung von post-hoc-Subgruppenanalysen nicht relevant. Somit werden im Folgenden lediglich die a priori definierten Subgruppenanalysen dargestellt.

Im SAP wurden folgende Subgruppenanalysen für die Endpunkte PASI 75 und PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) a priori definiert:

- Patienten mit potentiell nephrotoxischer Begleitmedikation (ja/nein)
- Patienten in den Alterskategorien ≤ 35 / $< 35 \leq 55$ / > 55

Die berechneten Interaktions-p-Werte sind in Tabelle 4-39 dargestellt. Es konnte kein Beleg für eine Effektmodifikation nachgewiesen werden, so dass auf eine Detaildarstellung der Subgruppenergebnisse verzichtet wurde.

Tabelle 4-39: Interaktions-p-Werte für die a priori geplanten Subgruppenanalysen

BRIDGE	Patienten mit potentiell nephrotoxischer Begleitmedikation (ja/nein)	Patienten in den Alterskategorien ≤ 35 / $< 35 \leq 55$ / > 55
PASI 75		
Dimethylfumarat vs. Placebo	0,1838	0,1062
Dimethylfumarat vs. Fumaderm		
PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1)		
Dimethylfumarat vs. Placebo	0,2211	0,1206
Dimethylfumarat vs. Fumaderm		
Quelle: [28]		

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.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dimethylfumarat

Es wurde keine Studie identifiziert, die entsprechend der Kriterien nach Abschnitt 4.2.2 geeignet ist, einen Zusatznutzen von Dimethylfumarat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Nachweis eines Nutzens von Dimethylfumarat

Morbidität

In der Studie BRIDGE wurden unterschiedliche Parameter (PASI, PGA, BSA) erhoben, die allesamt der Morbidität zuzuordnen sind. Zusammenfassend konnte unter der Behandlung mit Dimethylfumarat eine deutliche Verbesserung der Psoriasis-Symptomatik gegenüber Placebo erreicht werden. Gegenüber Fumaderm zeigten sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede, was den Annahmen der Studienplanung entspricht. Im Folgenden sind die Ergebnisse zur Morbidität zusammenfassend dargestellt:

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Es wurden unterschiedliche Analysen bezüglich des PASI durchgeführt. Dazu zählen die prozentuale Veränderung des PASI-Scores, der Anteil der Patienten mit PASI 75 bzw. PASI 90 sowie die Zeit bis zum Rezidiv nach Abbruch der Behandlung.

In allen dargestellten Analysen zeigte sich eine Überlegenheit der Behandlung mit Dimethylfumarat gegenüber Placebo sowohl am Ende der Behandlungsphase nach 16 Wochen als auch nach Absetzen der Therapie in der Nachbeobachtungsphase nach 2 Monaten. Das RR für eine PASI 75 Response unter Dimethylfumarat betrug 2,45 (95 % KI [1,59; 3,78]; p-Wert <0,0001) gegenüber Placebo. Ein weiterer primärer Endpunkt der Studie war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Dimethylfumarat im Vergleich zu Fumaderm bezüglich des PASI 75. Als Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde 15 %²⁷ gewählt. Das Testergebnis war statistisch signifikant (p = 0,0003). Damit wurde gezeigt, dass Dimethylfumarat bezüglich des PASI 75 Fumaderm nicht unterlegen ist. Aufgrund der gleichen Hauptwirkkomponente Dimethylfumarat kann darüber hinaus von einer vergleichbaren Wirksamkeit von Dimethylfumarat und Fumaderm hinsichtlich des PASI 75 ausgegangen werden.

²⁷ Die a priori definierte Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 15 % bezüglich des PASI 75 wurde während des Zulassungsprozesses mit der EMA abgestimmt und fand in anderen Zulassungsverfahren bereits Anwendung. Die Grenze wurde beispielsweise für den Vergleich von Etanercept mit Tofacitinib [1] und für den Vergleich von Etanercept mit Ixekizumab [2] verwendet. In einer kürzlich publizierten Studie zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von GP2015 (= Biosimilar von Etanercept) vs. Etanercept wurde sogar eine Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 18 % gewählt [3]. Es handelt sich somit um eine etablierte Grenze, die in Zulassungsstudien von Arzneimitteln zur Behandlung der Plaque-Psoriasis herangezogen wird.

Physician's Global Assessment (PGA)

Es wurden unterschiedliche Analysen bezüglich des PGA durchgeführt. Dazu zählen der Anteil der Patienten mit PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) sowie der Anteil der Patienten mit PGA „erscheinungsfrei“ (PGA 0). Letzteres wurde in der Studie BRIDGE als Remission definiert.

In allen dargestellten Analysen zeigte sich eine Überlegenheit der Behandlung mit Dimethylfumarat gegenüber Placebo sowohl am Ende der Behandlungsphase nach 16 Wochen als auch nach Absetzen der Therapie in der Nachbeobachtungsphase nach 2 Monaten. Das RR für das Erreichen eines PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) betrug 2,54 (95 % KI [1,58; 4,09]; p-Wert < 0,001) für den Vergleich Dimethylfumarat vs. Placebo. Der Behandlungsunterschied für das Erreichen der Remission nach 16 Wochen war ebenfalls statistisch signifikant (RR [95 % KI] p-Wert: 8,34 [1,12; 62,0] 0,0191).

Im Vergleich zu Fumaderm war unter Dimethylfumarat der Anteil der Patienten in Remission (PGA 0) oder mit PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) vergleichbar, es zeigten sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede, was den Annahmen der Studienplanung entspricht.

Des Weiteren wurde die Nicht-Unterlegenheit von Dimethylfumarat im Vergleich zu Fumaderm bezüglich des PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) getestet. Als Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde 15 % gewählt. Das Testergebnis war statistisch signifikant ($p = 0,0007$). Damit wurde gezeigt, dass Dimethylfumarat bezüglich des PGA 0/1 Fumaderm nicht unterlegen ist. Aufgrund der gleichen Hauptwirkkomponente Dimethylfumarat kann darüber hinaus von einer vergleichbaren Wirksamkeit von Dimethylfumarat und Fumaderm hinsichtlich des PGA 0/1 ausgegangen werden.

Vollständiger Behandlungserfolg

In der Studie BRIDGE wurde als weiterer Endpunkt „vollständiger Behandlungserfolg“ definiert, der sich aus den Ergebnissen des PGA und / oder PASI ergibt. Alle Patienten, die einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) aufwiesen oder einen PASI 90 zeigten, wurden als Responder für einen vollständigen Behandlungserfolg gewertet. Es wurde eine signifikante Überlegenheit der Behandlung mit Dimethylfumarat im Vergleich zu Placebo sowohl am Ende der Behandlungsphase nach 16 Wochen (RR [95 % KI] p-Wert: 2,57 [1,60; 4,13] <0,0001) als auch nach Absetzen der Therapie in der Nachbeobachtungsphase nach 2 Monaten gezeigt. Der Behandlungsunterschied zwischen Dimethylfumarat und Fumaderm war nicht signifikant, was den Annahmen der Studienplanung entspricht.

Body Surface Area

Als weiterer Endpunkt zur Erfassung der Krankheitsschwere bzw. Morbidität der Psoriasis-Patienten wurde in der Studie BRIDGE der Anteil der betroffenen Körperoberfläche (BSA) bestimmt. Es wurde eine Überlegenheit der Behandlung mit Dimethylfumarat im Vergleich

zu Placebo gezeigt. Nach der 16-wöchigen Behandlungsphase konnte der BSA unter Dimethylfumarat von 21,9 % auf 9,6 % reduziert werden. Unter Placebo konnte lediglich eine Verringerung von 21,9 % auf 16,7 % erreicht werden. Die Behandlungsdifferenz von 6,89 % war statistisch signifikant (95 % KI [-8,96; -4,82]; p-Wert < 0,0001). Die mittlere Reduktion des BSA unter Fumaderm war mit dem Behandlungseffekt von Dimethylfumarat vergleichbar, es ergab sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, was den Annahmen der Studienplanung entspricht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie BRIDGE wurden unterschiedliche Parameter (DLQI, PBI) erhoben, die allesamt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuzuordnen sind. Zusammenfassend konnte unter der Behandlung mit Dimethylfumarat eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Placebo erreicht werden. Gegenüber Fumaderm zeigten sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede. Im Folgenden sind die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zusammenfassend dargestellt:

Dermatology Life Quality Index

Es wurden unterschiedliche Analysen bezüglich des DLQI durchgeführt, die mittlere Änderung des DLQI-Scores im Vergleich zum Ausgangswert und der Anteil der DLQI 0/1-Responder.

In beiden Analysen zeigte sich eine Überlegenheit der Behandlung mit Dimethylfumarat gegenüber Placebo am Ende der Behandlungsphase nach 16 Wochen. Insgesamt haben 36,0 % der Dimethylfumarat-behandelten Patienten einen DLQI von 0 oder 1 erreicht, während es unter Placebo nur 15,3 % waren. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (RR [95 % KI] p-Wert: 2,36 [1,49; 3,72] 0,0001).

Im Vergleich von Dimethylfumarat mit Fumaderm zeigten sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede bezüglich einer Verbesserung im DLQI, was den Annahmen der Studienplanung entspricht.

Nach Absetzen der Therapie konnten vergleichbare Ergebnisse nachgewiesen werden; allerdings gingen in die Analysen der Nachbeobachtungsphase nur etwa 50 % der Patienten mit ein. Ein potentieller Einfluss auf das Verzerrungspotential kann aufgrund der geringen Rücklaufquote nicht ausgeschlossen werden.

Patient Benefit Index

Der Patient Benefit Index (PBI) dient der Erfassung Patienten-definierter Therapieziele und -nutzen – insbesondere im Verlauf einer Behandlung. Der PBI kann Werte von 0 bis 4 annehmen, wobei der Wert von 4 einem maximalen Nutzen der Therapie entspricht und ein Wert von 1 einem minimalen klinisch relevanten Behandlungseffekt.

Unter Dimethylfumarat wurde im Mittel ein PBI von 2,11 erreicht. Im Vergleich zu Placebo konnte eine signifikante Behandlungsdifferenz von 0,84 (95 % KI [0,57; 1,10]; p-Wert < 0,0001) nachgewiesen werden. Der unter Fumaderm erreichte PBI ist mit 2,12 nahezu

identisch zum PBI unter Dimethylfumarat, es zeigte sich somit kein signifikanter Behandlungsunterschied, was den Annahmen der Studienplanung entspricht.

In der Responderanalyse zeigte sich, dass 75,0 % der Patienten unter Dimethylfumarat einen PBI von mindestens 1 erreichen, wohingegen unter Placebo nur 55,1 % der Patienten diesen minimalen Therapienutzen erreichen. Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant (RR [95 % KI] p-Wert: 1,53 [1,23; 1,91] <0,0001). Unter Fumaderm war der Anteil der Patienten mit einem PBI ≥ 1 vergleichbar zum Ergebnis der Patienten mit Dimethylfumarat.

Nach Absetzen der Behandlung konnten ähnliche Ergebnisse erreicht werden; allerdings gingen nur etwa 50 % der Patienten in die Analyse mit ein. Ein potentieller Einfluss auf das Verzerrungspotential kann aufgrund der geringen Rücklaufquote nicht ausgeschlossen werden.

Sicherheit

Die hier dargestellten Gesamtraten umfassen alle UE, die in der doppelblinden Behandlungsphase von der ersten Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten.

UE traten bei 84,6 % der Dimethylfumarat-behandelten Patienten auf. Unter Fumaderm war der Anteil mit 84,8 % vergleichbar. Unter Placebo hatten 60,6 % der Patienten mindestens ein UE. Der Behandlungsunterschied zwischen Dimethylfumarat und Placebo war statistisch signifikant (RR [95 % KI] p-Wert: 1,40 [1,21; 1,61] < 0,0001). Das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) war zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen (3,2 % unter Dimethylfumarat, 3,6 % unter Placebo und 3,9 % unter Fumaderm). Lediglich ein SUE mit Todesfolge ist im Rahmen der Studie BRIDGE unter einer Fumaderm-Therapie aufgetreten. Etwa 24 % der Patienten unter Dimethylfumarat und Fumaderm haben die Studie wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen. Unter Placebo war der Anteil mit etwa 6 % der Patienten geringer.

Am häufigsten wurden Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes als UE dokumentiert; davon ist Diarrhoe am häufigsten aufgetreten. Weiterhin sind Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes gefolgt von Infektionen und parasitären Erkrankungen sowie Gefäßerkrankungen berichtet worden. Bei etwa 10 % der Patienten unter Dimethylfumarat bzw. unter Fumaderm wurde eine Lymphopenie dokumentiert. Weiterhin traten Erkrankungen des Nervensystems, Untersuchungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen auf. Zwischen Dimethylfumarat und Fumaderm konnten keine wesentlichen Unterschiede nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann somit ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil von Dimethylfumarat und Fumaderm angenommen werden.

Subgruppenanalysen

Im SAP wurden folgende Subgruppenanalysen für die Endpunkte PASI 75 und PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (PGA 0/1) a priori definiert:

- Patienten mit potentiell nephrotoxischer Begleitmedikation (ja/nein)
- Patienten in den Alterskategorien ≤ 35 / $< 35 \leq 55$ / > 55

Es konnte kein Beleg für eine Effektmodifikation nachgewiesen werden.

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-41: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-44: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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.

4.3.2.1.3.2 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 4.3.1.3.1.2.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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*

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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 4-45: 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.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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 4-46: 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 4-47: 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.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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 4.3.1.3.1.2.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

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.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

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 4-48: 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.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

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.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.***

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

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.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

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.

Mit der Studie BRIDGE liegt die zulassungsrelevante und zur Bewertung des Nutzens von Dimethylfumarat eingeschlossene Studie vor. Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multinationale und multizentrische Studie. Die Studie entspricht der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für klinische Studien laut Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, § 5 Abs. 6).

Für die Studie BRIDGE kann von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Es handelt sich um eine doppelblinde RCT. Es kann von einer grundsätzlichen Gleichheit der Behandlungsarme innerhalb der Studie ausgegangen werden. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren in Bezug auf die Studienmedikation verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Endpunkte erfolgte zentral und verblindet. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Für alle Endpunkte – mit Ausnahme der Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die während der Nachbeobachtungsphase erhoben wurden – wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Die betrachteten Parameter, die den Endpunkten Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zugeordnet werden können, sind patientenrelevant.

Zusammenfassend ist die Aussagekraft der vorliegenden Nachweise als hoch zu betrachten.

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.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die zulassungsrelevante Studie BRIDGE erfüllt aufgrund des Studiendesigns nicht die Anforderungen des G-BA an den Nachweis eines Zusatznutzens. Bei der BRIDGE-Studie handelt es sich um eine doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie. Studienziel war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Dimethylfumarat (Skilarence®) im Vergleich zu Fumaderm® / Fumaderm® initial. Skilarence® beinhaltet mit Dimethylfumarat die gleiche Hauptwirkkomponente wie das bereits 1994 zugelassene Dimethylfumarat-haltige Präparat Fumaderm® / Fumaderm® initial, es wurde also auf ein bestehendes, langjährig erfolgreiches Wirkprinzip zurückgegriffen. Skilarence® ist eine Weiterentwicklung der Fumarsäureester-Therapie. Erstmals steht ein Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis vulgaris zur Verfügung, das die entscheidende Fumarsäureesterkomponente (Dimethylfumarat) als alleinigen Wirkstoff enthält. Naturgemäß ist ein Nicht-Unterlegenheits-Design nicht dazu geeignet, einen Zusatznutzen abzubilden.

Daneben erfüllt die Studie BRIDGE mit einer aktiven Behandlungsphase von 16 Wochen nicht die Anforderungen des G-BA, der als Mindeststudiendauer 24 Wochen festlegte. Aufgrund dieses formalen Kriteriums ist die Studie für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dimethylfumarat nicht geeignet.

Somit stehen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dimethylfumarat zur Verfügung, die geeignet wären, einen Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V nachzuweisen.

Schlussfolgerungen zum Nutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Nutzen

Die zulassungsrelevante Studie BRIDGE ist für den Nachweis des Nutzens geeignet und wird daher im vorliegenden Dossier für den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit (Nutzen) von Dimethylfumarat dargestellt.

Für Dimethylfumarat wurde die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Fumaderm im primären Endpunkt PASI 75 konfirmatorisch nachgewiesen. Bezüglich aller weiteren erhobenen Endpunkte zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Fumaderm und Dimethylfumarat, was den Annahmen der Studienplanung entspricht.

Dimethylfumarat erwies sich gegenüber Placebo bei der Untersuchung patientenrelevanter Endpunkte wie Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität als signifikant überlegen. Insbesondere führt Dimethylfumarat zu einer deutlichen Verminderung der Krankheitslast durch eine ausgeprägte und klinisch relevante Verringerung von Symptomen, die mit der Erkrankung der Psoriasis vulgaris verbunden sind. Die Linderung der Erkrankung äußert sich in einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität in klinisch relevantem Ausmaß.

Das Nebenwirkungspotential von Dimethylfumarat war mit dem von Fumaderm numerisch vergleichbar, das, wie oben schon erwähnt, seit 1994 in Deutschland zur Behandlung der Schuppenflechte zugelassen ist. Es besteht somit eine langjährige, klinische Erfahrung mit der Behandlung mit Fumarsäureestern, die das häufigste systemisch eingesetzte Medikament zur Behandlung der Psoriasis in Deutschland darstellen.

Zusammenfassend erwiesen sich sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit von Dimethylfumarat mit Fumaderm vergleichbar. Zu dieser Einschätzung kommen auch die Zulassungsbehörden und gehen darüber hinaus auch von einer vergleichbaren Langzeitwirksamkeit und –sicherheit aus: *„Aktuell liegen keine Daten zur Langzeitwirksamkeit von Skilarence vor. In den pharmakokinetischen und klinischen Studien zeigte sich jedoch, dass die systemische Exposition, die Wirksamkeit und die Sicherheit von Skilarence mit dem aktiven Dimethylfumarat-haltigen Vergleichsarszneimittel vergleichbar waren. Daher kann erwartet werden, dass auch die Langzeitwirksamkeit von Skilarence mit Dimethylfumarat-haltigen Produkten vergleichbar ist. Die Erhaltung der Langzeitwirksamkeit ist für andere Dimethylfumarat-haltige Produkte gut beschrieben. Daher ist davon auszugehen, dass der mit Skilarence beobachtete Behandlungsnutzen nach 16 Wochen bei Patienten erhalten bleibt, die langfristig – mindestens 24 Monate – behandelt werden“* [4].

Skilarence[®] ist eine Weiterentwicklung der Fumarsäureester-Therapie. Erstmals steht ein Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis vulgaris zur Verfügung, das die entscheidende Fumarsäureesterkomponente (Dimethylfumarat) als alleinigen Wirkstoff enthält. Im Rahmen der Entwicklung von Skilarence[®] wurden mit der Studie BRIDGE aktuelle, vergleichende Daten zu einem Fumarsäureester-Gemisch (Fumaderm) erhoben. Dies erfolgte auf Basis methodisch hochwertiger RCT (Evidenzstufe Ib), die bis dato nicht verfügbar waren. Diese Weiterentwicklung ist jedoch nicht mit höheren Kosten für das deutsche Gesundheitssystem

verbunden; Dimethylfumarat ist im Vergleich zu Fumaderm eine wirtschaftlichere Behandlungsalternative (vgl. Modul 3)²⁸.

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 4-49: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen	- ^a
^a Die vorliegenden Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Dimethylfumarat sind aufgrund des Designs der Studie BRIDGE nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester zu belegen. Das Ziel der zulassungsrelevanten Studie BRIDGE war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Dimethylfumarat gegenüber dem Fumarsäureestergemisch Fumaderm.	

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.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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.

²⁸ Stand: 27.09.2017

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen herangezogen.

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 angezeigt.

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 2005²⁹, Molenberghs 2010³⁰). 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) (Burzykowski 2006³¹) 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 2006³²) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

²⁹ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

³⁰ 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.

³¹ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

³² Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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 angezeigt.

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).

Studie	Synonym	Studienunterlagen	Registereinträge	Publikationen
BRIDGE	M41008-1102	[19]	[23-26]	[22]

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. Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R, Kubanov A, Valenzuela F, Lee JH, et al. (2015): Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet* (London, England); 386(9993):552-61.
2. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. (2015): Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* (London, England); 386(9993):541-51.
3. Griffiths CE, Thaci D, Gerdes S, Arenberger P, Pulka G, Kingo K, et al. (2017): The EGALITY study: A confirmatory, randomised, double-blind study comparing the

- efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, versus the originator product in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. *The British journal of dermatology*; 176:928–38.
4. Almirall Hermal GmbH (2017): Skilarence® 30 mg/120 mg magensaftresistente Tabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 04.09.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-135.
 6. Biogen Idec Ltd (2014): Tecfidera® 120 mg/240 mg magensaftresistente Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Mai 2017 [Zugriff: 23.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 7. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. (2011): Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of dermatological research*; 303(1):1-10.
 8. Nast A (2011): Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011 AWMF-Register Nr. 013/001 Klasse: S3. [Zugriff: 15.06.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01_abgelaufen.pdf.
 9. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.
 10. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab. [Zugriff: 14.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf.
 11. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2004): Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. [Zugriff: 23.08.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf.
 12. Finlay AY, Khan GK (1994): Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology*; 19(3):210-6.
 13. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY (2005): Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol*; 125(4):659-64.
 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab. [Zugriff: 23.08.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3037/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276.pdf.
 15. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

- neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ixekizumab. [Zugriff: 23.08.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275.pdf.
16. Augustin M, Radtke MA, Zschocke I, Blome C, Behechtnejad J, Schafer I, et al. (2009): The patient benefit index: a novel approach in patient-defined outcomes measurement for skin diseases. *Archives of dermatological research*; 301(8):561-71.
 17. Feuerhahn J, Blome C, Radtke M, Augustin M (2012): Validation of the patient benefit index for the assessment of patient-relevant benefit in the treatment of psoriasis. *Archives of dermatological research*; 304(6):433-41.
 18. Radtke MA, Langenbruch A, Jacobi A, Schaarschmidt ML, Augustin M (2016): Patient benefits in the treatment of psoriasis: long-term outcomes in German routine care 2007-2014. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : JEADV; 30(10):1829-33.
 19. Almirall Hermal GmbH (2015): 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 (Studienbericht, Studienprotokoll, SAP), M41008-1102.
 20. European Medicines Agency (2017): Skilarence: EPAR - Public Assessment Report. [Zugriff: 23.08.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002157/WC500231109.pdf.
 21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017): Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017. [Zugriff: 23.08.2017]. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
 22. Mrowietz U, Szepietowski JC, Loewe R, Van de Kerkhof P, Lamarca R, Ocker WG, et al. (2017): Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: A randomised, double-blind, Fumaderm(R) and placebo-controlled trial (BRIDGE). *British Journal of Dermatology*; 176(3):615-23.
 23. Almirall SA, Almirall Hermal GmbH (2012): M41008-1102, 2012-000055-13 - LAS41008 in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (NCT01726933). Stand des Eintrags: 01.12.2015. [Zugriff: 15.08.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726933>
 24. Almirall SA (2012): 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). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000055-13
 25. Almirall (2012): 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 - Efficacy and safety of LAS41008 in patients with moderate to severe plaque psoriasis (ICTRP) (EUCTR2012-000055-13-DE). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: [http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="EUCTR2012-000055-13-DE"](http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=)
 26. Almirall SA (2012): 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). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: <http://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
27. Almirall Hermal GmbH (2017): Studie BRIDGE - Post-hoc-Auswertung: Patienten mit und ohne Vortherapie.
 28. Almirall Hermal GmbH (2017): Studie BRIDGE - Post-hoc-Auswertungen: Superiority.
 29. Almirall Hermal GmbH (2017): Studie BRIDGE - Post-hoc-Auswertungen: Non-Inferiority.
 30. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association* : JMLA; 94(4):451-5.

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 ³³ – 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

³³ 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 4-50: Suchstrategie der bibliografischen Literaturrecherchen

Datenbankname	EMBASE	Datum der Suche	15.08.2017
Suchoberfläche	Ovid		
Zeitsegment	Embase 1974 to 2017 Aug 14		
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [30]		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	
1	random*.tw.	1.227.565	
2	placebo*.mp.	402.950	
3	double-blind*.tw.	181.515	
4	1 OR 2 OR 3	1.468.899	
5	exp fumaric acid/	4.262	
6	exp fumaric acid derivative/	1.896	
7	exp fumaric acid dimethyl ester/	2.197	
8	fumar*.mp.	23.456	
9	acid*.mp.	3.753.165	
10	8 AND 9	12.968	
11	(dimethyl* adj fumarat*).mp.	1.296	
12	dimethylfumarat*.mp.	334	
13	skilarence.mp.	0	
14	panaclar.mp.	10	
15	tecfidera.mp.	264	
16	psorinovo.mp.	14	
17	BG-12.mp.	381	
18	BG?12.mp.	39	
19	BG-00012.mp.	53	
20	BG?00012.mp.	16	
21	FAG-201.mp.	8	
22	FAG?201.mp.	0	
23	FP-187.mp.	7	
24	FP?187.mp.	0	
25	LAS-41008.mp.	2	
26	LAS?41008.mp.	2	
27	5 OR 6 OR 7 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26	13.154	
28	exp psoriasis/	72.519	
29	psoriasis*.mp.	67.440	

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

30	exp psoriasis vulgaris/	7.704
31	28 OR 29 OR 30	77.092
32	27 AND 31	987
33	32 AND 4	174
Datenbankname MEDLINE Datum der Suche 15.08.2017		
Suchoberfläche OVID		
Zeitsegment Ovid MEDLINE(R) 1946 to August Week 1 2017; Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print August 14, 2017; Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations August 14, 2017; Ovid MEDLINE(R) Daily Update August 14, 2017		
Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [30]		
#		Ergebnis
1	randomized controlled trial.pt.	475.559
2	randomized.mp.	750.409
3	placebo.mp.	200.638
4	1 OR 2 OR 3	809.893
5	exp Dimethyl Fumarate/	423
6	exp Fumarates/	4.287
7	fumar*.mp.	17.806
8	acid*.mp.	2.816.552
9	7 AND 8	6.027
10	(dimethyl* adj fumarat*).mp.	746
11	dimethylfumarat*.mp.	167
12	skilarence.mp.	0
13	panaclar.mp.	2
14	tecfidera.mp.	40
15	psorinovo.mp.	0
16	BG-12.mp.	74
17	BG?12.mp.	12
18	BG-00012.mp.	2
19	BG?00012.mp.	8
20	FAG-201.mp.	4
21	FAG?201.mp.	0
22	FP-187.mp.	0
23	FP?187.mp.	0
24	LAS-41008.mp.	0
25	LAS?41008.mp.	1

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

26	5 OR 6 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25	8.540
27	exp Psoriasis/	36.098
28	psoriasis.mp.	42.376
29	27 OR 28	45.304
30	26 AND 29	324
31	4 AND 30	32
Datenbankname	Cochrane Database	Datum der Suche
		15.08.2017
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Zeitsegment	uneingeschränkt	
Suchfilter	keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Fumarates] explode all trees	249
2	fumar*:ti,ab	1.549
3	acid*:ti,ab	48.506
4	2 and 3	110
5	dimethylfumarat*:ti,ab	16
6	dimethyl* next fumarat*:ti,ab	228
7	skilarence:ti,ab	0
8	panaclar:ti,ab	0
9	tecfidera:ti,ab	6
10	psorinovo:ti,ab	0
11	BG-12:ti,ab	86
12	BG 12:ti,ab	1.034
13	BG12:ti,ab	2
14	BG-00012:ti,ab	0
15	BG 00012:ti,ab	0
16	BG00012:ti,ab	6
17	FAG-201:ti,ab	0
18	FAG 201:ti,ab	0
19	FAG201:ti,ab	0
20	FP-187:ti,ab	0
21	FP 187:ti,ab	5
22	FP187:ti,ab	0
23	LAS-41008:ti,ab	0
24	LAS 41008:ti,ab	0
25	LAS41008:ti,ab	2

26	1 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	1.516
27	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2.216
28	psoriasis*:ti,ab	4.254
29	27 or 28	4.560
30	26 and 29	39
31	Einschränkung: Trials	34

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 15.08.2017. Die Suche in MEDLINE und EMBASE über Ovid sowie in der Cochrane Library ergab insgesamt 240 Treffer, davon waren 46 Dublikate. Von den verbleibenden 194 Treffern wurden anhand von Titel und Abstract 190 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen. Die verbleibenden 4 Treffer wurden mittels Volltextscreening ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Flussdiagramm, Abschnitt 4.3.1.1.2).

Bei einem der über Titel und Abstract ausgeschlossenen Treffer handelte es sich um die Publikation der Zulassungsstudie BRIDGE, die im vorliegenden Dossier für den Nachweis des Nutzens herangezogen wurde.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

nicht zutreffend

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*), 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 4-51: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17.08.2017
Suchstrategie	(dimethyl fumarate OR fumaric OR LAS41008 OR FP187) AND psoriasis
Treffer	19
Anmerkungen	Synonyme (<i>search details</i>) für dimethyl fumarate in der Datenbank: BG 00012, BG-12, FAG 201, Tecfidera, fumadern Die Suchen nach Skilarence, Panaclar und Psorinovo ergaben keine Treffer. Bei der Suche nach BG 00012, BG-12, FP-187, LAS-41008 und FAG 201 werden allen Varianten (mit Bindestrich, mit und ohne Leerzeichen) gefunden.
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.08.2017
Suchstrategie	(dimethylfumarat* OR fumar* OR LAS41008 OR FP187 OR "FP 187") AND psoria*
Treffer	26
Anmerkungen	Folgende Suchbegriffe ergaben keine Treffer: LAS-41008; "LAS 41008"; BG-12; BG-00012; "BG 00012"; FAG-201; "FAG 201"; FAG201; FP-187; skilarence; psorinovo; panaclar. Die zusätzliche Suche nach (BG00012 AND psoria*), ("BG 12" AND psoria*) und (tecfidera AND psoria*) ergab ebenfalls keine Treffer.
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	16.08.2017
Suchstrategie	dimethylfumarate AND psoria* OR fumar* AND psoria* OR LAS41008 AND psoria* OR FP187 AND psoria* OR FP-187 AND psoria* OR FP 187 AND psoria*
Treffer	34 Einträge für 24 Studien
Anmerkungen	Synonymsuche für dimethylfumarate auf der Suchoberfläche: dimethyl fumarate Synonymsuche für BG00012 auf der Suchoberfläche: BG-00012, BG 00012 Synonymsuche für FAG201 auf der Suchoberfläche: FAG-201, FAG 201 Folgende Suchbegriffe ergaben keine Treffer: LAS-41008; LAS 41008; BG-12; BG 12; FAG201; skilarence; psorinovo; panaclar. Die zusätzliche Suche nach (BG12 AND psoria*); (BG00012 AND psoria*) und (tecfidera AND psoria*) ergab ebenfalls keine Treffer.
Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	16.08.2017

Suchstrategie	dimethylfumarat* [active substance] OR fumar* acid* [active substance] OR BG*12 [active substance] OR FP*187 [active substance] OR dimethylfumarat* [Textfelder] OR fumar* acid* [Textfelder] OR BG*12 [Textfelder] OR LAS41008 [Textfelder] OR tecfidera [Textfelder]
Treffer	27
Anmerkungen	Es wurde keine Einschränkung auf die Indikation Psoriasis vorgenommen. BG*12 findet alle Varianten von BG12 und BG00012 (mit Bindestrich, mit und ohne Leerzeichen). Die Suchen nach Skilarence, Panaclar, Psorinovo oder FAG*201 ergaben keine Treffer. Die zusätzliche Suche nach FP*187 [Textfelder], LAS*41008 [active substance] und tecfidera [active substance] ergab keine zusätzlichen Treffer.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

nicht zutreffend

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

Tabelle 4-52: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (bibliografische Recherche)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
1.	Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F, Hoffmann K, Frosch PJ, Ruppert P, et al. (1994): Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives: Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> ; 30(6):977-81.	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
2.	Fallah Arani S, Neumann H, Hop WC, Thio HB (2011): Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. <i>British Journal of Dermatology</i> ; 164(4):855-61.	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
3.	Lijnen R, Otters E, Balak D, Thio B (2016): Long-term safety and effectiveness of high-dose dimethylfumarate in the treatment of moderate to severe psoriasis: a prospective single-blinded follow-up study. <i>Journal of Dermatological Treatment</i> ; 27(1):31-6.	A5 (Studientyp nicht wie definiert, keine RCT)
4.	Nieboer C, de Hoop D, Langendijk PN, van Loenen AC, Gubbels J (1990): Fumaric acid therapy in psoriasis: a double-blind comparison between fumaric acid compound therapy and monotherapy with dimethylfumaric acid ester. <i>Dermatologica</i> ; 181(1):33-7.	A2 (Intervention nicht wie definiert, Dosierung nicht gemäß Fachinformation)

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

nicht zutreffend

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

Tabelle 4-53: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienregisterrecherche)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
1	Almirall S.A., Almirall Hermal GmbH (2012): M41008-1102, 2012-000055-13 - LAS41008 in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (NCT01726933). Stand des Eintrags: 01.12.2015. Zugriff: 17.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726933	Für die Darstellung des Zusatznutzens: A6 (Studiendauer zu kurz) ³⁴
2	Almirall SA (2016): M-41008-08, Px1230623, 2016-002314-50 - Study of the Effects of the Organism on Monomethyl Fumarate (MMF) After the Administration of LAS41008 (NCT02955693). Stand des Eintrags: 02.11.2016. Zugriff: 17.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955693	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert, gesunde Patienten)
3	Biogen (2016): 109MS409 - Study of Utilization Patterns of Dimethyl Fumarate in Germany (NCT02969304). Stand des Eintrags: July 18, 2017. Zugriff: 17.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02969304	A5 (Studientyp nicht wie definiert, keine RCT)
4	Eli L, Company (2016): 16190, I1f-Ew-Rhbz, 2015-002649-69 - A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Naive to Systemic Treatment (NCT02634801). Stand des Eintrags: 12.10.2016. Zugriff: 17.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634801	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
5	Forward-Pharma GmbH (2010): Fp187-201 - Pivotal Efficacy and Safety Registration Trial of FP187 in Moderate to Severe Plaque Psoriasis (NCT01230138). Stand des Eintrags: 09.12.2012. Zugriff: 17.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01230138	A2 (Intervention nicht wie definiert, Dosierung nicht gemäß Fachinformation)
6	Forward-Pharma GmbH (2016): Fp187-301, 2012-005685-35 - Efficacy Study on Dimethyl Fumarate to Treat Moderate to Severe Plaque Psoriasis (NCT01815723). Stand des Eintrags: 08.08.2016. Zugriff: 17.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815723	A2 (Intervention nicht wie definiert, Dosierung nicht gemäß Fachinformation)
7	Janssen-Cilag GmbH (2016): Cr108220, 2016-002135-15, Cnto1959pso3008 - A Study to Compare the Efficacy of Guselkumab to Fumaric Acid Esters for the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis (NCT02951533). Stand des Eintrags: 28.10.2016. Zugriff: 17.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951533	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
8	Schmitt J, Merck Sharp & Dohme Corp., Technische Universität Dresden (2013): PSO-GOE 50310 - Economic Evaluation of Systemic Treatments for Moderate-to-severe Psoriasis (NCT01812954). Stand des Eintrags: 10.08.2017. Zugriff: 17.08.2017.	A5 (Studientyp nicht wie definiert, keine RCT)

³⁴ Die Studie M41008-1102 / BRIDGE wurde aufgrund der unzureichenden Studiendauer für die Bewertung des Zusatznutzens ausgeschlossen, jedoch im Dossier für die Darstellung des Nutzens in Abschnitt 4.3.1 herangezogen.

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812954	
9	Reich K, Sciderm GmbH (2017): 069-007 - APremilast After FumaRic Acid Ester Treatment (NCT02954081). Stand des Eintrags: 26.04.2017. Zugriff: 17.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954081	A5 (Studientyp nicht wie definiert, keine RCT)
10	Medizinische Universität Wien (2008): 2006-004519-23 - Fumaric Acid Ester-PUVA Therapy Versus Acitretin -PUVA Therapy in Pustular Palmoplantar Psoriasis (NCT00811005). Stand des Eintrags: 17.09.2009. Zugriff: 17.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811005	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert, keine Psoriasis vulgaris)
11	Medizinische Universität Wien (2009): EK208/2009 - On the Impact of Therapeutic Tumor Necrosis Factor-alpha Inhibition on Anogenital Human Papillomavirus Infection (NCT02376478). Stand des Eintrags: 25.02.2015. Zugriff: 17.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376478	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
12	Medizinische Universität Wien (2010): Castip1 - The Influence of Adalimumab on Cardiovascular and Metabolic Risk in Psoriasis (NCT01088165). Stand des Eintrags: 18.01.2012. Zugriff: 17.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088165	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
13	Medizinische Universität Wien (2011): FPUVB 005 - Fumaric Acid Versus Fumaric Acid Plus Narrow Band Type B Ultraviolet (UVB) for Psoriasis (NCT01321164). Stand des Eintrags: 08.05.2014. Zugriff: 17.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01321164	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
14	Merck Sharp & Dohme Corp., Essex Pharma GmbH, Centocor Inc (2005): P04320, 2005-001243-28 - Infliximab in High Need Versus Low Need Psoriasis Patients: The IHELP Study (Study P04320) (NCT00254982). Stand des Eintrags: 09.10.2015. Zugriff: 17.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254982	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
15	Novartis (2015): Cain457ade06 - Study of Secukinumab Compared to Fumaderm® in Adults With Moderate to Severe Psoriasis (NCT02474082). Stand des Eintrags: 23.09.2016. Zugriff: 17.11.2016 URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474082	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
16	Skåne University Hospital (2015): Psa-201-Dmf - Proof-of-concept Study of Forward Pharma (FP)187 in Patients With Mild/Moderate Psoriatic Arthritis (NCT02475304). Stand des Eintrags: 22.10.2016. Zugriff: 17.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475304	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert, keine Psoriasis vulgaris)
17	Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies (2011): IMM 10-0138; P21007224R; CNT01275PSO4028; AG110401-IIR - Swiss Dermatology Network of Targeted Therapies (SDNTT) (NCT01706692). Stand des Eintrags: November 16, 2015. Zugriff: 17.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01706692	A5 (Studientyp nicht wie definiert, keine RCT)
18	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V., Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V., AbbVie BG, Janssen-Cilag GmbH, medac GmbH, et al. (2008): IVDP-085-07 - PsoBest - The German Psoriasis Registry (NCT01848028). Stand des	A5 (Studientyp nicht wie definiert, keine RCT)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Eintrags: 06.09.2016. Zugriff: 17.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01848028	
19	Universitätsmedizin Mannheim, Klinikum Minden, Klinikum Krefeld, Universitätsmedizin Würzburg, K. K. S. Netzwerk (2015): EudraCT-Number: 2014-000924-11 - Study on Therapy With Dimethylfumarate (DMF) in Patients With Cutaneous T Cell Lymphoma (CTCL) (NCT02546440). Stand des Eintrags: 10.05.2016. Zugriff: 17.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546440	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert, keine Psoriasis vulgaris)
ICTRP		
1	Almirall S.A. (2012): 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 - Efficacy and safety of LAS41008 in patients with moderate to severe plaque psoriasis (EUCTR2012-000055-13-DE). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: <a euctr2012-000055-13-de"="" href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="EUCTR2012-000055-13-DE"	Für die Darstellung des Zusatznutzens: A6 (Studiendauer zu kurz) ³⁵
2	Almirall S.A. (2016): Randomized, Open-label, Single-center, Four-way Crossover, Single Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics of LAS41008 120 mg Gastro-resistant Tablet and Fumaderm® 120 mg Gastro-resistant Tablet Under Fasting and Fed Conditions in Healthy Subjects (NCT02955693). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="NCT02955693"	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert, gesunde Patienten)
3	Biogen GmbH (2012): A 2:1 randomized, double-blinded, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of Fumaderm® in young patients aged 10 to 17 years with moderate to severe psoriasis vulgaris (KIFUderm study). - KIFUderm study (EUCTR2012-000035-82-DE). Stand des Eintrags: 10.10.2016. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: <a euctr2012-000035-82-de"="" href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="EUCTR2012-000035-82-DE"	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert, gesunde Patienten)
4	Department of Rheumatology, Skåne University Hospital (2014): A randomized, double blind, placebo-controlled, proof-of-concept study of FP187 in patients with mild to moderate Psoriatic Arthritis (EUCTR2013-004176-35-SE). Stand des Eintrags: 11.04.2016. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: <a euctr2013-004176-35-se"="" href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="EUCTR2013-004176-35-SE"	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert, keine Psoriasis vulgaris)
5	Dr. Neena Khanna Deptt. Dermatology, Venereology All India Institute of Medical Sciences New Delhi (2010): Comparison of clinical efficacy and safety of PUVAsol and Unani formulation UNIM-401 (oral) and UNIM-403 (oil) and UVA in the treatment of chronic plaque psoriasis. (CTRI/2010/091/001253). Stand des Eintrags: 18.07.2017. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: <a 001253"="" 091="" 2010="" ctri="" href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="CTRI/2010/091/001253"	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)

³⁵ Die Studie M41008-1102 / BRIDGE wurde aufgrund der unzureichenden Studiendauer für die Bewertung des Zusatznutzens ausgeschlossen, jedoch im Dossier für die Darstellung des Nutzens in Abschnitt 4.3.1 herangezogen.

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
6	Eli Lilly (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 (EUCTR2015-002649-69-DE). Stand des Eintrags: 22.12.2015. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: <a euctr2015-002649-69-de"="" href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="EUCTR2015-002649-69-DE"	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
7	Erasmus Medical Center (2006): A comparison of the efficacy of oral fumarate and methotrexate therapy in the treatment of severe psoriasis: a prospective randomized controlled clinical trial. (NTR743). Stand des Eintrags: 30.04.2017. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="NTR743"	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
8	Erasmus Medical Center (2006): Reduction of adverse effects by systemic antihistamines during therapy with fumarates in severe chronic plaque psoriasis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. (NTR744). Stand des Eintrags: 30.04.2017. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="NTR744"	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
9	Forward-Pharma GmbH (2010): 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. (EUCTR2010-020168-39-DE). Stand des Eintrags: 18.09.2012. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: <a euctr2010-020168-39-de"="" href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="EUCTR2010-020168-39-DE"	A2 (Intervention nicht wie definiert, Dosierung nicht gemäß Fachinformation)
10	Forward-Pharma GmbH (2010): 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 (Pivotal Registration Study) (NCT01230138). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="NCT01230138"	A2 (Intervention nicht wie definiert, Dosierung nicht gemäß Fachinformation)
11	Forward-Pharma GmbH (2013): 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 (NCT01815723). Stand des Eintrags: 22.08.2016. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="NCT01815723"	A2 (Intervention nicht wie definiert, Dosierung nicht gemäß Fachinformation)
12	Janssen-Cilag GmbH (2016): Multicenter, randomized, open-label, efficacy assessor-blinded, active comparator-controlled phase 3b study to compare the efficacy of guselkumab to fumaric acid esters (Fumaderm® initial/ Fumaderm®) for adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for and naive to systemic treatment - POLARIS (EUCTR2016-002135-15-DE). Stand des Eintrags: 22.05.2017. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: <a euctr2016-002135-15-de"="" href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="EUCTR2016-002135-15-DE"	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
13	Medical Faculty Otto-von-Guericke-University Magdeburg (2010): Topoproteome-Analysis of Psoriasis under Fumarate-Treatment. - ToPoF Clinical Trial (EUCTR2010-018517-29-DE). Stand des Eintrags: 03.06.2013. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: <a euctr2010-018517-29-de"="" href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="EUCTR2010-018517-29-DE"	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
14	Medizinische Universität Wien (2008): Comparison of Fumaric Acid Ester-PUVA (FAE-PUVA) Versus Acitretin-PUVA (Re-PUVA) in Pustular	A1 (Patientenpopulation)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Palmoplantar Psoriasis, a Prospective, Randomized, Controlled, Single-blinded Study (NCT00811005). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="NCT00811005"	nicht wie definiert, keine Psoriasis vulgaris)
15	Medizinische Universität Wien (2010): The Influence of Adalimumab vs. Fumaric Acid Esters on Cardiovascular and Metabolic Risk Factors in the Therapy of Patients With Moderate to Severe Psoriasis Vulgaris (NCT01088165). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="NCT01088165"	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
16	Medizinische Universität Wien (2011): Fumaric acid ester versus fumaric acid esters plus narrow band UVB in patients with severe plaque psoriasis (EUCTR2010-019151-22-AT). Stand des Eintrags: 05.08.2014. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: <a euctr2010-019151-22-at"="" href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="EUCTR2010-019151-22-AT"	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
17	Medizinische Universität Wien (2011): Fumaric Acid Esters Versus Fumaric Acid Esters Plus Narrow Band Type B Ultraviolet (UVB) in Patients With Severe Plaque Psoriasis (NCT01321164). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="NCT01321164"	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
18	Medizinische Universität Wien (2011): Der Einfluss von Adalimumab auf kardiovaskuläre und metabolische Risikofaktoren in der Therapie von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris im Vergleich zu einer Standardtherapie (Fumarsäureester) - CASTIP (Comorbidities and systemic therapies in psoriasis) (EUCTR2010-018369-48-AT). Stand des Eintrags: 10.07.2015. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: <a euctr2010-018369-48-at"="" href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="EUCTR2010-018369-48-AT"	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
19	Novartis Pharma GmbH (2015): A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis - PRIME (EUCTR2014-005258-20-DE). Stand des Eintrags: 10.10.2016. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: <a euctr2014-005258-20-de"="" href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="EUCTR2014-005258-20-DE"	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
20	Reich K (2016): Real-world Benefit of Apremilast Treatment of Patients With Moderate-to-severe Psoriasis After Transition From Fumaric Acid Esters (APremilast After FumaRic Acid Ester Treatment (APART)) (NCT02954081). Stand des Eintrags: 22.05.2017. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="NCT02954081"	A5 (Studientyp nicht wie definiert, keine RCT)
21	Schmitt J (2013): Economic Evaluation of Systemic Treatments for Moderate-to-severe Psoriasis (NCT01812954). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="NCT01812954"	A5 (Studientyp nicht wie definiert, keine RCT)
22	Skåne University Hospital (2015): A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Proof-of-concept Study of FP187 in Patients With Mild to Moderate Psoriatic Arthritis (NCT02475304). Stand des Eintrags: 31.10.2016. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="NCT02475304"	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert, keine Psoriasis vulgaris)
23	Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies (2012): Long-Term	A5 (Studientyp nicht

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Benefits and Safety of Systemic Psoriasis Therapy: Swiss Registry on the Treatment of Psoriasis With Biologics and Systemic Therapeutics (NCT01706692). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="NCT01706692"	wie definiert, keine RCT)
24	Universitätsklinikum Gießen und Marburg (2011): Regulatory T-cell function in psoriasis vulgaris - Regulatory T cells in psoriasis (DRKS00000716). Stand des Eintrags: 18.07.2017. [Zugriff: 16.08.2017]. URL: <a drks00000716"="" href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID="DRKS00000716"	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
EU-CTR		
1	Almirall S.A. (2012): M41008-1102 - 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). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000055-13	Für die Darstellung des Zusatznutzens: A6 (Studiendauer zu kurz) ³⁶
2	Biogen GmbH (2012): 027-008 - A 2:1 randomized, double-blinded, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of Fumaderm® in young patients aged 10 to 17 years with moderate to severe psoriasis vulgaris (KIFUderm study). (2012-000035-82). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000035-82	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert, Patienten unter 18)
3	Department of Rheumatology Skåne University Hospital (2014): PSA-201-DMF - A randomized, double blind, placebo-controlled, proof-of-concept study of FP187 in patients with mild to moderate Psoriatic Arthritis (2013-004176-35). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004176-35	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert, keine Psoriasis vulgaris)
4	Eli Lilly Company Limited (2015): I1F-EW-RHBZ - 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). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002649-69	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
5	essex pharma GmbH (2005): P04320 - 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). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001243-28	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
6	Faculty of Medicine Otto-von-Guericke-University Magdeburg (2010):	A2 (Intervention

³⁶ Die Studie M41008-1102 / BRIDGE wurde aufgrund der unzureichenden Studiendauer für die Bewertung des Zusatznutzens ausgeschlossen, jedoch im Dossier für die Darstellung des Nutzens in Abschnitt 4.3.1 herangezogen.

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	HUM07-066 - Skin Topoproteome under Adalimumab (Humira®) Treatment in Patients with Moderate to Severe Psoriasis (2010-018279-99). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018279-99	nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
7	Faculty of Medicine Otto-von-Guericke-University Magdeburg (2011): UHK-GMD-LOA-04 - Psoriasis-topoproteome under ustekinumab treatment (PIROUETTE-Study) (2010-023901-36). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023901-36	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
8	Forward Pharma GmbH (2010): FP187-201 - 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). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020168-39	A2 (Intervention nicht wie definiert, Dosierung nicht gemäß Fachinformation)
9	Forward Pharma GmbH (2013): FP187-301 - 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). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005685-35	A2 (Intervention nicht wie definiert, Dosierung nicht gemäß Fachinformation)
10	Janssen-Cilag GmbH (2016): CNTO1959PSO3008 - Multicenter, randomized, open-label, efficacy assessor-blinded, active comparator-controlled phase 3b study to compare the efficacy of guselkumab to fumaric acid esters (Fumaderm® initial/ Fumaderm®) for adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for and naive to systemic (2016-002135-15). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002135-15	A2 (Intervention nicht wie definiert, Dosierung nicht gemäß Fachinformation)
11	Lupin Limited (2016): LRP/LNP1955/2016/003 - 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). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001531-12	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
12	Medical Faculty Otto-von-Guericke-University Magdeburg (2009): 0881X1-4503 - Inflammatory Topoproteome of Psoriasis under Etanercept Treatment (2008-006227-31). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006227-31	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
13	Medical Faculty Otto-von-Guericke-University Magdeburg (2010): DMD-UHK-B1 - Topoproteome-Analysis of Psoriasis under Fumarate-Treatment (2010-018517-29). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018517-29	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
14	Medizinische Fakultät der technischen Universität Muenchen (2011): BOS-1168-WEI-0080-I - BOSTRIP (Investigator Initiated Trial) (Biomarkers of systemic treatment response in Psoriasis) Differential analysis of metabolomic profiles in patients with chronic plaque psoriasis undergoing systemic	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	treatment (2011-000815-15). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000815-15	Vergleich)
15	Medizinische Universität Wien (2011): CASTIP3 - Der Einfluss von Adalimumab auf kardiovaskuläre und metabolische Risikofaktoren in der Therapie von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris im Vergleich zu einer Standardtherapie (Fumarsäureester) (2010-018369-48). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018369-48	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich
16	Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik f. Dermatologie (2011): FPUVB 004 - Fumaric acid ester versus fumaric acid esters plus narrow band UVB in patients with severe plaque psoriasis (2010-019151-22). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019151-22	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich
17	Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Dermatologie (2009): 08/08 - Comparison of fumaric acid ester-PUVA versus PUVA-etretinate in palmoplantar pustulosis (2006-004519-23). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004519-23	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert, keine Psoriasis vulgaris)
18	Novartis Pharma GmbH (2015): CAIN457ADE06 - A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis (2014-005258-20). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005258-20	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich
19	Pfizer Inc (2010): A3921061 - 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). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020002-15	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich
20	Pfizer Inc (2010): A3921080 - 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). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020004-30	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich
21	Pfizer Inc (2011): A3921079 - 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). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020003-73	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich
22	Pfizer Inc (2011): A3921078 - 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	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Plaque Psoriasis (2010-019988-10). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019988-10	Dimethylfumarat-Vergleich
23	Pfizer Inc (2011): A3921111 - 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 Severe Plaque Psoriasis (2010-020005-32). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020005-32	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
24	Technical University Carl-Gustav-Carus (2006): TUD-Fuma-311 - Monozentrische, offene Therapiestudie zur Behandlung von Psoriasis-Patienten ab vollendetem 18. Lebensjahr mit Fumaderm® in Kombination mit einer UVB-Therapie (311 nm) im intraindividuellen Halbseitenvergleich (2006-000501-37). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000501-37	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
25	Wyeth Pharmaceuticals (2005): 0881A6-101764 - A Randomized, Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Etanercept in the Treatment of Subjects with Psoriasis (2004-002629-36). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002629-36	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
26	Wyeth Pharmaceuticals (2006): 0881A6-318-EU - 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). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005936-29	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
PharmNet.Bund		
1	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2012): Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, add-on, superiority study to compare the efficacy and safety of ponesimod to placebo in subjects with active relapsing multiple sclerosis who are treated with dimethyl fumarate (Tecfidera®) (2012-000541-12). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert, keine Psoriasis vulgaris)
2	Almirall S. A. (2012): 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). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Für die Darstellung des Zusatznutzens: A6 (Studiendauer zu kurz) ³⁷
3	Biogen GmbH (2014): A 3-year open-label, exploratory, single arm study to	A1 (Patientenpopulation)

³⁷ Die Studie M41008-1102 / BRIDGE wurde aufgrund der unzureichenden Studiendauer für die Bewertung des Zusatznutzens ausgeschlossen, jedoch im Dossier für die Darstellung des Nutzens in Abschnitt 4.3.1 herangezogen.

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	describe long term changes in the visual system of patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) on oral dimethyl fumarate (2014-000395-26). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	nicht wie definiert, keine Psoriasis vulgaris)
4	Biogen Idec Ltd (2006): A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (2006-003697-10). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert, Patienten unter 18)
5	Biogen Idec Ltd (2006): A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (2006-003696-12). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert, keine Psoriasis vulgaris)
6	Biogen Idec Ltd (2008): A Dose-Blind, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of Two Doses of BG00012 Monotherapy in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (2008-004753-14). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert, keine Psoriasis vulgaris)
7	Biogen Idec Research Limited (2013): Open-Label, Randomized, Multicenter, Multiple-Dose, Active Controlled, Parallel-Group, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Children From 10 to Less Than 18 Years of Age With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, With Optional Open-Label Extension (2013-002318-11). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert, keine Psoriasis vulgaris)
8	Biogen Idec Research Limited (2013): A Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate Gastrointestinal Tolerability in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Receiving Dimethyl Fumarate (TOLERATE) (2013-001486-17). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert, Patienten unter 18)
9	Biogen Idec Research Limited (2014): A Multicenter, Treatment-Blind Phase 3b Study to Evaluate Whether 6-Week Up-Titration in Tecfidera® Dose is Effective in Reducing the Incidence of Gastrointestinal Adverse Events in Patients with Multiple Sclerosis (2014-004562-22). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert, keine Psoriasis vulgaris)
10	Biogen Idec Research Limited (2014): A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of BG00012 in Delaying Disability Progression in Subjects With Secondary Progressive Multiple Sclerosis (2014-003021-18). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert, keine Psoriasis vulgaris)
11	Biogen Idec Research Limited (2015): A Multicenter Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of BG00012 in Pediatric	A1 (Patientenpopulation

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (2015-003282-29). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	nicht wie definiert, keine Psoriasis vulgaris)
12	Eli Lilly Company Limited (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). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
13	essex pharma GmbH (2005): 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). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
14	Forward Pharma GmbH (2010): 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). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention nicht wie definiert, Dosierung nicht gemäß Fachinformation)
15	Forward Pharma GmbH (2012): 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). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention nicht wie definiert, Dosierung nicht gemäß Fachinformation)
16	Janssen-Cilag GmbH (2016): Multicenter, randomized, open-label, efficacy assessor-blinded, active comparator-controlled phase 3b study to compare the efficacy of guselkumab to fumaric acid esters (Fumaderm® initial/Fumaderm®) for adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for and naive to systemic treatment (2016-002135-15). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
17	Medical Faculty Otto-von-Guericke-University Magdeburg (2010): Topoproteome-Analysis of Psoriasis under Fumarate-Treatment (2010-018517-29). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
18	Medizinische Fakultät der technischen Universität Muenchen (2011): 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). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
19	Novartis Pharma GmbH (2014): A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis (2014-005258-20). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
20	Pfizer Inc (2010): 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). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
21	Pfizer Inc (2010): 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). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
22	Pfizer Inc (2010): 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). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
23	Ruprecht-Karls-University Heidelberg MFM (2014): Phase IIA Study on therapy with the NF-kB inhibiting and apoptosis inducing drug dimethylfumarate (DMF) in Patients with Cutaneous T cell lymphoma (2014-000924-11). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert, keine Psoriasis vulgaris)
24	Technical University Carl-Gustav-Carus (2006): Monozentrische, offene Therapiestudie zur Behandlung von Psoriasis-Patienten ab vollendetem 18. Lebensjahr mit Fumaderm® in Kombination mit einer UVB-Therapie (311 nm) im intraindividuellen Halbseitenvergleich (2006-000501-37). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention nicht wie definiert, kein Dimethylfumarat-Vergleich)
25	Universitätsklinikum Münster (2010): Efficacy and safety of fumaric acid esters in the treatment of patients with cutaneous lupus erythematosus: A monocentre, open-label, prospective pilot study (2010-023645-29). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert, keine Psoriasis vulgaris)
26	Universitätsklinikum Münster (2014): A 24-week, multicenter, exploratory, two arm study to assess the effect of Dimethyl fumarate on Immune-Modulatory Action on T cells in patients with relapsing remitting Multiple Sclerosis (2014-003481-25). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert, keine Psoriasis vulgaris)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
27	University Hospital Tübingen (2011): Treatment of therapy resistant Alopecia areata with fumaric acid esters (Fumaderm® and Fumaderm initial®) - an open, single center, non-randomized, pilot study with 40 patients (2011-000659-18). [Zugriff: 16.08.2017]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Patientenpopulation nicht wie definiert, keine Psoriasis vulgaris)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

nicht zutreffend

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 4-54 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 4-54 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BRIDGE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dimethylfumarat (tägliche Dosis von bis zu 720 mg) bei der systemischen Behandlung von Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Psoriasis vulgaris.</p> <p>Primäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Überlegenheit von Dimethylfumarat gegenüber Placebo basierend auf dem Anteil von Patienten, die PASI 75 (eine 75% Reduktion im Psoriasis Area and Severity Index [PASI]) in Woche 16 im Vergleich zur Baseline erreichen. • Die Überlegenheit von Dimethylfumarat gegenüber Placebo basierend auf dem Anteil der Patienten, die einen PGA erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei (PGA 0/1) nach 16-wöchiger Behandlung erreichen. • Die Nicht-Unterlegenheit von Dimethylfumarat im Vergleich zu Fumaderm hinsichtlich PASI 75 nach 16-wöchiger Behandlung. <p>Hypothesen:</p> <p>Überlegenheit:</p> <p>(1) $H_0: \pi_T - \pi_P = 0 \leftrightarrow H_1: \pi_T - \pi_P \neq 0$ π_T: Anteil der Patienten mit PASI 75 in Woche 16 unter Dimethylfumarat π_P: Anteil der Patienten mit PASI 75 in Woche 16 unter Placebo</p> <p>(2) $H_0: \pi_T - \pi_P = 0 \leftrightarrow H_1: \pi_T - \pi_P \neq 0$ π_T: Anteil der Patienten mit PGA Score von „(annähernd) klar“ in Woche 16 unter Dimethylfumarat π_P: Anteil der Patienten mit PGA Score von „(annähernd) klar“ in Woche 16 unter Placebo</p> <p>Nicht Unterlegenheit:</p> <p>(3) $H_0: \pi_R - \pi_T \leq \delta \leftrightarrow H_1: \pi_R - \pi_T > \delta$ π_T: Anteil der Patienten mit PASI 75 in Woche 16 unter Dimethylfumarat π_R: Anteil der Patienten mit PASI 75 in Woche 16 unter Fumaderm δ = Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 15 % (obere Grenze des KI der Behandlungsdifferenz zwischen Fumaderm und Dimethylfumarat darf nicht überschritten werden)</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, drei-armige, doppelblinde Placebo- und Komparator-kontrollierte Studie, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Dimethylfumarat (30/120 mg) gegen den Komparator Fumaderm (30/120 mg) und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gegen Placebo zu untersuchen.</p> <p>Das Zuteilungsverhältnis beträgt 2:2:1.</p> <p>In der ersten Behandlungsphase (Woche 1 bis 3) erhält der Patient in der ersten Behandlungswoche 30 mg pro Tag. Die tägliche Dosis wird wöchentlich um 30 mg DMF bzw. Fumaderm gesteigert, bis zu einer Tagesdosis von 90 mg in Woche 3. Während der ersten 3 Wochen ist keine Reduzierung der Dosis möglich.</p> <p>In der zweiten Behandlungsphase (Woche 4 bis 16) erhält der Patient in Woche 4 120 mg DMF / Fumaderm. Die Dosis kann – je nach Verträglichkeit – bis Woche 9 auf 720 mg erhöht werden. Eine Dosisreduktion ist möglich.</p> <p>Anschließend folgte ein 12-monatiges Follow-up mit drei Untersuchungszeitpunkten:</p> <p>F1: 2 Monate F2: 6 Monate F3: 12 Monate</p> <p>Während des Follow-ups wurden die Patienten nicht mehr behandelt.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Relevante Änderungen (Protokoll)</p> <p>Amendement 1/ Studienprotokoll Version 2.0 vom 8. Oktober 2012:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verbot von begleitender Therapie mit Zytostatika und Arzneimitteln mit erwiesenem schädlichem Einfluss auf die Nieren. - Die Verringerung der Leukozyten-Anzahl (unter 3000/μL), andere pathologische Veränderungen des Blutbildes oder ein Kreatinin-Anstieg über dem normalen Maß wird als UE klassifiziert, was zum vorzeitigen Abbruch der Studie führt. - Ergänzung: Während der ersten drei Wochen der Behandlung ist keine Verringerung der Dosis möglich. <p>Amendement 2/ Studienprotokoll Version 3.0 vom 7. Februar 2013</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es wurde klargestellt, dass Patienten mit einer systemischen Vortherapie gegen Psoriasis in die Studie eingeschlossen werden durften, falls sie die Therapie wegen UE oder ungenügendem Ansprechen abgebrochen haben. - Die Erhebung des BSA an den Follow up Zeitpunkten sowie der PGA Score zum Screening wurden ergänzt - Auch in der 4 Woche konnte keine Reduktion der Erhaltungsdosis erfolgen <p>Relevante Änderungen Amendement 3/ Studienprotokoll Version 4.0 vom 15. Mai 2013:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die eine nephrotoxische Begleitmedikation einnehmen, wurden wieder in die Studie eingeschlossen. Weiterhin wurde die Analyse der Sicherheit und Wirksamkeit von Dimethylfumarat und Fumaderm in dieser Subgruppe als sekundäres Ziel festgelegt. - Bezüglich renaler Begleiterkrankungen wurde das Ausschlusskriterium 6 modifiziert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendement 4/ Studienprotokoll Version 5.0 vom 3. November 2014</p> <p>- Es wurde klargestellt, dass die erste Version des Studienberichts nach dem 2. Follow up erstellt wird. Die Ergebnisse des 3. und 4. Follow ups werden in einem Update des Studienberichts dargelegt.</p> <p>Relevante Änderungen (SAP)</p> <p>- Anpassung der Definition des Rebounds</p> <p>- Ergänzung statistischer Tests für DLQI und PBI</p> <p>- Aufteilung der erhobenen Medikation der Patienten in „vorherige Medikation“, „Begleitmedikation“, „Medikation nach der letzten Einnahme der Prüfmedikation“</p> <p>- UE wurden in „UE vor Studienmedikation“, UE, die während der Einnahme der Studienmedikation auftreten“ und „UE, die 30 Tage nach der letzten Studienmedikation aufgetreten sind“ aufgeteilt</p> <p>- Der Vergleich von Fumaderm vs. Placebo wurde aufgrund des Anspruchs auf Vollständigkeit ergänzt</p> <p>- Keine Berechnung der absoluten Änderung des PASI</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Persönlich unterschriebene Einverständniserklärung. 2./3. Männliche und weibliche Personen ab 18 Jahren. 4. Diagnose einer Psoriasis vulgaris seit mindestens 12 Monaten vor Einschluss in die Studie 5. mit dem Schweregrad mittel bis schwer, definiert durch folgende Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • PASI > 10 und • BSA (body surface area, Körperoberfläche) > 10% und • PGA mittel bis schwer (Score von 3 = mittel, 4 = mittel bis schwer oder 5 = schwer) 6. Allgemeiner guter Gesundheitszustand oder ein stabiler, medikamentös kontrollierter Krankheitszustand, der die klinische Studie nach Einschätzung des Studienarztes nicht beeinflusst. 7. Patienten mit einer systemischen Vortherapie gegen Psoriasis, welche die Therapie wegen UE oder ungenügendem Ansprechen abgebrochen haben oder therapienaive Patienten, die als Kandidaten für eine systemische Therapie identifiziert wurden. 8. Vollständige Dokumentation anderer vorheriger topischer oder systemischer Therapien in einem Zeitraum von mindestens 12 Monaten, falls Behandlungen durchgeführt wurden. 9. Beachtung der folgenden Wash-out-Perioden: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Topische Behandlung – 2 Wochen:</u> Kortikosteroide, Vitamin A Analoga, Vitamin D Analoga, Anthracen Derivate, Teer, Zubereitungen mit Salicylsäure • <u>Systemische Behandlung – 3 Monate:</u> Biologika zur Behandlung von Psoriasis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • <u>Systemische Behandlung – 1 Monat</u>: Konventionelle systemische Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis und Phototherapie • <u>Immunsuppressive Behandlung – 6 Monate (wenn nicht abgedeckt von vorangehend genannten Behandlungen)</u>: Zytostatika <p>10. Frauen im gebärfähigen Alter: ein negativer Schwangerschaftstest und die Einwilligung hoch effektive Verhütungsmethoden für die Dauer der Studie und bis 60 Tage nach der letzten Einnahme der Prüfmedikation zu nutzen. Zusätzlich muss der Durchführung von Schwangerschaftstests während der Medikation zugestimmt werden.</p> <p>11. Männer mussten zustimmen ebenfalls zu verhüten.</p> <p>12. Bereitschaft sich einem konstantem Maß an Sonnenlicht auszusetzen und keine Solarien oder andere UV-Lichtquellen zu nutzen.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Frauen: Schwangerschaft oder Stillen. 2. Patienten mit diagnostizierter Psoriasis guttata, erythrodermische Psoriasis oder Psoriasis pustulosa. 3. Mit folgenden hämatologischen Anomalien: Thrombozyten <100.000/mm³, Leukozyten <3.000 Zellen/mm³, Lymphozyten <1.000/μl, Hämoglobin, Hämatokrit oder Erythrozyten außerhalb von 30 % des oberen oder unteren Labor-Normwertes. 4. Vorgeschichte von malignen Tumoren außer Hautkrebs (hier ausgeschlossen: nicht melanozytärer Hautkrebs). 5. Mit erheblichen gastrointestinalen Problemen (Geschwüre, Diarrhoe, etc.). 6. Mit schwerer Nierenschädigung (Kreatinin-Clearance <30mL/min, Berechnung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) mit der „Modification of Diet in Renal Disease“-Formel (MDRD)). 7. Von Normwerten abweichende Leberenzyme: <ol style="list-style-type: none"> a. >3x der oberen Grenze der Normwerte: Aspartataminotransferase (AST)/ Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und/ oder Alaninaminotransferase (ALT)/ Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT), Gamma-Glutamyltransferase (gamma-GT), Alkalische Phosphatase (ALP) b. Falls Bilirubin >2x der oberen Grenze des Normwerts liegt, dann wird die Grenze für die anderen Leberenzyme auf >2x reduziert. 8. Aktive Infektionskrankheit. 9. Systemische Therapie mit Arzneimitteln, die während der definierten Wash-out-Periode genommen wurden und Einfluss auf die Prüfmedikation haben könnten. 10. Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch. 11. HIV-Erkrankung oder andere immunsuppressive Erkrankung. 12. Hypersensitivität auf Bestandteile der Prüfmedikation. 13. Vorangehende Teilnahme an dieser Studie oder einer anderen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>interventionellen Studie innerhalb der letzten 30 Tage vor Einschluss in die Studie.</p> <p>14. Nicht mit der Übermittlung persönlicher pseudonymisierter Daten einverstanden.</p> <p>15. Personen, die nicht fähig sind die Anforderungen der Studie zu erfüllen oder nach Meinung des Prüfarztes nicht teilnehmen sollten.</p> <p>16. Abbruch der Therapie mit Fumarsäureester wegen ungenügender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Es handelt sich um eine multizentrische Studie. Die Studie wurde in 57 Zentren in Deutschland (36), Österreich (7), Polen (12) und den Niederlanden (2) durchgeführt.
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Während der ersten 3 Wochen (Woche 1 - 3):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bis zu 3 x täglich 1 Tablette mit jeweils 30 mg Dimethylfumarat oder Fumaderm (maximale Dosis 90 mg/Tag) • Placebo mit gleicher Häufigkeit <p>Da sich die Tabletten von Dimethylfumarat und Fumaderm initial unterscheiden, wurde je Behandlungsarm eine Tablette Placebo der jeweils anderen Behandlung zusätzlich verabreicht, um die Verblindung zu gewährleisten. Patienten unter Placebo nahmen ebenfalls 2 Tabletten (Placebo-Dimethylfumarat, Placebo-Fumaderm) ein. Eine Reduzierung der Dosis war während der ersten 3 Wochen nicht möglich.</p> <p>Während der nächsten 13 Wochen (Woche 4 - 16) wurde die Erhaltungsdosis schrittweise erreicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bis zu 3 x täglich 2 identisch aussehende Tabletten Dimethylfumarat oder Fumaderm (maximale Dosis 720 mg/Tag) • Placebo mit gleicher Häufigkeit <p>Wenn die Dosis nicht vertragen wurde, erhielt der Patient die zuletzt verträgliche Dosis, welche bis zum Ende der Behandlungsphase nicht verändert werden sollte. Während Woche 4 war keine Reduzierung der Dosis möglich. Wenn der vollständige Behandlungserfolg (PGA erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei (PGA 0/1) oder >90% Verbesserung im PASI im Vergleich zum Ausgangswert) vor dem Erreichen der maximalen Dosis erzielt wurde, war keine weitere Steigerung nötig und es erfolgte eine stetige Reduzierung bis zur individuell benötigten Dosis (nach Woche 4).</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>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</p>	<p>Zielkriterien zur Wirksamkeit:</p> <p><u>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</u></p> <p>Der PASI wurde beim Screening, zu Baseline (Untersuchung 1), nach 3 (Untersuchung 3), 8 (Untersuchung 5) und 16 Wochen (Untersuchung 7) während der Behandlung und 2,6 und 12 Monate nach Ende der Behandlung (F1, F2 und F3) erhoben. Eine Verbesserung von ≥ 75 % im Vergleich zum Ausgangswert wurde als klinisch bedeutsame Verbesserung (Response)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eingestuft.</p> <p><u>Physician's Global Assessment (PGA)</u> Der PGA Score wurde beim Screening, zu Baseline (Untersuchung 1), nach 3 (Untersuchung 3), 8 (Untersuchung 5) und 16 Wochen (Untersuchung 7) während der Behandlung und 2,6 und 12 Monate nach Ende der Behandlung (F1, F2 und F3) erhoben.</p> <p><u>Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA)</u> Der BSA wurde beim Screening, zu Baseline (Untersuchung 1), nach 3 (Untersuchung 3), 8 (Untersuchung 5) und 16 Wochen (Untersuchung 7) während der Behandlung und 2,6 und 12 Monate nach Ende der Behandlung (F1, F2 und F3) erhoben.</p> <p><u>Patient Need Questionnaire (PNQ) und Patient Benefit Questionnaire (PBQ)</u> Im PNQ sollten die Patienten mit einer Fünf-Punkte-Skala von „überhaupt nicht wichtig“ bis „sehr wichtig“ 25 verschiedene Behandlungsziele beurteilen. Im PBQ wurde abgefragt, ob die Studienmedikation beim Erreichen ihrer angegebenen Behandlungsziele geholfen hat. Aus den Ergebnissen des PNQ (erhoben an Untersuchung 1) und PBQ (erhoben an Untersuchung 7) wurde der Patient Benefit Index (PBI) berechnet.</p> <p><u>PASI 75, vollständiger Behandlungserfolg, Remission, Rezidiv und Rebound</u> In Übereinstimmung mit der „Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis“ der European Medicines Agency (EMA) wurden folgende Definitionen genutzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>PASI 75 (Ansprechen auf Behandlung)</u>: Patienten, die eine Verbesserung von $\geq 75\%$ im PASI in Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert erreichen, werden als Responder betrachtet. • <u>Vollständiger Behandlungserfolg</u>: Patienten, die einen Score von „klares Hautbild“ oder „fast klares Hautbild“ im PGA oder Verbesserung $\geq 90\%$ im PASI im Vergleich zum Ausgangswert erreichen. • <u>Remission</u>: Klares Hautbild, keine Symptomatik der Psoriasis, operationalisiert mit dem PGA Score von 0 (erscheinungsfrei) • <u>Rezidiv</u>: Patient, bei dem sich die maximale PASI Verbesserung, die seit Studienbeginn erreicht wurde, wieder um mehr als 50 % reduziert hat • <u>Rebound</u>: Patient, bei dem sich eine PASI-Verschlechterung ($\leq 125\%$) im Vergleich zum Ausgangswert oder eine neue Form der Psoriasis entwickelte <p>Die Dauer der Remission (falls vorhanden) oder die Dauer des Ansprechens auf die Behandlung (falls Verbesserung von $\geq 75\%$ im PASI erreicht wurde) vor Rezidiv oder einem Rebound nach der Follow-up-Periode wurde ebenfalls erhoben.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studieninformation</p> <p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit PASI 75 in Woche 16 • Anteil der Patienten PGA erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei (PGA 0/1) in Woche 16 <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit PASI 75 in Woche 3 und 8 • Anteil der Patienten mit PASI 50 und PASI 90 in Woche 3, 8 und 16 • Anteil der Patienten mit PGA erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei (PGA 0/1) in Woche 3 und 8 • Prozentuale Veränderung des PASI-Scores in Woche 3, 8, 16 und F1 • PGA Score in Woche 3, 8 und 16 • BSA in Woche 3, 8 und 16 • Vollständiger Behandlungserfolg in Woche 3, 8 und 16 • Remissionsrate in Woche 3, 8 und 16 • Zeit bis Rezidiv • Zeit bis Rebound • Patient Benefit Index (PBI) basierend auf Patient Need Questionnaire (PNQ) und Patient Benefit Questionnaire (PBQ) in Woche 16 und F1 <p>Zielkriterium zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität Dermatology Life Quality Index [DLQI] Score nach 16 Wochen und am Follow-up nach 2 Monaten (F1)</p> <p>Sicherheitskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchung • Vitalparameter • Laboruntersuchungen (Blut- und Urinalysen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Klinische Parameter: Kreatinin, Gesamtbilirubin, Aspartataminotransferase (AST), Alanin-aminotransferase (ALT), Gamma-Glutamyltransferase (gamma-GT), Alkalische Phosphatase (ALP) ○ Hämatologische Parameter: Hämoglobin, Erythrozyten, Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten, Lymphozyten, Neutrophile, Granulozyten, Monozyten, Eosinophile, Basophile Granulozyten ○ Urinanalyse Parameter: pH-Wert, Blut (Leukozyten und Erythrozyten), Protein, Glucose, Ketone, Nitrit • Unerwünschte Ereignisse
6a	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	siehe oben, Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen	Die primären Hypothesen (3 Hypothesen) sollen jeweils mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	bestimmt?	<p>einem auf 5% festgelegten Signifikanzniveau getestet werden. Eine Power von 90% wurde in der Berechnung der Stichprobe benötigt. Das Randomisierungsverhältnis von Dimethylfumarat und Placebo ist 2:1. Für PASI 75 wurde eine Differenz von 40 % zwischen Dimethylfumarat versus Placebo angenommen, basierend auf einer Ansprechrate von 50 % unter Dimethylfumarat und einer Ansprechrate von 10 % unter Placebo. Dies würde eine Stichprobe von 44 Patienten für Dimethylfumarat und von 22 Patienten für die Placebogruppe erfordern.</p> <p>Für den Anteil von Patienten, die einen PGA erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei (PGA 0/1) erreichen, wurde eine Differenz von 30 % zwischen Dimethylfumarat versus Placebo angenommen, basierend auf einer Ansprechrate von 40 % unter Dimethylfumarat und einer Ansprechrate von 10 % unter Placebo. Dies würde eine Stichprobe von 70 Patienten für Dimethylfumarat und 35 Patienten für die Placebogruppe erfordern.</p> <p>Für die Nicht-Unterlegenheit von Dimethylfumarat gegenüber Fumaderm bezüglich PASI 75 nach 16 Wochen wurde eine Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 15% festgesetzt. Diese Grenze wurde gewählt, da sie in der Behandlungsdifferenz vs. Placebo liegt und 15 % als maximale nicht klinisch relevante Grenze angesehen wird.</p> <p>Basierend auf einem Anteil von 50% der Patienten, die mit Dimethylfumarat einen PASI 75 erreichen, einer erwarteten Differenz zu Fumaderm von 0, einer Power von 90 % und einem Signifikanzniveau von 5 %, ist eine Stichprobe von 234 Patienten pro Behandlungsarm erforderlich. Insgesamt ist eine Stichprobe von 585 Patienten (234 + 234 +117; Verhältnis von 2:1 zwischen Behandlungs- und Placeboarm) notwendig. Basierend auf einer Drop-out-Rate von 15 % während der Behandlungsphase wurde eine Gesamt-Stichprobe von 690 Patienten festgesetzt. Die Annahmen für die Effektgrößen basierten auf den Ergebnissen einer (systematischen) Literaturrecherche</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine unverblindete Interimsanalyse wurde durchgeführt, nachdem auswertbare Daten von 230 Patienten für die 2 primären Wirksamkeitsvariablen verfügbar waren (1/3 der gesamten Fallzahl). Das Ziel der Interimsanalyse war zu beurteilen, ob die Studie abgebrochen wird oder wie geplant durchgeführt wird oder mit einer angepassten, vergrößerten Stichprobe abgeschlossen wird, falls sich Hinweise auf eine nicht adäquate Power ergeben.</p> <p>In die Interimsanalyse wurden alle Patienten, die bis zum 31.07.2013 randomisiert wurden (~240 Patienten), eingeschlossen. Die Analyse basierte auf der PPS und FAS Population.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verwendung des "Interactive Web Response System" (IWRS). Zur Verfügung gestellt durch die CRO SynteractHCR unter Verwendung des Programms RANCODE Version 3.6.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
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	Jedem Zentrum wurde eine 2-stellige Nummer zugeteilt. Jedem gescreenten Patienten wurde eine 5-stellige Screeningnummer, bestehend aus der 2-stelligen Zentrumsnummer und einer 3-stelligen aus der Reihenfolge des Screenings abgeleiteten Nummer, zugeteilt. Den Patienten wurde eine 4-stellige Randomisierungsnummer, identisch zur Behandlungsnummer, mit der Randomisierungsliste zugewiesen. Die 5-stellige Screeningnummer wurde zur Identifizierung der Patienten während der Einschlussphase und der randomisierten Behandlungsphase genutzt.
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 Randomisierungsliste wurde von SynteractHCR mit dem Programm RANCODE Version 3.6 erstellt. Die Randomisierung der Patienten erfolgte mittels "Interactive Web Response System" (IWRS). Eine Notfall-Entblindung konnte durchgeführt werden.
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 handelt sich um eine doppelblinde Studie. Patienten (a,c) und Prüfarzt (b,c) waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Während der anfänglichen Behandlungsphase (Woche 1 bis 3) mit der Initialdosis (30 mg DMF pro Tablette) unterschieden sich die Tabletten in Farbe und Größe. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurde während der initialen Phase eine Double-Dummy-Methode verwendet. Jeder Patient erhielt eine Placebo-Tablette pro Tablette Dimethylfumarat oder Fumaderm: <ul style="list-style-type: none"> • Studienmedikation: Dimethylfumarat (30 mg) und Fumaderm Placebo • Komparator (aktiv): Fumaderm (30 mg) und Dimethylfumarat Placebo • Komparator (Placebo): Dimethylfumarat Placebo und Fumaderm Placebo Während der Behandlungsphase mit 120 mg DMF pro Tablette (Woche 4 bis 16) unterschieden sich die Tabletten optisch nicht, weshalb keine Double-Dummy-Methode nötig war.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	PASI <i>PASI-Score</i> : Durchgeführt wurde eine ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Zentrum sowie dem Ausgangswert als Kovariate. <i>PASI 75/ 90</i> : p-Wert und Konfidenzintervalle wurden auf Basis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>des Wald Tests für die Risikodifferenz berechnet.</p> <p><i>Primäre Endpunkte:</i> Bei der Studie BRIDGE wurde ein adaptives Design nach Bauer & Köhne basierend auf dem Fisher Kombinationstest verwendet; dabei erfolgte die Datenerhebung bezüglich der primären Endpunkte in zwei Schritten und wurde in einer finalen Auswertung zusammengefasst. Das geänderte Signifikanzniveau des KI liegt bei 99,24 %. p-Wert und Konfidenzintervalle wurden auf Basis des Wald-Tests für die Risikodifferenz berechnet.</p> <p><i>Ersetzungsstrategie:</i> LOCF</p> <p>PGA</p> <p><i>PGA erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei (PGA 0/1):</i> p-Wert und Konfidenzintervalle wurden auf Basis des Wald Tests für die Risikodifferenz berechnet.</p> <p><i>PGA erscheinungsfrei (PGA 0) / Remission:</i> Zur Berechnung der p-Werte wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Zentrum verwendet.</p> <p><i>Primäre Endpunkte:</i> Bei der Studie BRIDGE wurde ein adaptives Design nach Bauer & Köhne verwendet; dabei erfolgte die Datenerhebung bezüglich der primären Endpunkte in zwei Schritten und wurde in einer finalen Auswertung zusammengefasst. Um dabei die Problematik des multiplen Testens zu berücksichtigen, wurde der Fishers Kombinationstest verwendet, woraus sich auch das geänderte Signifikanzniveau des KI von 99,24 % sowie ergibt.</p> <p><i>Ersetzungsstrategie:</i> LOCF</p> <p>Vollständiger Behandlungserfolg</p> <p>Zur Berechnung der p-Werte wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Zentrum verwendet.</p> <p><i>Ersetzungsstrategie:</i> keine</p> <p>BSA / DLQI</p> <p>Durchgeführt wurde eine ANCOVA mit den Faktoren Behandlung und Zentrum sowie dem Ausgangswert als Kovariate.</p> <p><i>Ersetzungsstrategie:</i> keine</p> <p>PBI</p> <p>Durchgeführt wurde eine ANOVA mit den Faktoren Behandlung und Zentrum.</p> <p><i>Ersetzungsstrategie:</i> keine</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Im SAP der Studie BRIDGE wurden folgende Subgruppenanalysen für die Endpunkte PASI 75 und PGA erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei (PGA 0/1) a priori definiert :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit potentiell nephrotoxischer Begleitmedikation (ja/nein) • Patienten in den Alterskategorien $\leq 35 / > 35 \leq 55 / > 55$ <p>Weiterhin wurde für die Endpunkte “Zeit bis zum Rezidiv” und “Zeit bis zum Rebound” a priori folgende Subpopulation ausgewertet:</p> <p>„Patienten, die eine neue, nicht erlaubte Therapie vor der ersten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Untersuchung während der Nachbeobachtungsphase begonnen haben. Diese Patienten wurden von der PP-Population ausgeschlossen.“
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	a) 704 Patienten wurden randomisiert (280 Dimethylfumarat, 286 Fumaderm, 138 Placebo) b) 699 Patienten haben tatsächlich die geplante Behandlung erhalten (279 Dimethylfumarat, 283 Fumaderm, 137 Placebo) c) 671 Patienten sind in der FAS Population (267 Dimethylfumarat, 273 Fumaderm, 131 Placebo)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart Abbildung 4-4
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 07.01.2013 Ende der Behandlungsphase: 03.10.2014 Follow up 1 (2 Monate): 23.12.2014 Follow up 2 (6 Monate): 31.03.2015 Follow up 3 (12 Monate): 19.10.2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete wie geplant.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

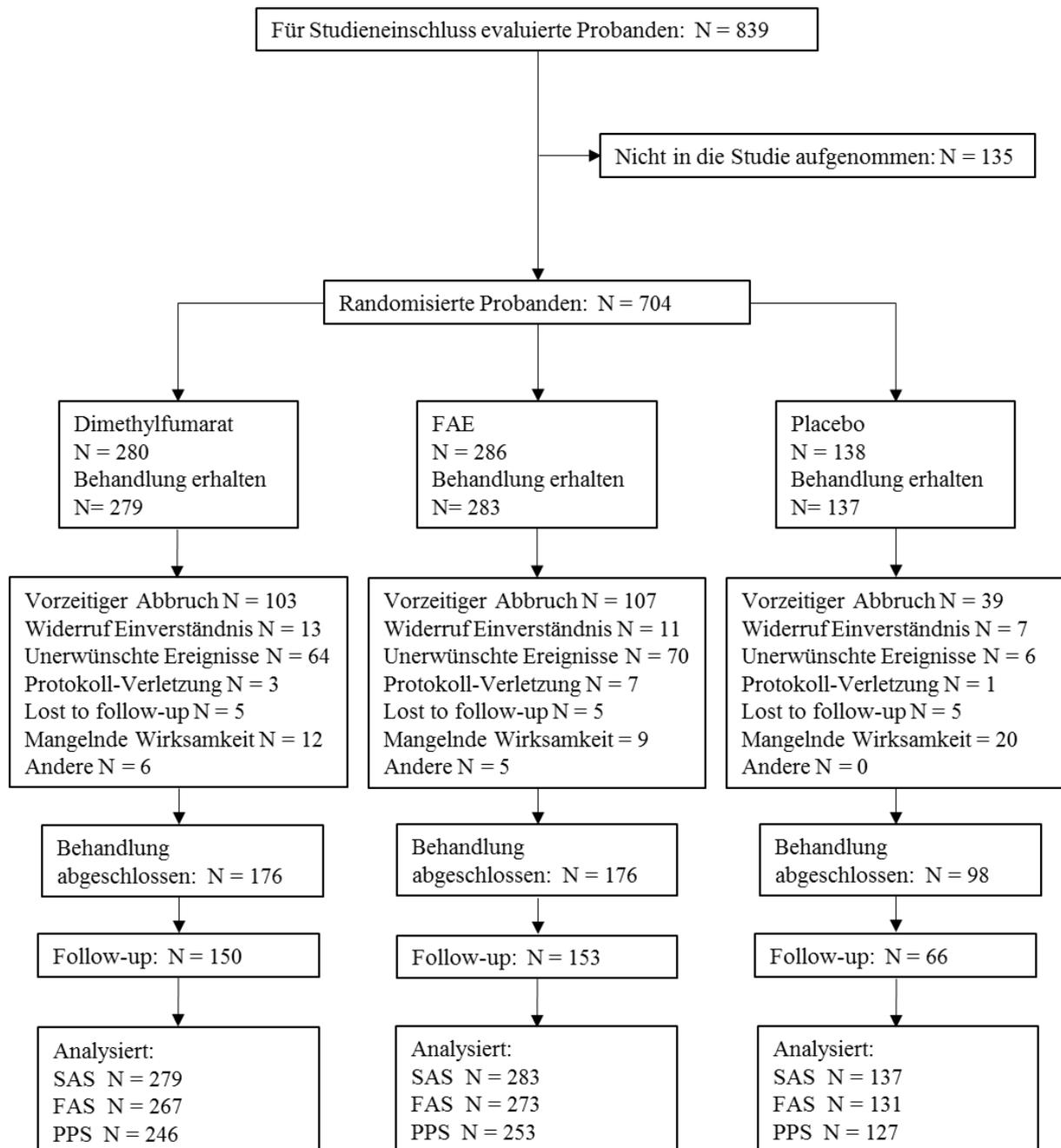


Abbildung 4-4: Flow-Chart der Studie BRIDGE

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 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BRIDGE

Studie: _____ **BRIDGE** _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Almirall Hermal GmbH (2016): 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 (Studienbericht, Studienprotokoll, SAP).	“CSR+”

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 Patienten wurden im Verhältnis 2:2:1 den Behandlungen Dimethylfumarat oder Fumaderm oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte zentral durch das interaktive Webdialogsystem. (CSR+)

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 neinAngaben 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 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 Patienten waren verblindet. Während der initialen Behandlungsphase wurden die Behandlungen double-dummy verabreicht. Ab Woche 4 wurden identisch aussehende Tabletten zur Verfügung gestellt. Die Zuteilung der Therapie erfolgte mittels IWRS. Die Patienten und das Studienpersonal hatten bis zum Ende der Studie keinen Zugang zur Randomisierungsliste (CSR+)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die behandelnde Person war verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben 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:

Bei der Studie BRIDGE handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral durch das interaktive Webdialogsystem. Die Studie BRIDGE ist eine doppelblinde Studie, d. h. Patient und behandelnde Person waren verblindet. Erhebung und Auswertung der Endpunkte erfolgten zentral und verblindet. Es handelte sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Änderungen des Studienprotokolls, die nach Studienbeginn vorgenommen wurden, beinhalten keine relevanten Einflussgrößen für das Verzerrungspotential. Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie BRIDGE als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: PASI **1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Darstellung der Ergebnisse wird die FAS-Population verwendet. Die FAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben und für die mindestens eine Datenerhebung nach Woche 0 der primären Endpunkte PASI und PGA vorlagen. Es handelt sich dabei um eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Fehlende Werte wurden mit der Methode der Last Observation Carried Forward (LOCF) ersetzt.

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:

Das Verzerrungspotential der Studie BRIDGE ist niedrig. Für die Analyse des Endpunktes „PASI“ ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine

randomisierte, doppelblinde Studie, somit war die Gruppenzuteilung weder den Prüfern noch den Studienteilnehmern bekannt. Das Full Analysis Set (FAS) wurde für die Darstellung der Ergebnisse im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gewählt. Die FAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben und für die mindestens eine Datenerhebung nach Woche 0 der primären Endpunkte PASI und PGA vorlagen. Diese Kriterien waren für 95 % der randomisierten Patienten erfüllt. Es kann somit von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Fehlende Werte wurden mit der Methode der Last Observation Carried Forward (LOCF) ersetzt. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Endpunkt: PGA

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Darstellung der Ergebnisse wird die FAS-Population verwendet. Die FAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben und für die mindestens eine Datenerhebung nach Woche 0 der primären Endpunkte PASI und PGA vorlagen. Es handelt sich dabei um eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Fehlende Werte wurden mit der Methode der Last Observation Carried Forward (LOCF) ersetzt.

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:

Das Verzerrungspotential der Studie BRIDGE ist niedrig. Für die Analyse des Endpunktes „PGA“ ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, somit war die Gruppenzuteilung weder den Prüfern noch den Studienteilnehmern bekannt. Das Full Analysis Set (FAS) wurde für die Darstellung der Ergebnisse im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gewählt. Die FAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben und für die mindestens eine Datenerhebung nach Woche 0 der primären Endpunkte PASI und PGA vorlagen. Diese Kriterien waren für 95 % der randomisierten Patienten erfüllt. Es kann somit von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Fehlende Werte wurden mit der Methode der Last Observation Carried Forward (LOCF) ersetzt. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Endpunkt: _____ **Vollständiger Behandlungserfolg** _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Darstellung der Ergebnisse wird die FAS-Population verwendet. Die FAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben und für die mindestens eine Datenerhebung nach Woche 0 der primären Endpunkte PASI und PGA vorlagen. Es handelt sich dabei um eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Fehlende Werte wurden mit der Methode der Last Observation Carried Forward (LOCF) ersetzt.

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:

Das Verzerrungspotential der Studie BRIDGE ist niedrig. Für die Analyse des Endpunktes „Behandlungserfolg“ ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, somit war die Gruppenteilung weder den Prüfern noch den Studienteilnehmern bekannt. Das Full Analysis Set (FAS) wurde für die Darstellung der Ergebnisse im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gewählt. Die FAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben und für die mindestens eine Datenerhebung nach Woche 0 der primären Endpunkte PASI und PGA vorlagen. Diese Kriterien waren für 95 % der randomisierten Patienten erfüllt. Es kann somit von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Fehlende Werte wurden mit der Methode der Last Observation Carried Forward (LOCF) ersetzt. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Endpunkt: BSA

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Full Analysis Set (FAS) wurde für die Darstellung der Ergebnisse im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gewählt. Die FAS-Population beinhaltet alle Patienten, die

mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben und für die mindestens eine Datenerhebung nach Woche 0 der primären Endpunkte PASI und PGA vorlagen. Grundsätzlich handelt es sich dabei um eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Fehlende Werte wurden bei der Auswertung des BSA jedoch nicht ersetzt. Zu Woche 16 gingen nur etwa 70 % der Patienten in die Analyse mit ein.

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:

Das Verzerrungspotential der Studie BRIDGE ist niedrig. Für die Analyse des Endpunktes „BSA“ ergeben sich Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, somit war die Gruppenzuteilung weder den Prüfern noch den Studienteilnehmern bekannt. Das Full Analysis Set (FAS) wurde für die Darstellung der Ergebnisse im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gewählt. Die FAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben und für die mindestens eine Datenerhebung nach Woche 0 der primären Endpunkte PASI und PGA vorlagen. Diese Kriterien waren für 95 % der randomisierten Patienten erfüllt. Es kann somit von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Fehlende Werte wurden bei der Auswertung des BSA jedoch nicht ersetzt. Zu Woche 16 gingen nur etwa 70 % der Patienten in die Analyse mit ein. Ein potentieller Einfluss auf das Verzerrungspotential kann daher nicht ausgeschlossen werden. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Endpunkt: _____ DLQI _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein (16 Wochen Behandlungsende)

ja unklar nein (Nachbeobachtungsphase, 2 Monate, F1)

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

16 Wochen:

Die FAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben und für die mindestens eine Datenerhebung nach Woche 0 der primären Endpunkte PASI und PGA vorlagen. Diese Kriterien waren für 95 % der randomisierten Patienten erfüllt. Es kann somit prinzipiell von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Fehlende Werte wurden allerdings nicht ersetzt; für 95 % der Dimethylfumarat- und Fumaderm-behandelten Patienten war eine DLQI-Erhebung zu Woche 16 vorhanden. Für den aktiven Vergleich (DMF vs. Fumaderm) kann aufgrund des noch geringen und vor allem gleichen Anteils fehlender Werte von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Für den Vergleich zwischen Dimethylfumarat und Placebo könnte jedoch ein Verzerrungspotential vorliegen, da der Anteil fehlender Werte bei Placebo 10 % (bezogen auf die FAS) beträgt. Es ist anzunehmen, dass gerade die Placebo-behandelten Patienten früher aus der Studie ausschieden, die keine Verbesserung ihrer Symptomatik zeigten. Diese Patienten hätten vermutlich auch keine Verbesserung im DLQI gezeigt. Somit ergibt sich höchstens eine Verzerrung zu Ungunsten von Dimethylfumarat bezüglich der Behandlungsdifferenz DMF vs. Placebo.

Nachbeobachtungsphase (2 Monate, F1)

Die FAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben und für die mindestens eine Datenerhebung nach Woche 0 der primären Endpunkte PASI und PGA vorlagen. Grundsätzlich handelt es sich dabei um eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Fehlende Werte wurden bei der Auswertung des DLQI jedoch nicht ersetzt. Zum Zeitpunkt F1 gingen nur etwa 50 % der Patienten in die Analyse mit ein

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 (16 Wochen Behandlungsende)**
 niedrig **hoch (Nachbeobachtungsphase, 2 Monate, F1)**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie BRIDGE ist niedrig. Für die Analyse des Endpunktes „DLQI“ wird das Verzerrungspotential in Abhängigkeit vom Erhebungszeitpunkt unterschiedlich eingeschätzt:

Woche 16

Für die Analyse des „DLQI“ ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential in Woche 16. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, somit war die Gruppenzuteilung weder den Prüfern noch den Studienteilnehmern bekannt. Das Full Analysis Set (FAS) wurde für die Darstellung der Ergebnisse im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gewählt. Die FAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben und für die mindestens eine Datenerhebung nach Woche 0 der primären Endpunkte PASI und PGA vorlagen. Diese Kriterien waren für 95 % der randomisierten Patienten erfüllt. Es handelt sich dabei grundsätzlich um eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Fehlende Werte wurden allerdings nicht ersetzt; für 95 % der Dimethylfumarat- und Fumaderm-behandelten Patienten war eine DLQI-Erhebung zu Woche 16 vorhanden. Für den aktiven Vergleich (DMF vs. Fumaderm) kann aufgrund des noch geringen und vor allem gleichen Anteils fehlender Werte von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Für den Vergleich zwischen Dimethylfumarat und Placebo könnte jedoch ein Verzerrungspotential vorliegen, da der Anteil fehlender Werte bei Placebo 10 % (bezogen auf die FAS) beträgt. Es ist anzunehmen, dass gerade die Placebo-behandelten Patienten früher aus der Studie ausschieden, die keine Verbesserung ihrer Symptomatik zeigten. Diese Patienten hätten vermutlich auch keine Verbesserung im DLQI gezeigt. Somit ergibt sich höchstens eine Verzerrung zu Ungunsten von Dimethylfumarat bezüglich der Behandlungsdifferenz DMF vs. Placebo. Zusammenfassend wird von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

Nachbeobachtungsphase (2 Monate, F1)

Für die Analyse des „DLQI“ ergeben sich Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential zum Zeitpunkt F1. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, somit war die Gruppenzuteilung weder den Prüfern noch den Studienteilnehmern bekannt. Das Full Analysis Set (FAS) wurde für die Darstellung der Ergebnisse im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gewählt. Die FAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben und für die mindestens eine Datenerhebung nach Woche 0 der primären Endpunkte PASI und PGA vorlagen. Grundsätzlich handelt es sich dabei um eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Fehlende Werte wurden bei der Auswertung des DLQI jedoch nicht ersetzt. Zum Zeitpunkt F1 gingen nur etwa 50 % der Patienten in die Analyse mit ein. Ein potentieller Einfluss auf das Verzerrungspotential kann aufgrund der geringen Rücklaufquote nicht ausgeschlossen werden. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Endpunkt: PBI **1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die FAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben und für die mindestens eine Datenerhebung nach Woche 0 der primären Endpunkte PASI und PGA vorlagen. Diese Kriterien waren für 95 % der randomisierten Patienten erfüllt. Es handelt sich dabei grundsätzlich um eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Fehlende Werte wurden allerdings nicht ersetzt; die Rücklaufquote in Woche 16 war zwar mit knapp 90 % deutlich höher als in der Nachbeobachtungsphase (etwa 50 %), trotzdem entspricht dies insgesamt einer geringen Rücklaufquote.

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:

Das Verzerrungspotential der Studie BRIDGE ist niedrig. Für die Analyse des „PBI“ ergeben sich Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, somit war die Gruppenzuteilung weder den Prüfern noch den Studienteilnehmern bekannt. Das Full Analysis Set (FAS) wurde für die Darstellung der Ergebnisse im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gewählt. Die FAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben und für die mindestens eine Datenerhebung nach Woche 0 der primären Endpunkte PASI und PGA vorlagen. Diese Kriterien waren für 95 % der randomisierten Patienten erfüllt. Es handelt sich dabei grundsätzlich um eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Fehlende Werte wurden allerdings nicht ersetzt; die Rücklaufquote in Woche 16 war zwar mit knapp 90 % deutlich höher als in der Nachbeobachtungsphase (etwa 50 %), trotzdem kann ein mögliches Verzerrungspotential aufgrund der doch insgesamt geringen Rücklaufquote nicht ausgeschlossen werden. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Endpunkt: _____ **Unerwünschte Ereignisse** _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Darstellung der unerwünschten Ereignisse wurde das Safety Analysis Set (SAS) gewählt. Die SAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben. Es handelt sich dabei um eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips.

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:

Das Verzerrungspotential der Studie BRIDGE ist niedrig. Für die Analyse des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, somit war die Gruppeneinteilung weder den Prüfarzten noch den Studienteilnehmern bekannt. Für die Darstellung der unerwünschten Ereignisse wurde das Safety Analysis Set (SAS) gewählt. Die SAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Intervention (Dimethylfumarat, Fumaderm, Placebo) erhalten haben. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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 zu 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:
