

IQWiG-Berichte – Nr. 599

**Guselkumab
(Plaque-Psoriasis) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A17-60
Version: 1.0
Stand: 27.02.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Guselkumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

23.11.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-60

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Virginia Seiffart
- Gertrud Egger
- Judith Gibbert
- Charlotte Guddat
- Ulrike Lampert
- Sonja Schiller
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi
- Natalia Wolfram

Schlagwörter: Guselkumab, Psoriasis, Nutzenbewertung, NCT02951533, NCT02207231, NCT02207244

Keywords: Guselkumab, Psoriasis, Benefit Assessment, NCT02951533, NCT02207231, NCT02207244

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis	xi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	15
2.3 Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt	16
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	16
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	16
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	16
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	23
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	23
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	24
2.3.2.3 Ergebnisse.....	26
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	33
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	33
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	33
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	36
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	38
2.4 Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen	39
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	39
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	39
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	40
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	51
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	51
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	53

2.4.2.3	Ergebnisse.....	56
2.4.2.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	69
2.4.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	70
2.4.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	70
2.4.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	75
2.4.4	Liste der eingeschlossenen Studien.....	76
2.5	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	79
2.6	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	80
2.6.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	80
2.6.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....	80
2.6.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	80
2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	81
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	87
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	87
2.6.2.3.2	Studienpool	88
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
2.6.2.4.1	Studiendesign und Population.....	89
2.6.2.4.2	Verzerrungspotenzial	92
2.6.2.4.3	Ergebnisse	96
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	106
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	107
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	107
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	107
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	107
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	108
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	109
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	109
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	109

2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	110
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	110
3	Kosten der Therapie.....	111
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	111
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	111
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	111
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	111
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	115
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	115
3.2.1	Behandlungsdauer	116
3.2.2	Verbrauch	116
3.2.3	Kosten.....	116
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	117
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	117
3.2.6	Versorgungsanteile	118
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	118
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	120
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	120
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	120
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	121
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	122
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	124
5	Literatur	126
Anhang A – Ergebnisse, Woche 24 (Fragestellung A)		132
A.1	Kaplan-Meier-Kurven	132
A.2	Nebenwirkungen.....	134
Anhang B – Ergebnisse, Woche 24 (Fragestellung B).....		137
B.1	Kaplan-Meier-Kurven.....	137
B.2	Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PSSD	140
B.3	Nebenwirkungen, Woche 28.....	141
Anhang C – Ergebnisse (ergänzend dargestellt), Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1).....		145

C.1 – Ergebnisse	145
C.2 – Kaplan-Meier-Kurven.....	150
Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	152

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Guselkumab	3
Tabelle 3: Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	14
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Guselkumab	15
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Fumarsäureester (Fragestellung A).....	16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Fumarsäureester (Fragestellung A)	17
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Fumarsäureester (Fragestellung A)	18
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Fumarsäureester (Fragestellung A)	21
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Fumarsäureester (Fragestellung A)	22
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Fumarsäureester (Fragestellung A)	24
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Fumarsäureester (Fragestellung A)	25
Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT: Guselkumab vs. Fumarsäureester, Woche 24 (Fragestellung A)	27
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT: Guselkumab vs. Fumarsäureester, Woche 24 (Fragestellung A).....	28
Tabelle 14: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Fumarsäureester, Woche 24 (Fragestellung A)	29
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Fumarsäureester (Fragestellung A)	35
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester (Fragestellung A).....	37
Tabelle 17: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B).....	40
Tabelle 18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B)	41
Tabelle 19: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B)	43
Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B)	49
Tabelle 21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B)	51

Tabelle 22: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B).....	53
Tabelle 23: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B)	54
Tabelle 24: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B).....	57
Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B).....	60
Tabelle 26: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (Morbidität [NAPSI], dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B).....	62
Tabelle 27: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (Morbidität [NAPSI], Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B).....	63
Tabelle 28: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B).....	64
Tabelle 29: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 28 (Fragestellung B).....	65
Tabelle 30: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B).....	72
Tabelle 31: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab	75
Tabelle 32: Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	79
Tabelle 33: Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	120
Tabelle 34: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	121
Tabelle 35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient.....	122
Tabelle 36: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Fumarsäureester, Woche 24 (Fragestellung A).....	134
Tabelle 37: Alle SUE (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Fumarsäureester, Woche 24 (Fragestellung A).....	135
Tabelle 38: Alle UE, welche zum Therapieabbruch führten (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Fumarsäureester, Woche 24 (Fragestellung A).....	136
Tabelle 39: Alle SUEs (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 28 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1)	141
Tabelle 40: Alle UEs, welche zum Therapieabbruch führten (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 28 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1).....	142
Tabelle 41: Alle SUEs (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 28 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 2)	143

Tabelle 42: Alle UEs, welche zum Therapieabbruch führten (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 28 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 2).....	144
Tabelle 43: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1).....	145
Tabelle 44: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1).....	146
Tabelle 45: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (Morbidität [NAPSI], dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1).....	147
Tabelle 46: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (Morbidität [NAPSI], Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1).....	148
Tabelle 47: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1).....	149

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung des Designs der Studie VOYAGE 1.....	45
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Designs der Studie VOYAGE 2.....	46
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Remission (PASI 100) aus der Studie POLARIS	132
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 90 aus der Studie POLARIS ...	132
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 75 aus der Studie POLARIS ...	133
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt DLQI (0 oder 1) aus der Studie POLARIS	133
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Remission (PASI 100) aus der Studie VOYAGE 1 bis Woche 24.....	137
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Remission (PASI 100) aus der Studie VOYAGE 2 bis Woche 24.....	137
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 90 aus der Studie VOYAGE 1 bis Woche 24.....	138
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 90 aus der Studie VOYAGE 2 bis Woche 24	138
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 75 aus der Studie VOYAGE 1 bis Woche 24	139
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 75 aus der Studie VOYAGE 2 bis Woche 24	139
Abbildung 13: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Inverse-Varianz-Methode) für den Endpunkt patientenbasierte Symptomatik (PSSD Symptom Score 0), Sensitivitätsanalyse .	140
Abbildung 14: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Inverse-Varianz-Methode) für den Endpunkt patientenbasierte Symptomatik (PSSD Symptom Score 0), Sensitivitätsanalyse .	140
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Remission (PASI 100) aus der Studie VOYAGE 1 bis Woche 48.....	150
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 90 aus der Studie VOYAGE 1 bis Woche 48	150
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 75 aus der Studie VOYAGE 1 bis Woche 48	151

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
DDD	Defined daily Doses
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IGA	Investigator's Global Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
hf-PGA	Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet
LOCF	Last Observation carried forward
MCS	Mental Component Summary
MI	multiple Imputation
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NB-UVB	Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm)
NRI	Non-responder Imputation
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PCS	Physical Component Summary
PsoBest	Deutsches Psoriasis-Register zur Therapie mit Biologika und Systemtherapeutika
PSSD	Psoriasis Symptom and Sign Diary
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A-Licht
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
sPGA	Static Physician's Global Assessment

Abkürzung	Bedeutung
ss-IGA	Scalp-specific Investigator's Global Assessment
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Guselkumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.11.2017 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der

Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Guselkumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.11.2017 übermittelt.

Fragestellung

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Guselkumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
A	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Fototherapie (Balneofototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab ^c
B	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^c

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: Die Population beinhaltet alle Patientinnen und Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets, außer die in Fragestellung B genannten Patientinnen und Patienten.
c: Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen. Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformation entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden. Voraussetzung ist, dass für die behandelten Patientinnen und Patienten eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm);
PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt
- Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen

Für beide Fragestellungen folgt der pU der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Aus den vom G-BA genannten Optionen wählt er für Fragestellung A Fumarsäureester und für Fragestellung B Adalimumab aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse für Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab für die Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, wird dem pU folgend die RCT POLARIS eingeschlossen.

Studiendesign

Bei der POLARIS-Studie handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, offene Studie zum Vergleich von Guselkumab mit Fumarsäureester. In die Studie wurden Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen, die bisher keine systemische Therapie bekommen haben. Der Schweregrad der Psoriasis war in der Studie definiert über einen Psoriasis Area Severity Index (PASI) > 10 oder eine betroffene Körperoberfläche (BSA) von > 10 % und einen Dermatology Life Quality Index (DLQI) von > 10.

Die Studie POLARIS unterteilt sich in 2 Phasen. In der 1. Studienphase (Hauptstudie) wurden 119 Patientinnen und Patienten auf die beiden Studienarme im Verhältnis 1:1 randomisiert, 60 davon auf den Guselkumab- und 59 auf den Fumarsäureester-Arm. In der Hauptstudie sollte die Behandlung mit Guselkumab oder Fumarsäureester über 24 Wochen erfolgen. An der 2. Studienphase konnten ausschließlich Patientinnen und Patienten teilnehmen, die ihre Behandlung während der Hauptstudie nicht abgebrochen haben und keine verbotenen Medikationen erhielten. Die Ergebnisse zu dieser Studienphase liegen laut pU nicht vor. Nachfolgend wird diese 2. Studienphase nicht weiter betrachtet.

Sowohl die Gabe von Guselkumab als auch die Gabe von Fumarsäureester erfolgte ohne relevante Abweichungen von den Fachinformationen.

Primärer Endpunkt der Studie war der PASI 90, patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen. Die eingeschlossenen Endpunkte wurden in der 1. Studienphase maximal bis zu 24 Wochen (beziehungsweise 32, sofern Patientinnen und Patienten nicht an der 2. Studienphase teilgenommen haben) erfasst.

Verzerrungspotenzial und zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie POLARIS als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtmortalität für alle Endpunkte als hoch eingestuft.

Wegen des hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene und aufgrund des gleichzeitigen Vorliegens nur 1 Studie, lassen sich für alle Endpunkte mit Ausnahme der Gesamtmortalität zunächst maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ableiten. Da die Effekte bei den Endpunkten Remission (PASI 100), Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs) und Hitzegefühl aber sehr groß sind, werden im Folgenden für diese Endpunkte Hinweise abgeleitet.

Mortalität

Gesamtmortalität

Bis zur Woche 24 trat in der Studie POLARIS kein Todesfall auf. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Remission (PASI 100)

Für den Endpunkt Remission, erhoben mit dem PASI 100, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Für diesen Endpunkt liegt zwar ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Unter Berücksichtigung der Größe des beobachteten Effekts wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass der Effekt, auch in seinem Ausmaß, allein auf eine systematische Verzerrung zurückzuführen ist. Insgesamt ergibt sich deshalb ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester für den Endpunkt Remission (PASI 100).

Patientenberichtete Symptomatik (Psoriasis Symptom and Sign Diary [PSSD])

Für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (PSSD) legt der pU keine Daten vor. Auch in den Studienunterlagen fehlen unerklärt die Ergebnisse zu diesem Endpunkt. Es ergibt sich für die patientenberichtete Symptomatik (PSSD) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Scalp-specific Investigator's Global Assessment [ss-IGA 0])

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) legt der pU keine Daten vor. Auch in den Studienunterlagen fehlen unerklärt die Ergebnisse zu diesem Endpunkt. Es ergibt sich für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI (0 oder 1)

Für den DLQI (0 oder 1) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Es ergibt sich unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Short Form-36 Health Survey (SF-36)

Für den SF-36 werden der körperliche Summenwert (Physical Component Summary [PCS]) und der psychische Summenwert (Mental Component Summary [MCS]) einzeln betrachtet. Berücksichtigt wird jeweils die Mittelwertdifferenz der Änderung von Studienbeginn bis Behandlungswoche 24.

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigt sich für den MCS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit für den MCS nicht belegt.

Für den PCS hingegen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Das Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für den PCS ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Auch für diesen Endpunkt liegt zwar ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Unter Berücksichtigung der Größe des beobachteten Effekts wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass der Effekt, auch in seinem Ausmaß, allein auf eine systematische Verzerrung zurückzuführen ist. Insgesamt ergibt sich deshalb für Abbruch wegen UEs ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Spezifische UEs

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für Infektionen und parasitäre Erkrankungen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Es ergibt sich unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Hitzegefühl

Für den Endpunkt Hitzegefühl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Auch für diesen Endpunkt liegt zwar ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Unter Berücksichtigung der Größe des beobachteten Effekts wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass der Effekt, auch in seinem Ausmaß, allein auf eine systematische Verzerrung zurückzuführen ist. Insgesamt ergibt sich deshalb für den Endpunkt Hitzegefühl ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Ergebnisse für Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab für die Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen, werden dem pU folgend die RCTs VOYAGE 1 und VOYAGE 2 eingeschlossen.

Studiendesign

Bei den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studien zum Vergleich von Guselkumab mit Adalimumab und Placebo.

In die Studie VOYAGE 1 wurden insgesamt 837 und in die Studie VOYAGE 2 992 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 2:1:2 (VOYAGE 1) beziehungsweise 2:1:1 (VOYAGE 2) den Studienarmen Guselkumab (VOYAGE 1: N = 329; VOYAGE 2: N = 496), Placebo (VOYAGE 1: N = 174; VOYAGE 2: N = 248) und Adalimumab (VOYAGE 1: N = 334; VOYAGE 2: N = 248) randomisiert zugeteilt. Eine Stratifizierung erfolgte in beiden Studien nach Studienzentren.

In die Studien wurden Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen, für die eine systemische Therapie oder Fototherapie infrage kommt und die entweder systemtherapienaiv waren oder bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt wurden. Die Einschlusskriterien waren in beiden Studien nicht auf Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung B beschränkt, nämlich diejenigen, bei denen eine systemische Therapie (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und Psoralen und Ultraviolett A-Licht [PUVA]) unzureichend angesprochen hat oder unverträglich beziehungsweise kontraindiziert ist. Der pU legt deshalb die Ergebnisse einer Teilpopulation vor (siehe unten). Der Schweregrad der Erkrankung wurde in beiden Studien anhand folgender Kriterien definiert: BSA ≥ 10 , PASI ≥ 12 und Static Physician's Global Assessment (sPGA) ≥ 3 . Der pU schränkt seine Teilpopulation für die Nutzenbewertung weiter ein, indem er Patientinnen und Patienten mit einem DLQI ≤ 10 ausschließt (siehe unten).

Das Design der beiden Studien umfasste eine 4-wöchige Screeningphase, der sich eine 24 (VOYAGE 2) beziehungsweise 48 Wochen (VOYAGE 1) dauernde, verblindete Behandlungsphase anschloss, und eine offene Verlängerungsphase.

Die Behandlung mit Guselkumab und Adalimumab erfolgte in beiden Studien im Wesentlichen entsprechend der jeweiligen Fachinformation.

Die primären Endpunkte beider Studien waren PASI 90 und ein Investigator's-Global-Assessment (IGA)-Wert von 0 oder 1. Relevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen. Für die Nutzenbewertung werden die metaanalytischen Auswertungen zu Woche 24 (beziehungsweise für Nebenwirkungen zu Woche 28) herangezogen.

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

Für die Beantwortung der Fragestellung B sind entsprechend der Festlegung des G-BA lediglich Teilpopulationen der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 relevant, nämlich diejenigen Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit systemischen Wirkstoffen unzureichend oder kontraindiziert ist, oder die diese nicht vertragen. Aus den Beschriftungen zu den für das Dossier vom pU angefertigten Zusatzanalysen wird deutlich, dass der pU für die Bildung der Teilpopulation aus den Studien diejenigen Patientinnen und Patienten ausschließt, die noch keine systemische Therapie erhalten haben („exclude treatment naïv“). Aus den Angaben in den Zusatzanalysen geht nicht hervor, ob sich die vom pU gebildete Teilpopulation aus allen vorbehandelten Patientinnen und Patienten zusammensetzt, die bereits eine systemische Therapie erhalten hatten und, gemäß Definition der Teilpopulation durch den G-BA, gleichzeitig die Vortherapie aus den oben genannten Gründen abgebrochen haben. Es ist ebenfalls möglich, dass sich die vom pU gebildete Teilpopulation aus allen systemisch therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten zusammensetzt, unabhängig vom Grund für den Abbruch der Vortherapie. Letztere wäre nicht sachgerecht, da in die Studien laut Studienunterlagen auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die aus

anderen Gründen die vorherige systemische Therapie abgebrochen haben als unzureichendes Ansprechen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit. Sollten in der Teilpopulation des pU Patientinnen und Patienten enthalten sein, die aus anderen Gründen die Behandlung wechselten, liegt deren Anteil möglicherweise bei über 20 %. Die genaue Zusammensetzung der vom pU gebildeten Teilpopulation kann anhand der vom pU im Dossier dargestellten Patientencharakteristika nicht nachvollzogen werden, unter anderem auch deshalb nicht, weil der pU gleichzeitig diejenigen Patientinnen und Patienten ausgeschlossen hat, die zu Studienbeginn einen $DLQI \leq 10$ hatten (siehe unten). Es bleibt daher insgesamt unklar, ob der pU sein Vorhaben, ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber systemischen Therapien einzuschließen, umgesetzt hat.

Wie oben beschrieben grenzt der pU seine Population weiter ein, indem er Patientinnen und Patienten mit einem $DLQI \leq 10$ von der Studienpopulation beider Studien ausschließt. Für die Definition des Schweregrads von Psoriasis gibt es keine einheitlichen Kriterien. Sowohl die in den VOYAGE-Studien a priori festgelegten Kriterien als auch die Kriterien des pU für die Nutzenbewertung (unter Berücksichtigung des DLQI) stellen eine hinreichende Abbildung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis dar. Zudem liefert der pU keine Begründung, warum er die Patientinnen und Patienten mit einem $DLQI \leq 10$ von der Studienpopulation ausschließt. Es ist daher insgesamt unklar, warum der pU seine Teilpopulation post hoc unnötigerweise einschränkt. Die vom pU über den DLQI ausgeschlossenen Patientinnen und Patienten machen ca. 30 % der Gesamtpopulation der Studien aus, wobei unklar ist, wie hoch der Anteil bezogen auf die interessierende Teilpopulation ist.

Die für die Bewertung der Fragestellung B herangezogene Teilpopulation entspricht für die Studie VOYAGE 1 beziehungsweise für die Studie VOYAGE 2 etwa 45,6 % beziehungsweise 54,2 % der zum Guselkumab-Arm und 50,0 % beziehungsweise 53,2 % der zum Adalimumab-Arm randomisierten Patientinnen und Patienten. Sie umfasst $n = 150$ (VOYAGE 1) beziehungsweise $n = 269$ (VOYAGE 2) Patientinnen und Patienten im Guselkumab-Arm und $n = 167$ (VOYAGE 1) beziehungsweise $n = 132$ (VOYAGE 2) Patientinnen und Patienten im Adalimumab-Arm.

Beide Unklarheiten bei der Bildung der Teilpopulation durch den pU werden bei der Ableitung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe unten).

Verzerrungspotenzial und zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) und Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet [hf-PGA]) liegen keine Daten vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte nicht bewertet. Für alle anderen Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse bis auf die

patientenberichtete Symptomatik (PSSD) und die Erscheinungsfreiheit der Nägel (Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI] 0) als niedrig bewertet.

Aufgrund der oben beschriebenen Unklarheiten bei der Bildung der Teilpopulation durch den pU werden aus der Metaanalyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 für alle dargestellten Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet. Für die Endpunkte PSSD und Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI 0) liegt zusätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen oder unbekanntem Anteils an ersetzten Werten beziehungsweise potenziell informativer Zensierung vor. Diese Problematik wird bei den Auswertungen über den Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis durch eigene Sensitivitätsanalysen adressiert. Bei einem robusten Ergebnis wird für dieses Ergebnis trotz des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet. Sonst wird maximal ein Anhaltspunkt abgeleitet.

Mortalität

Gesamtmortalität

Bis zur Behandlungswoche 24 traten in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 keine Todesfälle auf. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Remission (PASI 100)

Bei dem Endpunkt Remission, ermittelt über PASI 100, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien sowohl beim Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 24 eine Remission erreichen, als auch bei der Auswertung der Zeit bis zur Remission jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Guselkumab.

Angesichts der reduzierten Aussagesicherheit der Ergebnisse ergibt sich für die Remission (PASI 100) für beide Auswertungen jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab.

Patientenberichtete Symptomatik (PSSD)

Für den PSSD wird jeweils der Symptom Score 0 und der Sign Score 0 einzeln betrachtet. Berücksichtigt werden sowohl die Anteile der Patientinnen und Patienten mit Symptom beziehungsweise Sign Score von 0 zu Woche 24 als auch die Zeit bis zum Erreichen eines Symptoms beziehungsweise Sign Scores von 0. Dabei ergeben sich für den Symptom Score 0 und den Sign Score 0 für beide Auswertungen in der Metaanalyse statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

Die Ergebnisse aus den Auswertungen über die Anteile der Patientinnen und Patienten mit Symptom Score 0 beziehungsweise Sign Score 0 sind jedoch aufgrund des hohen Anteils an

ersetzten Werten potenziell hoch verzerrt. Aus diesem Grund werden für die Responderanalysen zu Woche 24 zusätzlich Ergebnisse eigener Sensitivitätsanalysen betrachtet. Das Ergebnis dieser Analysen zeigt trotz reduzierter Effektgröße sowohl für den Symptom- als auch für den Sign Score 0 weiterhin einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Guselkumab. Das Ergebnis ist somit robust.

Angesichts der reduzierten Aussagesicherheit der Ergebnisse ergibt sich für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PSSD Symptom Score 0 sowie PSSD Sign Score 0 ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab.

Für Ergebnisse aus der Auswertung über die Zeit bis zum Erreichen des PSSD Symptom Score 0 sowie PSSD Sign Score 0 ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab.

Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) legt der pU keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Es ergibt sich für die Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0) legt der pU keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor. Es ergibt sich für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)

Der Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Nägel wurde im Studienverlauf ausschließlich bei Patientinnen und Patienten erhoben, die Nagelpsoriasis zu Studienbeginn hatten. Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0) zeigt sich für diese Patientengruppe in der Metaanalyse der Studien sowohl für die Auswertung Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem NAPSI 0 als auch für die Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI 0 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Folglich ergibt sich für NAPSI 0 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI (0 oder 1)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI ergibt sich in der Metaanalyse der Studien sowohl für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem

DLQI von 0 oder 1 als auch für die Zeit bis zum Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab.

Angesichts der reduzierten Aussagesicherheit der Ergebnisse ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI (0 oder 1) für beide Auswertungen jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab.

SF-36

Für den SF-36 werden der PCS und der MCS einzeln betrachtet. Berücksichtigt wird dabei jeweils die Mittelwertdifferenz der Änderung von Studienbeginn bis Woche 24 der Studie VOYAGE 2. In der Studie VOYAGE 1 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität über den SF-36 nicht erhoben. Zwar zeigt sich sowohl für die Mittelwertdifferenz des PCS als auch des MCS ein statistisch signifikanter Unterschied. Das Konfidenzintervall für die SMD liegt jedoch jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für den SF-36 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich in der Metaanalyse der Studien jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Folglich ergibt sich für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Spezifische UEs

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Eine abschließende Auswahl weiterer spezifischer UEs ist auf Basis der im Dossier zur Verfügung gestellten Daten nicht möglich. Es kann lediglich ausgeschlossen werden, dass potenzielle spezifische UEs schwerwiegend sind oder zum Abbruch der Behandlung führen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Fragestellung wie folgt bewertet:

Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte unterschiedlicher Ergebnissicherheit (Hinweis beziehungsweise Anhaltspunkt) für Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Das Ausmaß der Effekte reicht von beträchtlich bis erheblich beziehungsweise ist nicht quantifizierbar.

Bei der Gesamtabwägung ist jedoch zu berücksichtigen, dass der pU mit dem Dossier keine Ergebnisse (auch nicht im Modul 5) für die Bewertung der patientenberichteten Symptomatik (PSSD) und der Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) vorlegt, obwohl es in der Studie geplant war diese zu erheben und auszuwerten.

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester.

Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen

In der abschließenden Betrachtung der Daten für Erwachsene, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen, ergeben sich ausschließlich positive Effekte für Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Hinweis. Das Ausmaß ist jeweils beträchtlich beziehungsweise nicht quantifizierbar.

Für die Bewertung der Morbiditätsendpunkte Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut sowie der Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße liegen keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor. Ebenfalls liegen keine vollständigen Daten für die Auswahl weiterer spezifischer UEs vor. Es kann jedoch ausgeschlossen werden, dass potenzielle spezifische UEs schwerwiegend sind oder zum Therapieabbruch führen.

In der vorliegenden Datensituation wird jedoch aufgrund der deutlichen positiven Effekte von Guselkumab – insbesondere der Größe des Effekts bei der Remission (PASI 100) – nicht davon ausgegangen, dass sich die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bei Vorliegen der fehlenden Informationen zu den Endpunkten Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut beziehungsweise der Hände und Füße und der weiteren spezifischen UEs, ändern würde.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Guselkumab.

Tabelle 3: Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Fototherapie (Balneofototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab ^c	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
B	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^c	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 b: Die Population beinhaltet alle Patientinnen und Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets, außer die in Fragestellung B genannten Patientinnen und Patienten.
 c: Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformation entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden. Voraussetzung ist, dass für die behandelten Patientinnen und Patienten eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm);
 PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Es ergeben sich 2 Fragestellungen, für die der G-BA die in der Tabelle 4 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt hat.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Guselkumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
A	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Fototherapie (Balneofototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab ^c
B	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^c

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: Die Population beinhaltet alle Patientinnen und Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets, außer die in Fragestellung B genannten Patientinnen und Patienten.
c: Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen. Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformation entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden. Voraussetzung ist, dass für die behandelten Patientinnen und Patienten eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm);
PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt
- Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen

Für beide Fragestellungen folgt der pU der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Aus den vom G-BA genannten Optionen wählt er für Fragestellung A Fumarsäureester und für Fragestellung B Adalimumab aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Guselkumab (Stand zum 19.09.2017)
- bibliografische Recherche zu Guselkumab (letzte Suche am 21.09.2017)
- Suche in Studienregistern zu Guselkumab (letzte Suche am 19.09.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Guselkumab (letzte Suche am 04.12.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Fumarsäureester (Fragestellung A)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
CNTO1959PSO3008 (POLARIS ^b)	nein	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Fumarsäureester (Fragestellung A)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
POLARIS	RCT, offen	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Plaque-Psoriasis (PASI > 10 oder BSA > 10 und DLQI > 10) für mindestens 6 Monate vor Studienbeginn ohne vorherige systemische Therapie	Guselkumab (N = 60) Fumarsäureester (N = 59)	Screening: etwa 3 Wochen Part I (Hauptstudie): Behandlung: 24 Wochen Part II (Verlängerungsstudie) ^b : Behandlung: bis Woche 56 ^c Nachbeobachtung: bis Woche 64 ^d	27 Zentren in Deutschland 12/2016–laufend	primär: PASI 90 sekundär: Gesamt mortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Mit dem 1. Amendment zum Protokoll (25.04.2017) wurde die Studie in 2 Teile geteilt. An der 2. Studienphase (Part II) der Studie konnten ausschließlich Patientinnen und Patienten teilnehmen, die ihre Behandlung während der Hauptstudie (Part I) nicht abgebrochen haben und keine verbotenen Medikationen erhielten. Die Ergebnisse zu dieser Studienphase liegen laut pU nicht vor. In den nachfolgenden Tabellen wird diese Studienphase nicht dargestellt.</p> <p>c: Zwischen der Woche 24 und 32 erfolgte die Behandlung mit der ursprünglich zugewiesenen Medikation. Nach der Woche 32 haben Patientinnen und Patienten, bei denen PASI 75 erreicht wurde, die zugewiesene Therapie fortgesetzt. Die Patientinnen und Patienten im Fumarsäureester-Arm, bei denen PASI 75 nicht erreicht wurde, konnten nach Woche 32 zur Behandlung mit Guselkumab wechseln; die Patientinnen und Patienten im Guselkumab-Arm konnten dagegen ihre Behandlung mit Guselkumab fortsetzen.</p> <p>d: Patientinnen und Patienten, die ausschließlich am 1. Teil der Studie teilgenommen haben, wurden maximal bis Woche 32 nachbeobachtet.</p> <p>BSA: Körperoberfläche; DLQI: Dermatology Life Quality Index; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Fumarsäureester (Fragestellung A)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitbehandlung
POLARIS	Guselkumab 100 mg s.c. in Woche 0, 4, 12 und 20	Fumarsäureester oral nach Titrationsschema: Woche 0: 1-mal 30 mg tgl. Woche 1: 2-mal 30 mg tgl. Woche 2: 3-mal 30 mg tgl. Woche 2 ^a –3: 1-mal 120 mg tgl. Woche 4: 2-mal 120 mg tgl. Woche 5: 3-mal 120 mg tgl. Woche 6: 4-mal 120 mg tgl. Woche 7: 5-mal 120 mg tgl. Woche 8: 6-mal 120 mg tgl. ^b	<p><u>Erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Shampoos mit Teer oder Salicylsäure^c ▪ topische Feuchtigkeitscreme^c ▪ NSAID und Paracetamol ≤ 2 Wochen in klinischer Akutphase ▪ Kortikosteroide wegen anderer Erkrankungen außer Psoriasis für ≤ 2 Wochen ▪ inhalative, otogene, okulare, nasale oder andere über die Schleimhaut verabreichte Kortikosteroide <p><u>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Therapien, die Psoriasis beeinflussen können (wie z. B. Kortikosteroide, Teer, Anthralin, Calcipotriol, topische Vitamin-D-Derivate, Retinoide, Tazaroten, Methoxsalen, Pimecrolimus, Tacrolimus, traditionelle taiwanesishe, koreanische oder chinesische Mittel) ▪ Fototherapie bis Woche 24 ▪ systemische Therapie gegen Psoriasis ▪ systemische pflanzliche Mittel oder traditionelle taiwanesishe, koreanische oder chinesische Mittel ▪ andere biologische oder systemische Wirkstoffe, die Psoriasis beeinflussen können ▪ Sulfasalazin, Gold i.m. ▪ keine Lebendimpfstoffe während der Studie oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Dosis der Studienmedikation ▪ keine BCG-Impfung während der Studie oder innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Dosis der Studienmedikation
		<p>Unterbrechung, Verlangsamung oder Abbruch der Auftitrierung, wenn einer der folgenden Gründe eintritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erreichen der maximalen Dosierung von 3-mal 2 Tabletten tgl. ▪ Erreichen von PASI 90^d ▪ Auftreten von Nebenwirkungen (z. B. gastrointestinale Beschwerden, Rötung); nach Nachlassen der Nebenwirkungen mögliche Erhöhung der Dosierung gemäß dem Titrationsschema 	
<p>a: Die Einnahme beginnt am letzten Tag von Woche 2 direkt nach Einnahme von insgesamt 40 Tabletten zu je 30 mg. b: maximale Dosierung c: nicht erlaubt am Tag der Studiervisite d: Nach dem Erreichen des PASI-90-Ansprechens lag es im Ermessen des Prüfarztes, die Dosis gemäß der erforderlichen Erhaltungsdosis zu reduzieren. Es wurde empfohlen, vor der Dosisreduktion die Nachhaltigkeit des PASI-90-Ansprechens zu verifizieren, es sei denn eine Reduzierung war wegen Unverträglichkeit erforderlich. Die Dosis konnte erhalten oder weiter erhöht werden, um ein höhere Wirksamkeit zu erzielen, solange das Nutzen-Risiko-Verhältnis als positiv erachtet wurde. Ließ die Wirksamkeit nach der Reduzierung der Dosis nach, konnte die Dosis wieder erhöht werden. BCG: Bacille Calmette-Guérin-Impfung; i.m.: intramuskulär; NSAID: nicht steroidale entzündungshemmende Medikamente; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; tgl. täglich; vs.: versus</p>			

Studiendesign

Bei der POLARIS-Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene Studie zum Vergleich von Guselkumab mit Fumarsäureester. Die Studie wird derzeit in 27 Studienzentren in Deutschland durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis eingeschlossen, die bisher keine systemische Therapie erhalten hatten. Die Patientinnen und Patienten sollten entweder durch vorhergehende Behandlungen mit topischen Therapien unzureichend therapiert worden sein beziehungsweise diese nicht vertragen haben oder aufgrund der Schwere der Erkrankung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses für die alleinige topische Therapie nicht (mehr) geeignet sein. Der Schweregrad der Psoriasis war in der Studie definiert über einen Psoriasis Area Severity Index (PASI) > 10 oder eine betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area [BSA]) von $> 10\%$ und einen Dermatology Life Quality Index (DLQI) von > 10 . Für die vorliegende Nutzenbewertung wird diese Schweregraddefinition als eine hinreichende Abbildung der mittelschweren bis schweren Psoriasis gewertet (siehe Abschnitt 2.6.2.4.1). Insgesamt entspricht die in der Studie POLARIS untersuchte Population dem Anwendungsgebiet von Guselkumab in der vorliegenden Fragestellung.

Die Studie POLARIS unterteilt sich in 2 Phasen. In der 1. Studienphase (Hauptstudie) wurden 119 Patientinnen und Patienten auf die beiden Studienarme im Verhältnis 1:1 randomisiert, 60 davon auf den Guselkumab- und 59 auf den Fumarsäureester-Arm. In der Hauptstudie sollte die Behandlung mit Guselkumab oder Fumarsäureester über 24 Wochen erfolgen. An der 2. Studienphase konnten ausschließlich Patientinnen und Patienten teilnehmen, die ihre Behandlung während der Hauptstudie nicht abgebrochen haben und keine verbotenen Medikationen erhielten. Die Ergebnisse zu dieser Studienphase liegen laut pU nicht vor. Nachfolgend wird diese 2. Studienphase daher nicht weiter betrachtet.

Die Patientinnen und Patienten im Guselkumab-Arm erhielten subkutan 100 mg Guselkumab zu den Wochen 0, 4, 12 und 20. Dies entspricht den Anforderungen der Fachinformation [3]. Gemäß der Fachinformation von Guselkumab sollte bei Patientinnen und Patienten, die nach 16 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Dies war im Studienprotokoll jedoch nicht explizit vorgesehen und wird vom pU im Dossier nicht adressiert. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass der fehlende Hinweis zum möglichen Therapieabbruch keinen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse hat.

Die Patientinnen und Patienten im Fumarsäureester-Arm erhielten nach festgelegtem Titrationsschema (siehe Tabelle 7) täglich oral Fumarsäureester, beginnend mit einer niedrigen Dosis und einer Steigerung der Dosis bis zum Erreichen des Therapieziels. Das Titrationsschema entspricht den Anforderungen der Fachinformation [4]. Das Therapieziel war dabei definiert als eine Verbesserung des PASI um 90 % (PASI 90). Wurde das Therapieziel erreicht, lag es im Ermessen des Prüfarztes, die Dosis zu reduzieren, zu erhalten

oder weiter zu steigern, wenn der Vorteil für die Patientinnen und Patienten größer sein sollte als das Risiko unerwünschter Ereignisse. Nach einer Dosisreduktion die Wirksamkeit der Therapie ab, konnte die Dosis wieder gesteigert werden.

Primärer Endpunkt der Studie war der PASI 90, relevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen. Die eingeschlossenen Endpunkte wurden in der 1. Studienphase bis zu 24 Wochen (beziehungsweise 32, sofern Patientinnen und Patienten nicht an der 2. Studienphase teilgenommen haben) erfasst.

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Auswertungen einer geplanten Interimsanalyse zu Woche 24.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Fumarsäureester (Fragestellung A)

Studie Charakteristika Kategorie	Guselkumab	Fumarsäureester
POLARIS	N ^a = 60	N ^a = 59
Alter [Jahre], MW (SD)	39,0 (14,0)	45,8 (13,7)
Geschlecht [w / m], %	33,3 / 66,7	28,8 / 71,2
Ethnie, n (%)		
weiß	57 (95,0)	57 (96,6)
asiatisch	2 (3,3)	0 (0)
andere ^b	1 (1,7)	2 (3,4)
Kopfhaut betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Gesicht und Hals betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Fingernägel betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Genitalbereich betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Krankheitsdauer [Jahre] ^c , MW (SD)	14,8 (11,7)	17,2 (13,9)
PASI, MW (SD)	16,7 (6,4)	18,3 (7,4)
PASI ≥ 20, n (%)	15 (25,0)	17 (28,8)
DLQI, MW (SD)	17,3 (4,4)	18,9 (5,1)
IGA ^d , n (%)		
0 oder 1 (keine oder minimal)	0 (0)	1 (1,7)
2 (leicht)	6 (10,0)	7 (11,9)
3 (mittelschwer)	44 (73,3)	42 (71,2)
4 (schwer)	10 (16,7)	9 (15,3)
Erkrankung an Psoriasis-Arthritis, n (%)	k. A.	k. A.
vorherige topische Medikation ^e , n (%)	57 (95,0)	57 (96,6)
Therapieabbruch, n (%)	4 (6,7)	23 (39,0)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten b: eigene Berechnung, beinhaltet schwarz, multiple ethnische Herkunft und andere c: Zeit seit Erstdiagnose der Psoriasis bis Randomisierung d: IGA erfasst die Einschätzung der Schwere der Anzeichen Rötung, Dicke und Abschuppung durch den Arzt. e: ausgenommen Shampoos und topische Feuchtigkeitspflege DLQI: Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen der Studie POLARIS sind hinreichend vergleichbar. Über 95 % der der Patientinnen und Patienten war weiß und im Mittel 39 (Guselkumab-Arm) und 46 Jahre (Fumarsäureester-Arm) alt. Es wurden überwiegend Männer eingeschlossen. Der PASI-Wert lag im Mittel bei 17 bis 18, wobei ca. ein Viertel der Patientinnen und Patienten einen PASI-Wert von ≥ 20 aufwies.

Im Verlauf der Studie brachen ca. 40 % der Patientinnen und Patienten im Fumarsäureester-Arm die Behandlung ab. Der Hauptgrund für einen Therapieabbruch war das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Im Vergleich dazu brachen im Guselkumab-Arm insgesamt lediglich etwa 7 % der Patientinnen und Patienten die Behandlung ab.

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Fumarsäureester (Fragestellung A)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
POLARIS	ja	ja	nein	nein	nein ^a	ja	niedrig

a: Unerklärt werden in den Studienunterlagen für die Endpunkte ss-IGA 0 und PSSD keine Ergebnisse dargestellt.
 PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die eingeschlossene Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben. Die fehlenden Ergebnisse zu den Endpunkten Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Scalp-specific Investigator's Global Assessment [ss-IGA 0]) und Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD) werden bei der Gesamtabwägung der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.3.3.2).

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Remission (PASI 100)
 - patientenberichtete Symptomatik (PSSD)
 - Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - DLQI (0 oder 1)
 - Short Form-36 Health Survey (SF-36)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC])
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Für die Nutzenbewertung werden Auswertungen zu Woche 24 herangezogen. Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) einerseits die Endpunkte patientenberichtete Symptomatik (PSSD) und Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) nicht einschließt und andererseits weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Der pU legt für die von ihm herangezogenen Endpunkte verschiedene Auswertungen vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Endpunkte Remission (PASI 100), DLQI (0 oder 1) sowie SUEs Auswertungen über die Zeit bis zum 1. Ereignis herangezogen. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den SF-36 werden Auswertungen zur mittleren Änderung mit mittels multipler Imputation (MI) ersetzter Werte herangezogen. Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Abbruch wegen UEs und spezifische UEs werden Auswertungen über den Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis herangezogen (siehe auch Abschnitt 2.6.2.4.3).

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Fumarsäureester (Fragestellung A)

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität	Remission (PASI 100) ^a	Patientenberichtete Symptomatik (PSSD)	Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	Hitzegefühl (PT)
POLARIS (24 Wochen)	ja	ja	nein ^b	nein ^b	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a: Verbesserung des Wertes um 100 % gegenüber Studienbeginn b: Der pU schließt den Endpunkt in seine Bewertung nicht ein und legt keine Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Symptom Inventory; PT: bevorzugter Begriff; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>											

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Fumarsäureester (Fragestellung A)

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität	Remission (PASI 100) ^a	Patientenberichtete Symptomatik (PSSD)	Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	Hitzegefühl (PT)
POLARIS (24 Wochen)	N	N	H ^b	– ^c	– ^c	H ^{b, d}	H ^{d, e}	H ^b	H ^d	H ^{f, d}	H ^{f, d}	H ^{f, d}

a: Verbesserung des Wertes um 100 % gegenüber Studienbeginn
b: potenziell informative Zensurierung
c: Der pU schließt den Endpunkt in seine Bewertung nicht ein und legt keine Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).
d: subjektiver Endpunkt bei offenem Studiendesign
e: hoher Anteil bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die mittels multipler Imputation ersetzt werden (Guselkumab-Arm jeweils 7 % bei PCS und MCS versus Fumarsäureester-Arm 42 % bei PCS und 41 % bei MCS)
f: hoher Anteil an unvollständig beobachteten Patientinnen und Patienten (mindestens 7 % Guselkumab vs. 29 % Fumarsäureester)

DLQI: Dermatology Life Quality Index; H: hoch; N: niedrig; PASI: Psoriasis Symptom Inventory;
PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse;
ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;
UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller eingeschlossenen Endpunkte bis auf die Gesamtmortalität wird als hoch eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für alle von ihm eingeschlossenen Endpunkte [Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über DLQI (0 oder 1) und SF-36 sowie Endpunkte zu Nebenwirkungen] als niedrig einstuft.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über SF-36 ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die mittels der MI ersetzt wurden (jeweils 7 % bei dem körperlichen Summenwert [Physical Component

Summary, PCS] und dem psychischen Summenwert [Mental Component Summary, MCS] im Guselkumab-Arm versus 42 % bei PCS und 41 % bei MCS im Fumarsäureester-Arm).

Die Endpunkte Remission (PASI 100), gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über DLQI (0 oder 1) und SUEs zeigen ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund potenziell informativer Zensierung.

Der Grund für das hohe Verzerrungspotenzial für die spezifischen UEs (Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Hitzegefühl) ist der hohe Anteil an unvollständig beobachteten Patientinnen und Patienten (mindestens 7 % im Guselkumab-Arm versus 29 % im Fumarsäureester-Arm).

Für DLQI (0 oder 1), SF-36, Abbruch wegen UEs, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Hitzegefühl ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial zusätzlich durch die fehlende Verblindung bei diesen subjektiv erhobenen Endpunkten. Der pU beschreibt zwar in Modul 4 A, dass die Endpunkterheber in der Studie verblindet waren, laut Studienunterlagen war jedoch eine Verblindung nur für PASI vorgesehen. Eine Verblindung gegenüber DLQI und SF-36, die von Patientinnen und Patienten beantwortet werden, ist wegen des offenen Studiendesigns ohnehin nicht möglich.

Zu den Endpunkten patientenberichtete Symptomatik (PSSD) und Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) liegen keine Daten vor. Eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials entfällt daher.

Eine ausführliche Erläuterung zum Verzerrungspotenzial ist dem Abschnitt 2.6.2.4.3 zu entnehmen.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zu beziehungsweise bis zu Behandlungswoche 24 zum Vergleich von Guselkumab mit Fumarsäureester bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zusammen.

Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Endpunkte PASI 90 und PASI 75 werden in der Tabelle ergänzend dargestellt, für die Ableitung des Zusatznutzens wird primär der PASI 100 herangezogen (siehe auch Abschnitt 2.6.2.4.3). Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind, sofern verfügbar, im Anhang A.1 dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT: Guselkumab vs. Fumarsäureester, Woche 24 (Fragestellung A)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Fumarsäureester		Guselkumab vs. Fumarsäureester HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
POLARIS					
Morbidity					
PASI					
Remission (PASI 100)	60	173,0 [170,0; n. b.] 20,1 (33,5) ^b	59	n. e. 2,9 (4,9) ^b	10,50 [2,48; 44,56]; 0,001
PASI 90	60	112,0 [84,0; 113,0] 52,6 (87,6) ^b	59	n. e. 13,1 (22,2) ^b	7,47 [3,87; 14,41]; < 0,001
PASI 75	60	61,0 [57,0; 82,0] 57,9 (96,6) ^b	59	140,0 [112,0; n. b.] 27,3 (46,3) ^b	4,51 [2,80; 7,25]; < 0,001
patientenberichtete Symptomatik (PSSD)				keine Daten	
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)				keine Daten	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)	60	133,0 [112,0; 168,0] 40,1 (66,9) ^b	59	173,0 [169,0; n. b.] 16,7 (28,2) ^b	3,29 [1,75; 6,16]; < 0,001
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	60	28,0 [14,0; 56,0] 44 (73,3)	58	14,0 [9,0; 20,0] 57 (98,3)	–
SUEs	60	n. e. 3 (5,0)	58	n. e. 2 (3,4)	1,23 [0,21; 7,35]; 0,823
<p>a: Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell b: Es liegen keine Angaben zur Anzahl oder zum Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis Woche 24 vor, die in die Ereigniszeitanalyse eingegangen sind. Daher wird eine Schätzung der Anzahlen und Anteile der Patientinnen und Patienten mit Ereignis zu Woche 24 ergänzend dargestellt; die Ersetzung fehlender Werte erfolgte dabei mittels multipler Imputation unter nicht verifizierbarer MAR-Annahme. DLQI: Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MAR: Missing at random; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT: Guselkumab vs. Fumarsäureester, Woche 24 (Fragestellung A)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Fumarsäureester		Guselkumab vs. Fumarsäureester RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
POLARIS					
Mortalität					
Gesamtmortalität	60	0 (0)	59	0 (0)	–
Nebenwirkungen					
Abbruch wegen UEs	60	0 (0)	58	16 (27,6)	0,03 [0,00; 0,48] ^b ; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	60	30 (50,0)	58	25 (43,1)	1,16 [0,79; 1,71]; 0,467
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	60	13 (21,7)	58	47 (81,0)	0,27 [0,16; 0,44]; < 0,001 ^c
Hitzegefühl	60	0 (0)	58	18 (31,0)	0,03 [0,00; 0,42]; < 0,001 ^d
a: 2-seitiges asymptomisches 95 %-KI, p-Wert ermittelt anhand des Chi-Quadrat-Tests nach Wald b: Effektschätzung und KI berechnet per Stetigkeitskorrektur um 0,5 c: eigene Berechnung RR, KI (asymptomisch) und p-Wert (unbedingter, exakter Test: CSZ-Methode nach [5]) d: eigene Berechnung RR, KI (asymptomisch) per Stetigkeitskorrektur um 0,5 und p-Wert (unbedingter, exakter Test: CSZ-Methode nach [5]) KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens) 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 14: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Fumarsäureester, Woche 24 (Fragestellung A)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Skala	Guselkumab		Fumarsäureester			Guselkumab vs. Fumarsäureester	
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
POLARIS							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36							
PCS ^c	60	49,1 (7,2)	57,1 (5,3)	59	48,9 (7,4)	52,2 (6,7)	4,80 [2,09; 7,52]; < 0,001 SMD: 0,63 [0,26; 1,00] ^d
körperliche Funktions- fähigkeit					keine Daten ^e		
körperliche Rollenfunktion					keine Daten ^e		
körperliche Schmerzen					keine Daten ^e		
allgemeine Gesundheits- wahrnehmung					keine Daten ^e		
MCS ^c	60	44,8 (10,2)	50,8 (9,7)	59	40,1 (12,1)	48,6 (8,6)	-0,15 [-3,50; 3,21]; 0,931
Vitalität					keine Daten ^e		
soziale Funktions- fähigkeit					keine Daten ^e		
emotionale Rollenfunktion					keine Daten ^e		
psychisches Wohlbefinden					keine Daten ^e		
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: Effekt, KI und p-Wert: Kovarianzanalyse (ANCOVA) der Änderungen von Studienbeginn zu Studienende mit multipler Imputation zur Ersetzung fehlender Werte. ANCOVA Modell schloss dabei die Baselinewerte als Kovariablen ein. c: höhere Werte bedeuten eine Verbesserung. d: eigene Berechnung von standardisierter Mittelwertdifferenz und KI e: Der pU legt keine Auswertungen vor. KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus							

Für die Bewertung liegt nur 1 Studie vor. Zudem wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer der Gesamtmortalität als hoch bewertet (siehe Abschnitt 2.3.2.2). Aufgrund dessen lassen sich außer für die Gesamtmortalität maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ableiten. Da jedoch für die Endpunkte Remission (PASI 100), Abbruch wegen UEs und Hitzegefühl aufgrund der Größe der jeweils beobachteten Effekte nicht davon ausgegangen wird, dass diese, auch in ihrem Ausmaß allein auf eine systematische Verzerrung zurückzuführen sind, werden im Folgenden für diese Endpunkte Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet.

Mortalität

Gesamtmortalität

Bis zur Woche 24 trat in der Studie POLARIS kein Todesfall auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU beschreibt ebenfalls, dass in der Studie POLARIS keine Todesfälle aufgetreten sind.

Morbidität

Remission (PASI 100)

Für den Endpunkt Remission, erhoben mit dem PASI 100, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Für diesen Endpunkt liegt zwar ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Unter Berücksichtigung der Größe des beobachteten Effekts wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass der Effekt, auch in seinem Ausmaß, allein auf eine systematische Verzerrung zurückzuführen ist. Insgesamt ergibt sich deshalb ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester für den Endpunkt Remission (PASI 100).

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der für den Endpunkt Remission (PASI 100) einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester ableitet.

Patientenberichtete Symptomatik (PSSD)

Für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (PSSD) legt der pU keine Daten vor. Es ergibt sich für die patientenberichtete Symptomatik (PSSD) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) legt der pU keine Daten vor. Es ergibt sich für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI (0 oder 1)

Für den DLQI (0 oder 1) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Es ergibt sich unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt DLQI (0 oder 1) einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester ableitet.

SF-36

Für den SF-36 werden der körperliche Summenwert (PCS) und der psychische Summenwert (MCS) einzeln betrachtet. Berücksichtigt wird jeweils die Mittelwertdifferenz der Änderung von Studienbeginn bis Behandlungswoche 24.

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigt sich für den MCS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit für den MCS nicht belegt.

Für den PCS hingegen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Das Konfidenzintervall für die selbst berechnete standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für den PCS ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse der beiden Summenwerte des SF-36 (MCS und PCS) zwar vorlegt, sie jedoch nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester berücksichtigt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der für den Endpunkt SUEs kein Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Auch für diesen Endpunkt liegt zwar ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Unter Berücksichtigung der Größe des beobachteten Effekts wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass der Effekt, auch in seinem Ausmaß, allein auf eine systematische Verzerrung zurückzuführen ist. Insgesamt ergibt sich deshalb für Abbruch wegen UEs ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der für den Endpunkt Abbruch wegen UEs einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester ableitet.

Spezifische UEs

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für Infektionen und parasitäre Erkrankungen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Ergebnis für diesen Endpunkt zwar vorlegt, es jedoch nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester berücksichtigt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der diesen Endpunkt nicht in seine Bewertung einschließt.

Hitzegefühl

Für den Endpunkt Hitzegefühl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab. Auch für diesen Endpunkt liegt zwar ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Unter Berücksichtigung der Größe des beobachteten Effekts wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass der Effekt, auch in seinem Ausmaß, allein auf eine systematische Verzerrung zurückzuführen ist. Insgesamt ergibt sich deshalb für den Endpunkt Hitzegefühl ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der diesen Endpunkt nicht in seine Bewertung einschließt.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung werden folgende Subgruppen herangezogen:

- Alter (< 45 Jahre / $\geq 45 - < 65$ Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Krankheitsschwere (PASI < 20 / PASI ≥ 20)

Alle genannten Subgruppenmerkmale und Trennwerte waren präspezifiziert. Der pU legt Subgruppenanalysen für die relevanten Endpunkte PASI 100, gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über DLQI (0 oder 1) und SF-36 sowie SUEs und Abbruch wegen UEs vor. Für die weiteren Endpunkte liegen keine Ergebnisse zu Subgruppenanalysen vor.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die vorliegende Fragestellung wurde gemäß der oben beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation identifiziert. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und zu den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwerwiegend / nicht schwer oder schwerwiegend / schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Remission (PASI 100)

Bei der Psoriasis handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die für Patientinnen und Patienten aufgrund der Lokalisation der Läsionen und der Ausprägung der Symptomatik sehr belastend und schwerwiegend sein kann. Die Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei der Remission (PASI 100) handelt (schwer- oder nicht schwerwiegend), hängt daher von der Ausgangssituation der Patientinnen und Patienten ab, insbesondere der Schwere und des Grads der Beeinträchtigung durch ihre Symptome, die mit PASI gemessen werden (Rötung, Dicke und Schuppung der psoriatischen Plaques).

Für die Einschätzung der Schwere der Symptome wird auf die Daten zu Studienbeginn zurückgegriffen. So hatten ca. 75 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten einen PASI < 20. Der mediane PASI-Wert lag bei ca. 15 (Guselkumab) und 17 (Adalimumab). Die PASI-Werte liegen damit eher in einem nicht schwerwiegenden Bereich [7,8]. Auf Basis dieser Informationen wird der Endpunkt Remission (PASI 100) für die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Diese Einordnung weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt PASI der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zuordnet.

Bestimmung der Endpunktkategorie für spezifische UEs

Die spezifischen UEs Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Hitzegefühl werden der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da diese fast ausschließlich nicht als SUEs aufgetreten sind.

Der pU berücksichtigt diese Endpunkte bei der Ableitung zum Zusatznutzen nicht und nimmt daher keine Einordnung zu einer Endpunktkategorie vor.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Fumarsäureester (Fragestellung A)

Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab vs. Fumarsäureester Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. MW zu Woche 24 Effekt [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Remission (PASI 100)	Median: 173,0 Tage vs. n. e. HR: 10,50 [2,48; 44,56]; p = 0,001 HR: 0,10 [0,02; 0,40] ^c Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^d	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
patientenberichtete Symptomatik (PSSD)	keine Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)	keine Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
DLQI (0 oder 1)	Median: 133,0 vs. 173,0 Tage HR: 3,29 [1,75; 6,16]; p < 0,001 HR: 0,30 [0,16; 0,57] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
SF-36		
PCS	MW: 57,1 vs. 52,2 MD: 4,80 [2,09; 7,52]; p < 0,001 SMD: 0,63 [0,26; 1,00] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
MCS	MW: 50,8 vs. 48,6 MD: –0,15 [–3,50; 3,21]; p = 0,931	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,23 [0,21; 7,35]; p = 0,823	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0 % vs. 27,6 % RR: 0,03 [0,00; 0,48]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^d	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Fumarsäureester (Fragestellung A) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab vs. Fumarsäureester Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. MW zu Woche 24 Effekt [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	50,0 % vs. 43,1 % RR: 1,16 [0,79; 1,71]; p = 0,467	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21,7 % vs. 81,0 % RR: 0,27 [0,16; 0,44]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hitzegefühl	0 % vs. 31,0 % RR: 0,03 [0,00; 0,42]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^d	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d: Der beobachtete Effekt ist so groß, dass er nicht allein durch die Einwirkung von Störgrößen zu erklären ist. e: Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Summary; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SMD: Standardisierte Mittel- wertdifferenz; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester (Fragestellung A)

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▫ Remission (PASI 100): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ DLQI (0 oder 1): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ SF-36 (PCS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Hitzegefühl: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	
Morbidität: <ul style="list-style-type: none"> ▪ PSSD: der pU legt keine Daten vor ▪ Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut: der pU legt keine Daten vor 	
DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Summary; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SF-36: Short Form-36 Health Survey; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte unterschiedlicher Ergebnissicherheit (Hinweis beziehungsweise Anhaltspunkt) für Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Das Ausmaß der Effekte reicht von beträchtlich bis erheblich beziehungsweise ist nicht quantifizierbar.

Bei der Gesamtabwägung ist jedoch zu berücksichtigen, dass der pU mit dem Dossier keine Ergebnisse (auch nicht im Modul 5) für die Bewertung der patientenberichteten Symptomatik (PSSD) und der Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) vorlegt, obwohl diese in der Studie erhoben wurden und geplant war sie auszuwerten.

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der ebenfalls einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Janssen-Cilag. A study to compare the efficacy of guselkumab to fumaric acid esters for the treatment of participants with moderate to severe plaque psoriasis (POLARIS): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.09.2017 [Zugriff: 18.12.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951533>.

Janssen-Cilag. 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 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 18.12.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002135-15.

Janssen-Cilag. 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): study CNTO1959PSO3008; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2017.

Janssen-Cilag. 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): study CNTO1959PSO3008; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

Janssen-Cilag. 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): study CNTO1959PSO3008; topline results report [unveröffentlicht]. 2017.

Janssen-Cilag. 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): study CNTO1959PSO3008; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

2.4 Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Guselkumab (Stand zum 19.09.2017)
- bibliografische Recherche zu Guselkumab (letzte Suche am 21.09.2017)
- Suche in Studienregistern zu Guselkumab (letzte Suche am 19.09.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Guselkumab (letzte Suche am 04.12.2017)

Durch die Überprüfung wurde neben den vom pU berücksichtigten Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 auch eine weitere potenziell relevante Studie identifiziert. Es handelt sich dabei um die Phase-2-Studie X-PLORE zum Vergleich von Guselkumab mit Adalimumab [9], die der pU aufgrund des nicht fachinformationsgemäßen Einsatzes von Guselkumab von der Bewertung ausgeschlossen hat.

Der Ausschluss der Studie durch den pU ist nicht ausreichend begründet (siehe Abschnitt 2.6.2.3.2), hat jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenz. Dies ist darin begründet, dass in der Studie X-PLORE in den für die vorliegende Fragestellung potenziell relevanten Studienarmen (maximal 26 Patientinnen und Patienten im Guselkumab-Arm und 30 Patientinnen und Patienten im Adalimumab-Arm) insgesamt weniger als 10 % der Patientinnen und Patienten untersucht wurden als in der metaanalytisch zusammengefassten Patientenpopulation aus den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 17: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab
 (Fragestellung B)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1 ^b)	ja	ja	nein
CNTO1959PSO3002 (VOYAGE 2 ^b)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 18 und Tabelle 19 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
VOYAGE 1	RCT, doppelblind	therapienaive oder vorbehandelte ^b Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Plaque-Psoriasis (IGA ≥ 3, PASI ≥ 12 und BSA ≥ 10) für mindestens 6 Monate vor Studienbeginn	Guselkumab (N = 329) Placebo ^c (N = 174) Adalimumab (N = 334) davon relevante Teilpopulation: Guselkumab (n = 150) Adalimumab (n = 167)	Screening: etwa 4 Wochen Behandlung: ▪ verblindete Behandlungsphase: bis Woche 48 ▪ offene Verlängerungsphase ^d : bis Woche 160 Beobachtung: bis Woche 160	101 Zentren in Australien, Deutschland, Kanada, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Ungarn, USA 12/2014–04/2016	primär: PASI 90, IGA-Wert von 0 oder 1 sekundär: Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
VOYAGE 2	RCT, doppelblind	therapienaive oder vorbehandelte ^b Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Plaque-Psoriasis (IGA ≥ 3, PASI ≥ 12 und BSA ≥ 10) für mindestens 6 Monate vor Studienbeginn	Guselkumab (N = 496) Placebo ^c (N = 248) Adalimumab (N = 248) davon relevante Teilpopulation: Guselkumab (n = 269) Adalimumab (n = 132)	Screening: etwa 4 Wochen Behandlung: ▪ verblindete Behandlungsphase: bis Woche 24 ▪ randomisierter Behandlungsabbruch und Wiederaufnahme der Behandlung ^e : Woche 28 bis Woche 76 ▪ offene Verlängerungsphase ^d : bis Woche 160 Beobachtung: bis Woche 160	115 Zentren in Australien, Deutschland, Kanada, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Tschechische Republik, USA 11/2014–05/2016	primär: PASI 90, IGA-Wert von 0 oder 1 sekundär: Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B)
(Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: systemische Therapie oder Fototherapie

c: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.

d: In der offenen Verlängerungsphase wurden Patientinnen und Patienten aller Studienarme mit Guselkumab behandelt. Diese Studienphase ist aufgrund des fehlenden Vergleichs für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht dargestellt.

e: Ab der Woche 28 wurden Patientinnen und Patienten aller Studienarme, bei denen PASI 90 nicht erreicht wurde, mit Guselkumab (weiter)behandelt. Patientinnen und Patienten im Guselkumab-Arm, bei denen PASI 90 erreicht wurde, wurden in der Woche 28 auf die Fortsetzung der Behandlung mit Guselkumab oder Behandlungsabbruch mit Wiederaufnahme der Behandlung mit Guselkumab (beim 50%igen Verlust der erreichten PASI-Verbesserung) rerandomisiert. Die Patientinnen und Patienten des Adalimumab- und Placeboarms mit PASI-90-Ansprechen haben die Behandlung abgebrochen und erhielten beim 50%igen Verlust der erreichten PASI-Verbesserung anschließend Guselkumab. Diese Studienphase ist aufgrund des fehlenden Vergleichs für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht dargestellt.

BSA: Körperoberfläche; IGA: Investigator's Global Assessment; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 19: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B)

Studie	Intervention	Vergleich
VOYAGE 1	Guselkumab 100 mg s.c. in Woche 0, 4 und 12, danach alle 8 Wochen bis Woche 44 + Placebo für Guselkumab in Woche 16 + Placebo für Adalimumab 2-mal 0,8 ml s.c. in Woche 0, gefolgt von 1-mal 0,8 ml in Woche 1, 3, und 5, danach alle 2 Wochen bis Woche 47	Adalimumab 2-mal 40 mg je 0,8 ml s.c. zu Woche 0 und 1-mal 40 mg in Woche 1, 3, und 5, danach alle 2 Wochen bis Woche 47 + Placebo für Guselkumab in Woche 0, 4, 12, 16 und 20, danach alle 8 Wochen bis Woche 44
VOYAGE 2	Guselkumab 100 mg s.c. in Woche 0, 4, 12 und 20 + Placebo für Guselkumab in Woche 16 + Placebo für Adalimumab 2-mal 0,8 ml s.c. in Woche 0, gefolgt von 1-mal 0,8 ml in Woche 1, 3, und 5, danach alle 2 Wochen bis Woche 23	Adalimumab 2-mal 40 mg je 0,8 ml s.c. zu Woche 0 und 1-mal 40 mg in Woche 1, 3, und 5, danach alle 2 Wochen bis Woche 23 + Placebo für Guselkumab in Woche 0, 4, 12, 16 und 20
<p>Vor- und Begleitbehandlung (VOYAGE 1, VOYAGE 2):</p> <p><u>Vorbehandlung:</u></p> <p><u>Erlaubte Vorbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fototherapie ▪ systemische Therapie der Psoriasis <p><u>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adalimumab ▪ biologische TNF-α-Therapie innerhalb von 3 Monaten oder 5 Halbwertszeiten vor der 1. Gabe der Studienmedikation ▪ Wirkstoffe direkt gegen IL-12, IL-17 oder IL-23 innerhalb von 6 Monaten vor der 1. Gabe der Studienmedikation <p><u>Begleitbehandlung:</u></p> <p><u>Erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Shampoos mit Teer oder Salicylsäure^a ▪ topische Feuchtigkeitscreme^a ▪ NSAID in stabiler Dosierung ▪ Chloroquin ▪ Kortikosteroide wegen anderer Erkrankungen außer Psoriasis für ≤ 2 Wochen ▪ inhalative, otogene, okulare, nasale oder andere über die Schleimhaut verabreichte Kortikosteroide 		

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B) (Fortsetzung)

<p>Vor- und Begleitbehandlung (VOYAGE 1, VOYAGE 2):</p> <p><u>Begleitbehandlung:</u></p> <p><u>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ topische Therapien, die Psoriasis beeinflussen können (wie z. B. Kortikosteroide, Teer, Anthralin, Calcipotriol, Tazaroten, Methoxsalen, Pimecrolimus, Tacrolimus, traditionelle taiwanesischen, koreanischen oder chinesische Mittel)▪ Fototherapie▪ systemische Therapie gegen Psoriasis▪ systemische pflanzliche Mittel oder traditionelle taiwanesischen, koreanischen oder chinesischen Mittel▪ andere biologische oder systemische Wirkstoffe, die Psoriasis beeinflussen können▪ Sulfasalazin, Gold i.m.▪ Antimalaria Wirkstoffe erst nach Woche 48▪ keine Lebendimpfstoffe während der Studie oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Dosis der Studienmedikation▪ keine BCG-Impfung während der Studie oder innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Dosis der Studienmedikation <p>a: nicht erlaubt am Tag der Studienvs.ite</p> <p>BCG: Bacille Calmette-Guérin-Impfung; IL: Interleukin; i.m.: intramuskulär; NSAID: nicht steroidale entzündungshemmende Medikamente; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor; vs.: versus</p>
--

Beschreibung des Studiendesigns

Bei den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien, die weltweit in 101 beziehungsweise 115 Studienzentren durchgeführt wurden. In den Studien wurde Guselkumab im Vergleich zu Placebo und Adalimumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht.

In die Studie VOYAGE 1 wurden insgesamt 837 und in die Studie VOYAGE 2 992 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 2:1:2 (VOYAGE 1) beziehungsweise 2:1:1 (VOYAGE 2) auf die Studienarme Guselkumab (VOYAGE 1: N = 329; VOYAGE 2: N = 496), Placebo (VOYAGE 1: N = 174; VOYAGE 2: N = 248) und Adalimumab (VOYAGE 1: N = 334; VOYAGE 2: N = 248) randomisiert zugeteilt. Eine Stratifizierung erfolgte in beiden Studien nach den Studienzentren.

In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine systemische Therapie oder Fototherapie infrage kommt und die entweder systemtherapienaiv waren oder bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt wurden. Die Einschlusskriterien waren in beiden Studien nicht auf Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung B beschränkt, nämlich diejenigen, bei denen eine systemische Therapie (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und Psoralen und Ultraviolett A-Licht [PUVA]) unzureichend angesprochen hat oder unverträglich beziehungsweise kontraindiziert ist. Der pU legt deshalb die Ergebnisse einer Teilpopulation vor (siehe unten).

Der Schweregrad der Erkrankung wurde in beiden Studien anhand folgender Kriterien definiert: $BSA \geq 10$, $PASI \geq 12$ und Static Physician's Global Assessment (sPGA) ≥ 3 . Der pU schränkt seine Population für die Nutzenbewertung weiter ein, indem er Patientinnen und Patienten mit einem $DLQI \leq 10$ ausschließt (siehe unten).

Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen schematisch das Studiendesign der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2.

VOYAGE 1

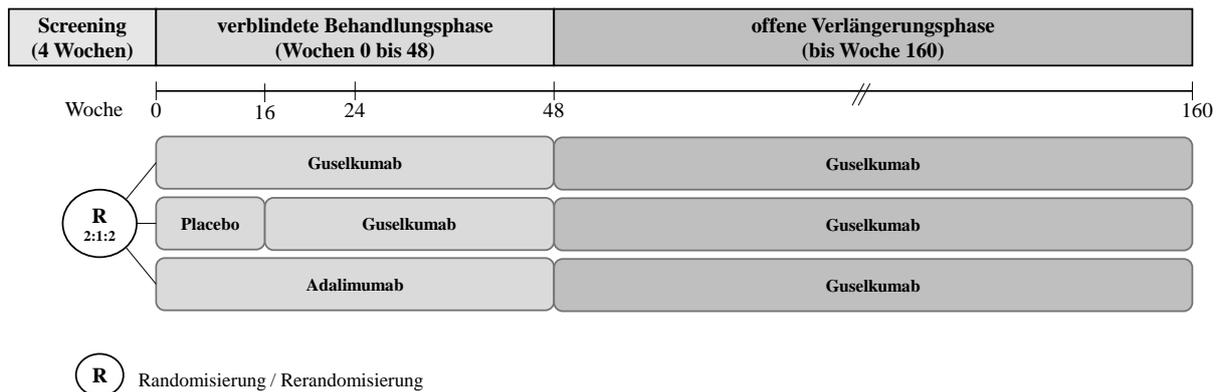
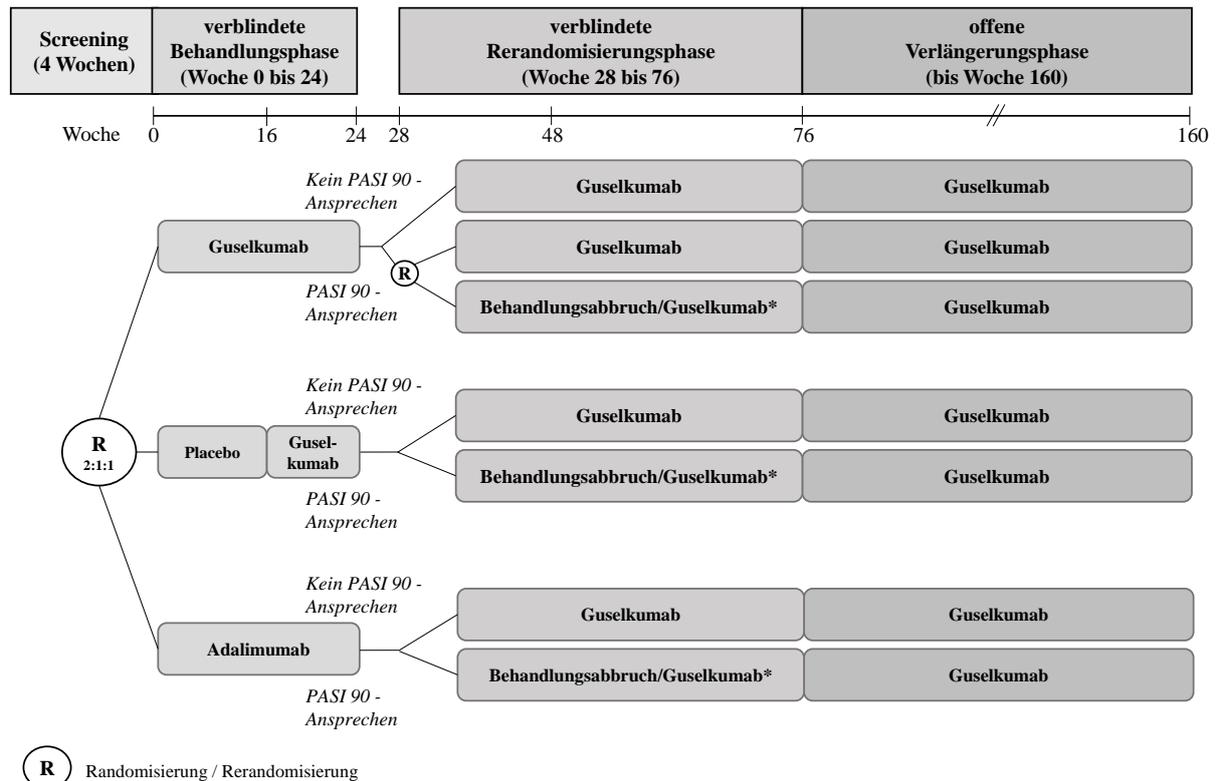


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Designs der Studie VOYAGE 1

VOYAGE 2



(R) Randomisierung / Rerandomisierung

* Randomisierter Behandlungsabbruch und (Wieder) Aufnahme der Behandlung mit Guselkumab (beim 50%igen Verlust der erreichten PASI-Verbesserung)

Abbildung 2: Schematische Darstellung des Designs der Studie VOYAGE 2

Das Design der beiden Studien umfasste eine 4-wöchige Screeningphase, der sich eine 24 (VOYAGE 2) beziehungsweise 48 Wochen (VOYAGE 1) dauernde, verblindete Behandlungsphase anschloss, und eine offene Verlängerungsphase.

Bis Studienwoche 28 verliefen die Studien identisch. Bei der Studie VOYAGE 2 erfolgte zu Woche 28 basierend auf dem patientenindividuellen PASI-90-Ansprechen eine Rerandomisierungsphase (Woche 28 bis Woche 76). Patientinnen und Patienten aller Behandlungsgruppen, die zu Woche 28 PASI 90 nicht erreicht hatten, erhielten ab diesem Zeitpunkt Guselkumab. Patientinnen und Patienten aus dem Guselkumab-Arm, bei denen PASI 90 erreicht wurde, wurden im Verhältnis 1:1 auf die Fortsetzung der Behandlung mit Guselkumab oder Behandlungsabbruch mit Wiederaufnahme der Behandlung mit Guselkumab (beim 50%igen Verlust der erreichten PASI-Verbesserung) rerandomisiert. Patientinnen und Patienten mit PASI-90-Ansprechen aus dem Placebo- und Adalimumab-Arm haben die Behandlung abgebrochen und erhielten beim 50%igen Verlust der erreichten PASI-Verbesserung anschließend Guselkumab.

Sowohl in der VOYAGE 1- als auch in der VOYAGE 2-Studie erfolgte im Anschluss an die Behandlungs- beziehungsweise Rerandomisierungsphase eine offene Verlängerungsphase bis

Woche 160. In dieser wurden Patientinnen und Patienten aller Studienarme mit Guselkumab behandelt.

Sowohl die Rerandomisierungsphase als auch die offene Verlängerungsphase sind aufgrund des fehlenden Vergleichs zu Adalimumab nicht für die Bewertung relevant und werden im Folgenden nicht weiter betrachtet. Ebenfalls wird der Placeboarm für die Bewertung nicht herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studien sowohl im Guselkumab- als auch im Adalimumab-Arm gemäß dem in Tabelle 19 beschriebenen Schema und im Wesentlichen entsprechend der jeweiligen Fachinformation [3,10]. Gemäß der Fachinformation von Guselkumab und Adalimumab sollte bei Patientinnen und Patienten, die nach 16 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. In den Studienunterlagen wird diesbezüglich angegeben, dass ein Therapieabbruch aufgrund von nicht vorhandenem Ansprechen bis Woche 28 in Erwägung gezogen werden sollte. Außerdem kann gemäß der Fachinformation von Adalimumab bei Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen nach 16 Wochen die Dosierungshäufigkeit auf 40 mg/Woche erhöht werden; diese Dosisanpassung war in den Studien nicht vorgesehen. Beide Punkte werden vom pU im Dossier nicht adressiert. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass diese Abweichungen keinen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse haben.

Die primären Endpunkte beider Studien waren PASI 90 und ein IGA-Wert von 0 oder 1. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen.

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

Für die Beantwortung der Fragestellung B sind lediglich Teilpopulationen der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 relevant, nämlich diejenigen Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit systemischen Wirkstoffen unzureichend oder kontraindiziert ist, oder die diese nicht vertragen. Der pU gibt in Modul 4 A an, die oben beschriebene Patientenpopulation in seine Bewertung eingeschlossen zu haben.

Aus den Beschriftungen zu den für das Dossier vom pU angefertigten Zusatzanalysen wird deutlich, dass der pU für die Bildung der Teilpopulation aus den Studien diejenigen Patientinnen und Patienten ausschließt, die noch keine systemische Therapie erhalten haben („exclude treatment naïv“). Aus den Angaben in den Zusatzanalysen geht nicht hervor, ob sich die vom pU gebildete Teilpopulation aus allen vorbehandelten Patientinnen und Patienten zusammensetzt, die bereits eine systemische Therapie erhalten hatten und, gemäß Definition der Teilpopulation durch den G-BA, gleichzeitig die Vortherapie aus den oben genannten Gründen abgebrochen haben. Es ist ebenfalls möglich, dass sich die vom pU gebildete Teilpopulation aus allen systemisch therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten

zusammensetzt, unabhängig vom Grund für den Abbruch der Vortherapie. Letztere wäre nicht sachgerecht, da in die Studien laut Studienunterlagen auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die aus anderen Gründen die vorherige systemische Therapie abgebrochen haben als unzureichendes Ansprechen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit. Sollten in der Teilpopulation des pU Patientinnen und Patienten enthalten sein, die aus anderen Gründen die Behandlung wechselten, liegt deren Anteil möglicherweise bei über 20 %. Die genaue Zusammensetzung der vom pU gebildeten Teilpopulation kann anhand der vom pU im Dossier dargestellten Patientencharakteristika nicht nachvollzogen werden, unter anderem auch deshalb nicht, weil der pU gleichzeitig diejenigen Patientinnen und Patienten ausgeschlossen hat, die zu Studienbeginn einen $DLQI \leq 10$ hatten (siehe unten). Es bleibt daher insgesamt unklar, ob der pU sein Vorhaben, ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber systemischen Therapien einzuschließen, umgesetzt hat.

Wie oben beschrieben, grenzt der pU seine Population zudem weiter ein, indem er Patientinnen und Patienten mit einem $DLQI \leq 10$ von der Studienpopulation beider Studien ausschließt. Für die Definition des Schweregrads von Psoriasis gibt es keine einheitlichen Kriterien. Sowohl die in den VOYAGE-Studien a priori festgelegten Kriterien als auch die Kriterien des pU für die Nutzenbewertung (unter Berücksichtigung des DLQI) stellen eine hinreichende Abbildung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis dar. Zudem liefert der pU keine Begründung, warum er die Patientinnen und Patienten mit einem $DLQI \leq 10$ von der Studienpopulation ausschließt. Es ist daher insgesamt unklar, warum der pU seine Teilpopulation post hoc unnötigerweise einschränkt. Die vom pU ausgeschlossenen Patientinnen und Patienten machen ca. 30 % der Gesamtpopulation der Studien aus (siehe auch Abschnitt 2.6.2.4.1), wobei unklar ist, wie hoch der Anteil bezogen auf die interessierende Teilpopulation ist.

Trotz der beschriebenen Unklarheiten wird die vom pU vorgelegte Teilpopulation als eine hinreichende Annäherung an die für Fragestellung B relevante Population herangezogen. Die Unklarheiten werden bei der Ableitung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2.2).

Die für die Bewertung der Fragestellung B herangezogene Teilpopulation entspricht für die Studie VOYAGE 1 beziehungsweise VOYAGE 2 etwa 45,6 % beziehungsweise 54,2 % der zum Guselkumab-Arm und 50,0 % beziehungsweise 53,2 % der zum Adalimumab-Arm randomisierten Patientinnen und Patienten. Sie umfasst $n = 150$ (VOYAGE 1) beziehungsweise $n = 269$ (VOYAGE 2) Patientinnen und Patienten im Guselkumab-Arm und $n = 167$ (VOYAGE 1) beziehungsweise $n = 132$ (VOYAGE 2) Patientinnen und Patienten im Adalimumab-Arm.

Tabelle 20 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B)

Studie	Guselkumab	Adalimumab
Charakteristika		
Kategorie		
VOYAGE 1	N = 150	N = 167
Alter [Jahre], MW (SD)	k. A. ^a	k. A. ^a
Geschlecht [w / m], %	36,7 / 63,3	30,5 / 69,5
Ethnie, n (%)		
weiß	107 (71,3)	127 (76,0)
andere ^b	43 (28,7)	40 (24,0)
Kopfhaut betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Gesicht und Hals betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Hände und Füße betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Fingernägel betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Genitalbereich betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Krankheitsdauer [Jahre], MW (SD)	k. A. ^c	k. A. ^c
PASI, MW (SD)	k. A.	k. A.
PASI ≥ 20, n (%)	76 (50,7)	94 (56,3)
DLQI, MW (SD)	k. A.	k. A.
IGA ^d , n (%)		
0 bis 3 (keine bis mittelschwer)	115 (76,7)	114 (68,3)
4 (schwer)	35 (23,3)	53 (31,7)
Erkrankung an Psoriasis-Arthritis, n (%)	41 (27,3)	36 (21,6)
Vorbehandlung mit, n (%)		
Fototherapie	109 (72,7)	102 (61,1)
nicht biologische systemische Therapie	141 (94,0)	151 (90,4)
Biologika	48 (32,0)	56 (33,5)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^e	k. A. ^e
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^e	k. A. ^e
VOYAGE 2	N = 269	N = 132
Alter [Jahre], MW (SD)	k. A. ^f	k. A. ^f
Geschlecht [w / m], %	29,4 / 70,6	33,3 / 66,7
Ethnie, n (%)		
weiß	217 (80,7)	101 (76,5)
andere ^b	52 (19,3)	31 (23,5)
Kopfhaut betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Gesicht und Hals betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Hände und Füße betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Fingernägel betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Genitalbereich betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Krankheitsdauer [Jahre], MW (SD)	k. A. ^g	k. A. ^g

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Studie	Guselkumab	Adalimumab
Charakteristika		
Kategorie		
VOYAGE 2	N = 269	N = 132
PASI, MW (SD)	k. A.	k. A.
PASI ≥ 20, n (%)	142 (52,8)	69 (52,3)
DLQI, MW (SD)	k. A.	k. A.
IGA ^d , n (%)		
0 bis 3 (keine bis mittelschwer)	206 (76,6)	103 (78,0)
4 (schwer)	63 (23,4)	29 (22,0)
Erkrankung an Psoriasis-Arthritis, n (%)	61 (22,7)	29 (22,0)
Vorbehandlung mit, n (%)		
Fototherapie	192 (71,4)	87 (65,9)
nicht biologische systemische Therapie	250 (92,9)	116 (87,9)
Biologika	74 (27,5)	37 (28,0)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^h	k. A. ^h
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^h	k. A. ^h
<p>a: Der pU legt ausschließlich kategoriale Angaben zum Alter [Jahre] vor. Guselkumab: < 45: 52,7 %; ≥ 45 bis < 65: 41,3 %; ≥ 65: 6,0 %. Adalimumab: < 45: 54,5 %; ≥ 45 bis < 65: 42,5 %; ≥ 65: 3,0 %. Das mittlere Alter in der Gesamtpopulation war 43,9 Jahre für Guselkumab und 42,9 Jahre für Adalimumab.</p> <p>b: beinhaltet schwarz, asiatisch, multiple Herkunft und andere</p> <p>c: Der pU legt ausschließlich kategoriale Angaben zur Krankheitsdauer [Jahre] vor. Guselkumab: < 15: 40,0 %; ≥ 15; 60,0 %. Adalimumab: < 15: 43,1 %; ≥ 15; 56,9 %. Die mittlere Krankheitsdauer in der Gesamtpopulation war 17,9 Jahre für Guselkumab und 17,0 Jahre für Adalimumab.</p> <p>d: IGA erfasst die Einschätzung der Schwere der Anzeichen Rötung, Dicke und Abschuppung durch den Arzt. Zusammenfassung der Kategorien 0 bis 3 durch den pU, Angaben zu Einzelkategorien liegen nicht vor.</p> <p>e: Bis zu Woche 48 haben in der Gesamtpopulation 28 (8,5 %) der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Guselkumab und 52 (15,6 %) der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Adalimumab abgebrochen. Die Studienteilnahme wurde von 23 (7,0 %) der Patientinnen und Patienten im Guselkumab-Arm und 46 (13,8 %) im Adalimumab-Arm abgebrochen.</p> <p>f: Der pU legt ausschließlich kategoriale Angaben zum Alter [Jahre] vor. Guselkumab: < 45: 53,2 %; ≥ 45 bis < 65: 43,1 %; ≥ 65: 3,7 %. Adalimumab: < 45: 62,9 %; ≥ 45 bis < 65: 35,6 %; ≥ 65: 1,5 %. Das mittlere Alter in der Gesamtpopulation war 43,7 Jahre für Guselkumab und 43,2 Jahre für Adalimumab.</p> <p>g: Der pU legt ausschließlich kategoriale Angaben zur Krankheitsdauer [Jahre] vor. Guselkumab: < 15: 37,5 %; ≥ 15; 62,5 %. Adalimumab: < 15: 48,5 %; ≥ 15; 51,5 %. Die mittlere Krankheitsdauer in der Gesamtpopulation war 17,9 Jahre für Guselkumab und 17,6 Jahre für Adalimumab.</p> <p>h: Bis zu Woche 28 haben in der Gesamtpopulation 26 (5,2 %) der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Guselkumab und 20 (8,1 %) der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Adalimumab abgebrochen. Die Angaben zum Abbruch der Studienteilnahme bis Woche 28 lassen sich nicht ermitteln.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten dieser Teilpopulationen sind sowohl zwischen den einzelnen Studienarmen als auch zwischen den Studien weitgehend ausbalanciert.

In beiden Studien war die Mehrheit der Teilnehmenden unter 45 Jahre alt, männlich und weiß. Der PASI-Wert zu Studienbeginn lag mehrheitlich bei 20 und mehr Punkten.

Angaben zum Behandlungs- beziehungsweise Studienabbruch macht der pU für die relevanten Teilpopulationen der Studien nicht. Auf Basis der vorliegenden Informationen für die Gesamtpopulation ist jedoch nicht von einem relevanten Anteil an Therapie- beziehungsweise Studienabbruchern in der Teilpopulation auszugehen.

Tabelle 21 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VOYAGE 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
VOYAGE 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Remission (PASI 100)
 - patientenberichtete Symptomatik (PSSD)
 - Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)
 - Erscheinungsfreiheit von Händen und Füßen (Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet [hf-PGA 0])
 - Erscheinungsfreiheit der Nägel (Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI 0])

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - DLQI (0 oder 1)
 - SF-36
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - Abbruch wegen UEs
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Während für die Studie VOYAGE 1 Ergebnisse zu Woche 24 und Woche 48 vorliegen, sind für die Studie VOYAGE 2 lediglich die Ergebnisse zu Woche 24 relevant. Für die vorliegende Nutzenbewertung wäre grundsätzlich die Betrachtung des längeren Beobachtungszeitraums zu bevorzugen. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 48 der Studie VOYAGE 1 mit denen zu Woche 24 der Studie VOYAGE 2 erscheint jedoch aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungszeit nicht sachgerecht. Für die Nutzenbewertung wurde daher geprüft, ob in der Studie VOYAGE 1 Unterschiede in den Effekten der beiden Auswertungszeitpunkte vorlagen. Da sich für nahezu alle Endpunkte keine bedeutenden Abweichungen zwischen den 24- und 48-Wochen-Auswertungen zeigten, ist eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 24 (beziehungsweise für die Nebenwirkungen zu Woche 28) in der vorliegenden Situation ohne relevanten Informationsverlust möglich (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Die Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 werden ergänzend im Anhang C dargestellt.

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) einerseits die Endpunkte Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut und Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße nicht einschließt und andererseits weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Der pU legt für die von ihm herangezogenen Endpunkte verschiedene Auswertungen vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den PASI 100, den PSSD (Sign Score 0 und Symptom Score 0), den NAPS I 0 und den DLQI (0 oder 1) sowohl Auswertungen über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis zu Woche 24 als auch Auswertungen über die Zeit bis zum 1. Ereignis herangezogen. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über SF-36, werden Auswertungen zur mittleren Änderung aus dem gemischten Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) herangezogen. Für die Endpunkte Gesamtmortalität, SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen werden Auswertungen über den Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis Woche 24 herangezogen (siehe auch Abschnitt 2.6.2.4.3).

Tabelle 22 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 22: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B)

Studie	Endpunkte											
	Gesamtmortalität	Remission (PASI 100) ^{a, b}	Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) ^b	Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) ^b	Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0) ^b	Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0) ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^c	Ggf. weitere spezifische UEs
VOYAGE 1 (24 / 28 ^d Wochen)	ja	ja	ja	nein ^e	ja	nein ^e	ja	nein ^f	ja	ja	ja	nein ^g
VOYAGE 2 (24 / 28 ^d Wochen)	ja	ja	ja	nein ^e	ja	nein ^e	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^g

a: Verbesserung des Wertes um 100 % gegenüber Studienbeginn
b: Für diesen Endpunkt werden Auswertungen über den Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis zu Woche 24 sowie über die Zeit bis zum 1. Ereignis herangezogen.
c: Die Operationalisierung des pU im Modul 4 A des Dossiers ist unklar (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).
d: Die Endpunkte zur Kategorie Nebenwirkungen wurden bis 28 Wochen beobachtet.
e: Der pU schließt den Endpunkt in seine Bewertung nicht ein und legt keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).
f: Endpunkt nicht erhoben
g: Auf Basis der Unterlagen des pU ist keine abschließende Auswahl von spezifischen UEs für die relevante Teilpopulation möglich (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

DLQI: Dermatology Life Quality Index; hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Symptom Inventory; PSSD:Psoriasis Symptom and Sign Diary; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 23 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 23: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B)

Studie Zeitpunkt	Endpunkte												
	Studienebene	Gesamtmortalität	Remission (PASI 100) ^{a, b}	Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) ^b	Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) ^c	Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0) ^{b, c}	Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0) ^c	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^d	Ggf. weitere spezifische UEs
VOYAGE 1 24 / 28 ^e Wochen	N	N	N	H ^f	– ^g	H ^h	– ^g	N	– ⁱ	N	N	N	– ^j
VOYAGE 2 24 / 28 ^e Wochen	N	N	N	H ^f	– ^g	H ^h	– ^g	N	N	N	N	N	– ^j

a: Verbesserung des Wertes um 100 % gegenüber Studienbeginn
b: Für diesen Endpunkt werden Auswertungen über den Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis zu Woche 24 sowie über die Zeit bis zum 1. Ereignis herangezogen und das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils bewertet.
c: Die Auswertung umfasst nur Patientinnen und Patienten mit NAPSI > 0, ss-IGA > 0 bzw. hf-PGA > 0 zu Studienbeginn.
d: Die Operationalisierung des pU im Modul 4 A des Dossiers für die relevante Teilpopulation ist unklar (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).
e: Die Endpunkte zur Kategorie Nebenwirkungen wurden bis 28 Wochen beobachtet.
f: Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis: hoher Anteil (> 15 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (VOYAGE 2: > 10 Prozentpunkte) hinsichtlich ersetzter Werte; Zeit bis zum ersten Ereignis: möglicherweise hoher Anteil potenziell informativer Zensierungen
g: Der pU schließt den Endpunkt in seine Bewertung nicht ein und legt keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).
h: Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis: Anteil ersetzter Werte unbekannt; Zeit bis zum ersten Ereignis: möglicherweise hoher Anteil potenziell informativer Zensierungen
i: Endpunkt nicht erhoben
j: Auf Basis der Unterlagen des pU ist keine abschließende Auswahl von spezifischen UEs für die relevante Teilpopulation möglich (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

DLQI: Dermatology Life Quality Index; H: hoch; hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; N: niedrig; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Symptom Inventory; PSSD:Psoriasis Symptom and Sign Diary; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller Endpunkte wird bis auf die patientenberichtete Symptomatik (PSSD) und die Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0) als niedrig eingestuft. Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte inklusive PSSD und NAPSI 0 als niedrig bewertet.

Für die Auswertungen des PSSD über den Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial wegen des hohen Anteils ersetzter Werte (> 15 %) beziehungsweise wegen des großen Unterschieds an ersetzten Werten zwischen den Behandlungsgruppen (VOYAGE 2: > 10 Prozentpunkte). Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NAPSI 0 sind die Anteile ersetzter Werte unbekannt, weswegen auch hier ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. Für die Auswertungen NAPSI 0 und PSSD über die Zeit bis zum Ereignis liegt ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial vor, das durch einen möglicherweise hohen Anteil potenziell informativer Zensierungen zu begründen ist. Eine ausführliche Kommentierung des Verzerrungspotenzials findet sich in Abschnitt 2.6.2.4.2.

Für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) und Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0) liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Außerdem ist eine Auswahl von weiteren spezifischen UEs auf Basis der vom pU vorgelegten Unterlagen nicht möglich (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Daher wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte nicht bewertet.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist unklar, ob der pU bei der Bildung seiner Teilpopulation ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen hat, bei denen vorherige systemische Therapien, entsprechend der Anforderung des G-BA, unzureichend angesprochen haben oder nicht toleriert wurden oder kontraindiziert sind.

Zudem schließt der pU alle Patientinnen und Patienten mit einem $DLQI \leq 10$ zu Studienbeginn aus (siehe Abschnitte 2.4.1.2 und 2.6.2.4.1). Der Einfluss auf die Größe der relevanten Teilpopulation ist unklar. In der Gesamtpopulation der beiden Studien haben ca. 30 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen $DLQI \leq 10$.

Beide Unklarheiten führen dazu, dass aus der Metaanalyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 für alle dargestellten Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden können.

Für die Endpunkte PSSD und NAPSI 0 liegt zusätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial bei den Auswertungen über den Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis aufgrund des hohen beziehungsweise unbekanntem Anteils an ersetzten Werten vor. Diese Problematik wird in der vorliegenden Nutzenbewertung bei Vorliegen eines statistisch signifikanten Effekts durch eigene Sensitivitätsanalysen adressiert (siehe Abschnitt 2.6.2.2). Ist das Ergebnis nach der Überprüfung durch eigene Sensitivitätsanalysen robust, führt dies nicht zu einer weiteren Abstufung der Aussagesicherheit; bei einem nicht robusten Ergebnis kann für die Endpunkte

PSSD und NAPI 0 maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.4.2.3 Ergebnisse

Die Tabelle 24 bis Tabelle 29 fassen die Ergebnisse zu Behandlungswoche 24 beziehungsweise 28 für UE-Endpunkte zum Vergleich von Guselkumab mit Adalimumab bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Endpunkte PASI 90 und PASI 75 werden ergänzend dargestellt, für die Ableitung des Zusatznutzens wird primär PASI 100 herangezogen (siehe auch Abschnitt 2.6.2.4.3).

Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind, sofern verfügbar, im Anhang B.1 dargestellt. Die Forest Plots zu den eigenen Sensitivitätsanalysen finden sich im Anhang B.2.

Tabelle 24: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
VOYAGE 1	150	0 (0)	166	0 (0)	–
VOYAGE 2	269	0 (0)	132	0 (0)	–
Morbidität					
PASI ^b					
Remission (PASI 100)					
VOYAGE 1	150	60 (40,0) ^c	167	45 (26,9) ^c	1,49 [1,08; 2,05]; 0,013
VOYAGE 2	269	118 (43,9) ^d	132	32 (24,2) ^d	1,73 [1,24; 2,40]; < 0,001
Gesamt					1,60 [1,27; 2,02]; < 0,01 ^e
PASI 90 ^b					
VOYAGE 1	150	114 (76,0) ^c	167	89 (53,3) ^c	1,39 [1,18; 1,64]; < 0,001
VOYAGE 2	269	208 (77,3) ^d	132	76 (57,6) ^d	1,34 [1,14; 1,57]; < 0,001
Gesamt					1,36 [1,22; 1,53]; < 0,01 ^e
PASI 75 ^b					
VOYAGE 1	150	137 (91,3) ^c	167	118 (70,7) ^c	1,26 [1,13; 1,40]; < 0,001
VOYAGE 2	269	247 (91,8) ^d	132	95 (72,0) ^d	1,26 [1,13; 1,41]; < 0,001
Gesamt					1,26 [1,17; 1,36]; < 0,01 ^e
patientenberichtete Symptomatik (PSSD)					
Symptom Score 0 ^b					
VOYAGE 1	150	44 (29,3) ^f	167	26 (15,6) ^f	1,86 [1,20; 2,89]; 0,004
VOYAGE 2	269	74 (27,5) ^g	132	17 (12,9) ^g	1,99 [1,25; 3,17]; 0,002
Gesamt					1,92 [1,40; 2,64]; < 0,01 ^e
Sensitivitätsanalyse ^h					
VOYAGE 1					1,55 [1,02; 2,37]; n. b.
VOYAGE 2					1,72 [1,07; 2,76]; n. b.
Gesamt					1,62 [1,18; 2,22]; 0,003 ⁱ

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
patientenberichtete Symptomatik (PSSD)					
Sign Score 0 ^b					
VOYAGE 1	150	35 (23,3) ^f	167	16 (9,6) ^f	2,30 [1,34; 3,95]; 0,002
VOYAGE 2	269	63 (23,4) ^g	132	13 (9,8) ^g	2,17 [1,29; 3,65]; 0,002
Gesamt					2,23 [1,53; 3,25]; < 0,01 ^e
Sensitivitätsanalyse ^h					
VOYAGE 1					1,95 [1,13; 3,37]; n. b.
VOYAGE 2					1,90 [1,09; 3,29]; n. b.
Gesamt					1,92 [1,30; 2,84]; < 0,001 ⁱ
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)					
VOYAGE 1		keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vorhanden ^j			
VOYAGE 2		keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vorhanden ^j			
Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0)					
VOYAGE 1		keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vorhanden ^j			
VOYAGE 2		keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vorhanden ^j			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1) ^b					
VOYAGE 1	150	82 (54,7) ^k	167	58 (34,7) ^k	1,63 [1,27; 2,09]; < 0,001
VOYAGE 2	269	139 (51,7) ^l	132	43 (32,6) ^l	1,56 [1,19; 2,07]; < 0,001
Gesamt					1,60 [1,33; 1,92]; < 0,01 ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B) (Fortsetzung)

<p>a: RR, 95 %-KI und p-Wert wurden mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, bei der die Stratifizierung bezüglich der Studienzentren berücksichtigt wurde, bestimmt.</p> <p>b: NRI-Analyse</p> <p>c: Für die relevante Teilpopulation liegen keine Angaben zur Anzahl ersetzter Werte vor. Aus Angaben im Studienbericht zur Gesamtpopulation geht hervor, dass zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 4,3 % der Werte und im Adalimumab-Arm 3,9 % der Werte in der entsprechenden Analyse als Nichtansprechen ersetzt wurden.</p> <p>d: Für die relevante Teilpopulation liegen keine Angaben zur Anzahl ersetzter Werte vor. Aus Angaben im Studienbericht zur Gesamtpopulation geht hervor, dass zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 4,8 % der Werte und im Adalimumab-Arm 4,4 % der Werte in der entsprechenden Analyse als Nichtansprechen ersetzt wurden.</p> <p>e: Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode)</p> <p>f: Es liegen keine Angaben zur Anzahl ersetzter Werte vor. Es ist jedoch bekannt, dass zu Woche 24 für 17,3 % und 26,9 % der Patientinnen und Patienten (Guselkumab und Adalimumab) der relevanten Teilpopulation keine Erhebung vorlag.</p> <p>g: Es liegen keine Angaben zur Anzahl ersetzter Werte vor. Es ist jedoch bekannt, dass zu Woche 24 für 14,9 % und 26,5 % der Patientinnen und Patienten (Guselkumab und Adalimumab) der relevanten Teilpopulation keine Erhebung vorlag.</p> <p>h: Aufgrund des hohen Anteils ersetzter Werte wurde eine eigene Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Fehlende Werte wurden gemäß der in der Kontrollgruppe beobachteten Ansprechrate ersetzt. Für die Anteile fehlender Werte wurden die Angaben zu den Rückläufen verwendet. Es wurde eine Varianzkorrektur gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach (Ansatz W3 in [11]) vorgenommen.</p> <p>i: eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode)</p> <p>j: Für die relevante Teilpopulation legt der pU keine Auswertungen vor.</p> <p>k: Es liegen keine Angaben zur Anzahl ersetzter Werte vor. Es ist jedoch bekannt, dass zu Woche 24 für 4,7 % und 6,0 % der Patientinnen und Patienten (Guselkumab und Adalimumab) der relevanten Teilpopulation keine Erhebung vorlag.</p> <p>l: Es liegen keine Angaben zur Anzahl ersetzter Werte vor. Es ist jedoch bekannt, dass zu Woche 24 für 3,3 % und 7,6 % der Patientinnen und Patienten (Guselkumab und Adalimumab) der relevanten Teilpopulation keine Erhebung vorlag.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; NRI: Non-responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; pU: pharmazeutischer Hersteller; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment; vs.: versus</p>
--

Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidity					
PASI					
Remission (PASI 100)					
VOYAGE 1	150	n. e. [4,63; n. b.] k. A.	167	n. e. k. A.	1,67 [1,16; 2,41]; 0,006
VOYAGE 2	269	n. e. [4,67; n. b.] k. A.	132	n. e. k. A.	1,84 [1,27; 2,68]; 0,001
Gesamt					1,75 [1,35; 2,27]; < 0,01 ^b
PASI 90					
VOYAGE 1	150	2,79 [2,79; 3,22] k. A.	167	3,68 [2,83; 3,75] k. A.	1,48 [1,12; 1,95]; 0,005
VOYAGE 2	269	2,79 [2,76; 2,83] k. A.	132	3,71 [2,92; 4,63] k. A.	1,72 [1,31; 2,26]; < 0,001
Gesamt					1,60 [1,32; 1,94]; < 0,01 ^b
PASI 75					
VOYAGE 1	150	1,91 [1,87; 1,94] k. A.	167	1,87 [1,87; 2,10] k. A.	1,15 [0,89; 1,48]; 0,294
VOYAGE 2	269	1,87 [1,87; 1,91] k. A.	132	1,96 [1,87; 2,79] k. A.	1,23 [0,96; 1,58]; 0,098
Gesamt					1,19 [1,00; 1,42]; 0,06 ^b
patientenberichtete Symptomatik (PSSD)					
Symptom Score 0					
VOYAGE 1	150	n. e. k. A.	167	n. e. k. A.	1,78 [1,16; 2,72]; 0,008
VOYAGE 2	269	n. e. k. A.	132	n. e. k. A.	1,98 [1,28; 3,07]; 0,002
Gesamt					1,87 [1,38; 2,54]; < 0,01 ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidity					
patientenberichtete Symptomatik (PSSD)					
Sign Score 0					
VOYAGE 1	150	n. e. k. A.	167	n. e. k. A.	1,69 [1,05; 2,72]; 0,032
VOYAGE 2	269	n. e. k. A.	132	n. e. k. A.	2,05 [1,26; 3,32]; 0,004
Gesamt					1,86 [1,32; 2,61]; < 0,01 ^b
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)		keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vorhanden ^c			
Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0)		keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vorhanden ^c			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)					
VOYAGE 1	150	5,52 [3,75; n. b.] k. A.	167	n. e. k. A.	1,71 [1,20; 2,43]; 0,003
VOYAGE 2	269	5,49 [3,78; n. b.] k. A.	132	n. e. k. A.	1,49 [1,06; 2,10] 0,021
Gesamt					1,59 [1,25; 2,04]; < 0,01 ^b
a: HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Studienzentren					
b: Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode)					
c: Für die relevante Teilpopulation legt der pU keine Auswertungen vor.					
DLQI: Dermatology Life Quality Index; hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; NRI: Non-responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Assessment; vs.: versus					

Tabelle 26: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (Morbidity [NAPSI], dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidity					
Erscheinungsfreiheit der Nägel					
NAPSI 0 ^c					
VOYAGE 1	97	20 (20,6)	105	31 (29,5)	0,70 [0,43; 1,14]; n. b.
VOYAGE 2	166	60 (36,1)	77	23 (29,9)	1,21 [0,81; 1,80]; n. b.
Gesamt					0,97 [0,71; 1,32]; 0,861 ^d
<p>a: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn. Der pU macht keine expliziten Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation zu Studienbeginn betroffen waren. Aufgrund von ebenfalls vorgelegten Auswertungen für die Operationalisierung über die Veränderung seit Studienbeginn wird davon ausgegangen, dass dies für die angegebenen Anzahlen zutraf.</p> <p>b: eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch)</p> <p>c: NRI-Analyse; Anteil ersetzter Werte ist unbekannt.</p> <p>d: eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode)</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; n. b.: nicht berechnet; NRI: Non-responder Imputation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>					

Tabelle 27: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (Morbidity [NAPSI], Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidity					
Erscheinungsfreiheit der Nägel					
NAPSI 0					
VOYAGE 1	150	n. e. [k. A.] k. A.	167	n. e. [k. A.] k. A.	0,53 [0,29; 1,00]; 0,050
VOYAGE 2	269	n. e. [k. A.] k. A.	132	n. e. [k. A.] k. A.	1,18 [0,71; 1,96]; 0,530
Gesamt					0,86 [0,58; 1,27]; 0,43 ^c
<p>a: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn. Der pU macht keine expliziten Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation zu Studienbeginn betroffen waren. Aufgrund von ebenfalls vorgelegten Auswertungen für die Operationalisierung über die Veränderung seit Studienbeginn wird davon ausgegangen, dass dies für etwa 60 % der Patientinnen und Patienten zutraf. Wie mit den übrigen 40 % der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Analyse umgegangen wurde, wird vom pU nicht beschrieben.</p> <p>b: HR, 95 %-KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Studienzentren.</p> <p>c: Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode)</p> <p>HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>					

Tabelle 28: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Skala	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	
VOYAGE 2							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36							
PCS ^c	260	45,13 (9,13)	52,81 (7,74)	120	46,21 (8,93)	51,37 (8,36)	2,2 [0,8; 3,6]; 0,002 SMD: 0,33 [0,1; 0,6]
körperliche Funktions- fähigkeit	260	46,71 (9,71)	52,70 (7,31)	120	47,88 (9,65)	51,56 (8,36)	2,0 [0,7; 3,4]
körperliche Rollenfunktion	260	43,70 (9,94)	51,22 (7,10)	120	43,68 (9,75)	49,40 (8,15)	2,0 [0,6; 3,5]
körperliche Schmerzen	260	40,86 (10,06)	53,08 (9,16)	120	42,81 (11,08)	50,99 (10,63)	2,9 [0,9; 4,8]
allgemeine Gesundheits- wahrnehmung	260	43,39 (9,98)	49,69 (9,30)	120	42,83 (9,53)	46,97 (9,48)	2,4 [0,8; 4,0]
MCS ^c	260	41,57 (11,68)	49,27 (9,04)	120	40,64 (10,68)	46,08 (10,23)	2,6 [0,9; 4,3]; 0,003 SMD: 0,31 [0,1; 0,5]
Vitalität	260	45,88 (9,32)	52,93 (8,84)	120	45,59 (10,01)	50,49 (9,69)	2,1 [0,4; 3,8]
soziale Funktions- fähigkeit	260	40,51 (11,27)	50,78 (8,06)	120	39,92 (10,05)	47,19 (9,76)	3,4 [1,6; 5,1]
emotionale Rollenfunktion	260	42,71 (12,01)	49,81 (8,31)	120	42,33 (10,73)	47,80 (9,49)	1,9 [0,2; 3,6]
psychisches Wohl- befinden	260	41,21 (10,81)	49,01 (8,62)	120	41,01 (10,54)	45,92 (9,69)	2,9 [1,2; 4,7]
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientinnen und Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Effekt, KI und p-Wert: MMRM-Analyse der Änderungen von Studienbeginn zu Studienende</p> <p>c: höhere Werte bedeuten eine Verbesserung</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus</p>							

Tabelle 29: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 28 (Fragestellung B)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)					
VOYAGE 1	150	97 (64,7)	166	110 (66,3)	–
VOYAGE 2	269	155 (57,6)	132	80 (60,6)	–
SUEs					
VOYAGE 1	150	3 (2,0)	166	7 (4,2)	0,47 [0,13; 1,80]; 0,342
VOYAGE 2	269	9 (3,3)	132	6 (4,5)	0,74 [0,27; 2,03]; 0,581
Gesamt					0,63 [0,28; 1,40]; 0,26 ^b
Abbruch wegen UEs					
VOYAGE 1	150	2 (1,3)	166	6 (3,6)	0,37 [0,08; 1,80]; 0,288
VOYAGE 2	269	4 (1,5)	132	4 (3,0)	0,49 [0,13; 1,93]; 0,448
Gesamt					0,43 [0,15; 1,22]; 0,11 ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
VOYAGE 1	150	51 (34,0)	166	61 (36,7)	0,93 [0,69; 1,25]; 0,639
VOYAGE 2	269	91 (33,8)	132	42 (31,8)	1,06 [0,79; 1,44]; 0,736
Gesamt					0,99 [0,80; 1,23]; 0,94 ^b
ggf. weitere spezifische UEs				k. A. ^c	
a: RR, 95 %-KI und p-Wert wurden mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, bei der die Stratifizierung bezüglich der Studienzentren berücksichtigt wurde, bestimmt.					
b: Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode)					
c: Auf Basis der Unterlagen des pU ist keine abschließende Auswahl von spezifischen UEs für die relevante Teilpopulation möglich (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).					
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Die Aussagesicherheit der Ergebnisse auf Basis der verfügbaren Daten ist – wie in Abschnitt 2.4.2.2 dargestellt – reduziert. Daher können für die Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der Belege ableitet.

Mortalität

Gesamtmortalität

Bis zur Behandlungswoche 24 traten in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 keine Todesfälle auf. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU beschreibt ebenfalls, dass in den beiden VOYAGE-Studien bis Woche 24 keine Todesfälle aufgetreten sind.

Morbidität

Remission (PASI 100)

Bei dem Endpunkt Remission, ermittelt über PASI 100, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien sowohl beim Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 24 eine Remission erreichen, als auch bei der Auswertung der Zeit bis zur Remission jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Guselkumab.

Angesichts der reduzierten Aussagesicherheit der Ergebnisse (siehe Abschnitt 2.4.2.2) ergibt sich für die Remission (PASI 100) für beide Auswertungen jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt Remission (PASI 100) für die Metaanalyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Patientenberichtete Symptomatik (PSSD)

Für den Endpunkt PSSD wird jeweils der Symptom Score 0 und der Sign Score 0 einzeln betrachtet. Berücksichtigt werden sowohl die Anteile der Patientinnen und Patienten mit Symptom- beziehungsweise Sign Score von 0 zu Woche 24 als auch die Zeit bis zum Erreichen eines Symptom- beziehungsweise Sign Score von 0. Dabei ergeben sich für Symptom Score 0 und Sign Score 0 für beide Auswertungen in der Metaanalyse statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

Die Ergebnisse aus den Auswertungen über die Anteile der Patientinnen und Patienten mit Symptom Score 0 beziehungsweise Sign Score 0 sind jedoch aufgrund des hohen Anteils an ersetzten Werten potenziell hoch verzerrt. Aus diesem Grund werden für die Responderanalysen zu Woche 24 zusätzlich Ergebnisse eigener Sensitivitätsanalysen betrachtet (siehe Abschnitt 2.6.2.2). Das Ergebnis dieser Analysen zeigt trotz reduzierter Effektgröße sowohl für den Symptom- als auch für den Sign Score 0 weiterhin einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Guselkumab. Das Ergebnis ist somit robust.

Angesichts der reduzierten Aussagesicherheit der Ergebnisse (siehe Abschnitt 2.4.2.2) ergibt sich für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PSSD Symptom Score 0 sowie PSSD Sign Score 0 ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab.

Für die Ergebnisse aus der Auswertung über Zeit bis zum Erreichen des PSSD Symptom Score 0 sowie PSSD Sign Score 0 ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den PSSD (ausgewertet als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Symptom Score 0 beziehungsweise Sign Score 0) aus der Metaanalyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) legt der pU keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Es ergibt sich für die Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU schließt diesen Endpunkt nicht in seine Bewertung ein und legt keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor.

Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0) legt der pU keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor. Es ergibt sich für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU schließt diesen Endpunkt nicht in seine Bewertung ein und legt keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor.

Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)

Der Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Nägel wurde im Studienverlauf ausschließlich bei Patientinnen und Patienten erhoben, die Nagelpsoriasis zu Studienbeginn hatten. Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0) zeigt sich für diese Patientengruppe in der Metaanalyse der Studien sowohl für die Auswertung Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem NAPSI 0 als auch für die Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI 0 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Folglich ergibt sich für NAPSI 0 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI 0 zwar im Dossier vorlegt, sie jedoch nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber Adalimumab berücksichtigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI (0 oder 1)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI ergibt sich in der Metaanalyse der Studien sowohl für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 24 einen DLQI von 0 oder 1 erreichen, als auch für die Zeit bis zum Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab.

Angesichts der reduzierten Aussagesicherheit der Ergebnisse (siehe Abschnitt 2.4.2.2) ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI (0 oder 1) für beide Auswertungen jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt DLQI (0 oder 1) für die Metaanalyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

SF-36

Für den SF-36 werden der PCS und der MCS einzeln betrachtet. Berücksichtigt wird dabei jeweils die Mittelwertdifferenz der Änderung von Studienbeginn bis Woche 24 der Studie VOYAGE 2. Zwar zeigt sich sowohl für die Mittelwertdifferenz des PCS als auch des MCS ein statistisch signifikanter Unterschied. Das Konfidenzintervall für die SMD liegt jedoch jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für SF-36 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse für den SF-36 zwar im Dossier vorlegt, sie jedoch nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber Adalimumab berücksichtigt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich in der Metaanalyse der Studien jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Folglich ergibt sich für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs keinen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Spezifische UEs

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diesen Endpunkt keinen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Eine Auswahl weiterer spezifischer UEs ist auf Basis der im Dossier zur Verfügung gestellten Daten nicht möglich. Es kann lediglich ausgeschlossen werden, dass potenzielle spezifische UEs schwerwiegend sind oder zum Abbruch der Behandlung führen (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Der pU untersucht in seiner Bewertung eine Reihe von Subgruppenmerkmalen. Von diesen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Effektmodifikatoren als relevant erachtet:

- Alter (< 45 Jahre / \geq 45 bis < 65 Jahre / \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Krankheitsschwere (PASI < 20 / PASI \geq 20)
- Ethnie (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis oder pazifische Inselbewohner, andere Zugehörigkeiten, mehrere Zugehörigkeiten, unbekannt, nicht berichtet)
- Land (Kanada, USA, Ungarn, Polen, Russland, Deutschland, Spanien, Australien)
- vorherige Behandlung mit Biologika (ja / nein)

Alle genannten Subgruppenmerkmale und Trennwerte waren präspezifiziert.

Der pU legt Subgruppenanalysen für die relevanten Endpunkte PASI 100, PSSD, NAPSII 0, DLQI (0 oder 1), SF-36, SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen vor. Für die Endpunkte hf-PGA 0 und ss-IGA 0 legt der pU keine Daten für die relevante Teilpopulation vor und zieht diese auch nicht zur Nutzenbewertung heran. Daher liegen für diese Endpunkte auch keine Ergebnisse zu Subgruppenanalysen vor.

Der pU führt bei Auswertungen zu binären Endpunkten (Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis) und zu stetigen Endpunkten (mittlere Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24) Interaktionstests für jede Studie separat durch. Er geht erst dann von einer Effektmodifikation aus, wenn sowohl innerhalb der Studie VOYAGE 1 als auch innerhalb der Studie VOYAGE 2 eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert des Interaktionstests jeweils $< 0,05$). Durch das Vorgehen eines replizierten signifikanten Ergebnisses wird das Signifikanzniveau nicht ausgeschöpft und die Power ist kleiner als sie sein könnte (siehe Abschnitt 2.6.2.2).

Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung geprüft, ob in beiden Studien jeweils eine zum Niveau von 0,2 signifikante Effektmodifikation vorliegt. Sofern dies der Fall ist, wird ein Interaktionstest auf Metaebene der beiden Studien mittels Q-Test durchgeführt. Im Folgenden werden die Ergebnisse nur zu denjenigen Subgruppenanalysen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal in den eingeschlossenen Studien (p-Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die vorliegende Fragestellung wurde gemäß der oben beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation identifiziert. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 30). Hierbei werden die Aussagen zum Ausmaß für die Endpunkte, bei denen sowohl die Auswertungen über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis als auch die Auswertungen über die Zeit bis zum Ereignis herangezogen wurden, für jeden Endpunkt zu einer Aussage aggregiert.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte Remission (PASI 100) und patientenberichtete Symptomatik (PSSD)

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwerwiegend / nicht schwer oder schwerwiegend / schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Remission (PASI 100)

Bei der Psoriasis handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die für Patientinnen und Patienten aufgrund der Lokalisation der Läsionen und der Ausprägung der Symptomatik sehr belastend und schwerwiegend sein kann. Die Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei der Remission (PASI 100) handelt (schwer- oder nicht schwerwiegend), hängt daher von der Ausgangssituation der Patientinnen und Patienten ab, insbesondere der Schwere und des Grads der Beeinträchtigung durch ihre Symptome, die mit PASI gemessen werden (Rötung, Dicke und Schuppung der psoriatischen Plaques).

Für die Einschätzung der Schwere der Symptome wird auf die Daten zu Studienbeginn zurückgegriffen. So hatten in der relevanten Teilpopulation jeweils etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten einen PASI ≥ 20 (VOYAGE 1: 51 % versus 53 %; VOYAGE 2: 56 % versus 52 % [jeweils Guselkumab versus Adalimumab]). Die PASI-Werte liegen damit für die Mehrheit der Teilnehmenden eher in einem schwerwiegenden Bereich [7,8]. Daher wird der Endpunkt Remission (PASI 100) für diese Patientinnen und Patienten der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Diese Einordnung entspricht der Einschätzung des pU, der den Endpunkt Remission (PASI 100) ebenfalls der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zuordnet.

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (PSSD)

Die Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei der patientenberichteten Symptomatik (PSSD) handelt (schwer- oder nicht schwerwiegend), hängt ebenso wie für den Endpunkt Remission (PASI 100) bereits beschrieben von der Ausgangssituation der Patientinnen und Patienten ab. Mit dem PSSD Symptom Score werden die Symptome Juckreiz, Schmerz, Stechen, Brennen sowie Hautspannung und mit dem PSSD Sign Score die Symptome Trockenheit der Haut, Rissbildung der Haut, Schuppenbildung, Abschuppung oder Abschälung, Rötung sowie Blutungen gemessen.

Für die Einschätzung der Schwere der Symptome gibt es für den PSSD jedoch keine Informationen, ab wann diese als schwer einzuordnen sind. Da der pU zu der Einordnung des Schweregrads auf Basis des Instruments PSSD ebenfalls keine Informationen vorlegt, wird die patientenberichtete Symptomatik (PSSD) in die Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen eingeordnet.

Diese Einordnung weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt PSSD der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zuordnet.

Tabelle 30: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B)

Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab vs. Adalimumab Ereignisanteil bzw. mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. MW zu Woche 24 Effekt [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Remission (PASI 100)		
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Remission	40,0–43,9 % vs. 24,2–26,9 % ^c RR: 1,60 [1,27; 2,02]; p < 0,01 RR: 0,63 [0,50; 0,79] ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich
Zeit bis zur Remission	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,75 [1,35; 2,27]; p < 0,01 HR: 0,57 [0,44; 0,74] ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
patientenberichtete Symptomatik (PSSD)		
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Symptom Score 0 NRI-Auswertung Sensitivitätsanalyse ^e	27,5 – 29,3 % vs. 12,9 – 15,6 % ^c RR: 1,92 [1,40; 2,64]; p < 0,01 RR: 0,52 [0,38; 0,71] ^d RR: 1,62 [1,18; 2,22]; p = 0,003 RR: 0,62 [0,45; 0,85] ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^f
Zeit bis zum Erreichen des Symptom Score 0	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,87 [1,38; 2,54]; p < 0,01 HR: 0,53 [0,39; 0,72] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab vs. Adalimumab Ereignisanteil bzw. mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. MW zu Woche 24 Effekt [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
patientenberichtete Symptomatik (PSSD)		
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Sign Score 0 NRI-Auswertung Sensitivitätsanalyse ^e	23,3–23,4 % vs. 9,6–9,8 % ^c RR: 2,23 [1,53; 3,25]; p < 0,01 RR: 0,45 [0,31; 0,65] ^d RR: 1,92 [1,30; 2,84]; p < 0,001 RR: 0,52 [0,35; 0,77] ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich ^g
Zeit bis zum Erreichen des Sign Score 0	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,86 [1,32; 2,61]; p < 0,01 HR: 0,54 [0,38; 0,76] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)	keine Auswertung für die relevante Teilpopulation vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0)	keine Auswertung für die relevante Teilpopulation vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)		
Anteil der Patientinnen und Patienten mit NAPSI 0 ^h	20,6–36,1 % vs. 29,5–29,9 % ^c RR: 0,97 [0,71; 1,32]; p = 0,861	<i>Für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis:</i> geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum Erreichen des NAPSI 0	n. e. vs. n. e. HR 0,86 [0,58; 1,27]; p = 0,43	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
DLQI (0 oder 1)		
Anteil der Patientinnen und Patienten mit DLQI (0 oder 1)	51,7–54,7 % vs. 32,6–34,7 % ^c RR: 1,60 [1,33; 1,92]; p < 0,01 RR: 0,63 [0,52; 0,75] ^{d, i} Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zum Erreichen des DLQI (0 oder 1)	Median: 5,49–5,52 Monate vs. n. e. HR: 1,59 [1,25; 2,04]; p < 0,01 HR: 0,63 [0,49; 0,80] ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab vs. Adalimumab Ereignisanteil bzw. mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. MW zu Woche 24 Effekt [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
SF-36 ^j		
PCS	52,81 vs. 51,37 MD: 2,2 [0,8; 3,6]; p = 0,002 SMD: 0,33 [0,1; 0,6] ^k	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
MCS	49,27 vs. 46,08 MD: 2,6 [0,9; 4,3]; p = 0,003 SMD: 0,31 [0,1; 0,5] ^k	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	2,0–3,3 % vs. 4,2–4,5 % ^c RR: 0,63 [0,28; 1,40]; p = 0,26	höher / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	1,3–1,5 % vs. 3,0–3,6 % ^c RR: 0,43 [0,15; 1,22]; p = 0,11	höher / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	33,8–34,0 % vs. 31,8–36,7 % ^c RR: 0,99 [0,80; 1,23]; p = 0,94	höher / geringerer Schaden nicht belegt
ggf. weitere spezifische UEs	umfassende Identifikation spezifischer UEs nicht sichergestellt	
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>c: minimale und maximale Ereignisanteile pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien</p> <p>d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e: Aufgrund des hohen Anteils an ersetzten Werten in der Analyse wurde die Robustheit der Ergebnisse durch eine eigene Sensitivitätsanalyse überprüft (siehe Abschnitt 2.6.2.2).</p> <p>f: In der Gesamtschau wird aufgrund der konsistenten Ergebnisse beider Operationalisierungen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Symptom Score 0 des PSSD abgeleitet. Aufgrund der Abweichungen in den Ergebnissen verschiedener Analysen über den Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis ist das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar.</p> <p>g: In der Gesamtschau wird aufgrund der konsistenten Ergebnisse beider Operationalisierungen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Sign Score 0 des PSSD abgeleitet.</p> <p>h: Die Auswertung umfasst nur Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn.</p> <p>i: KI_o = 0,753; zur Bestimmung der 3. Nachkommastelle wurde die Analyse des pU repliziert (Metaanalyse mit festem Effekt; Inverse-Varianz-Methode)</p> <p>j: Der SF-36 wurde in der Studie VOYAGE 1 nicht erhoben. Auswertungen liegen nur für die Studie VOYAGE 2 vor.</p> <p>k: Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [–0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; n. e.: nicht erreicht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Summary; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 31 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 31: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▫ Remission (PASI 100): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich ▪ nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▫ patientenberichtete Symptomatik (PSSD): <ul style="list-style-type: none"> - Symptom Score 0: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar - Sign Score 0: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ DLQI (0 oder 1): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	
Morbidität: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut: der pU legt keine Daten vor ▪ Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße: der pU legt keine Daten vor 	
ggf. weitere spezifische UEs: auf Basis der vom pU vorgelegten Daten nicht abschließend zu beurteilen	
DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte für Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Hinweis. Das Ausmaß ist jeweils beträchtlich beziehungsweise nicht quantifizierbar.

Für die Bewertung der Morbiditätsendpunkte Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut sowie der Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße liegen keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor. Ebenfalls liegen keine Daten für die Auswahl weiterer spezifischer UEs vor. Es kann jedoch ausgeschlossen werden, dass potenzielle spezifische UEs schwerwiegend sind oder zum Therapieabbruch führen. Weitere positive und negative Effekte können dennoch anhand vorliegender Daten nicht abschließend beurteilt werden.

In der vorliegenden Datensituation wird jedoch aufgrund der deutlichen positiven Effekte von Guselkumab – insbesondere der Größe des Effekts bei der Remission (PASI 100) – nicht davon ausgegangen, dass sich die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bei Vorliegen der fehlenden Informationen zu den Endpunkten Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut beziehungsweise der Hände und Füße und der weiteren spezifischen UEs, ändern würde.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab ableitet.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

VOYAGE 1

Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(3): 405-417.

Janssen Research & Development. A study of guselkumab in the treatment of participants with moderate to severe plaque-type psoriasis (VOYAGE 1): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 19.10.2017 [Zugriff: 18.12.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207231>.

Janssen Research & Development. A study of guselkumab in the treatment of participants with moderate to severe plaque-type psoriasis (VOYAGE 1): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 19.10.2017 [Zugriff: 18.12.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02207231>.

Janssen Research & Development. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo and active comparator-controlled study evaluating the efficacy and safety of guselkumab for the treatment of subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis (VOYAGE 1): study CNTO1959PSO3001; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2016.

Janssen Research & Development. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo and active comparator-controlled study evaluating the efficacy and safety of guselkumab for the treatment of subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis (VOYAGE 1): study CNTO1959PSO3001; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2016.

Janssen Research & Development. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo and active comparator-controlled study evaluating the efficacy and safety of guselkumab for the treatment of subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis (VOYAGE 1): study CNTO1959PSO3001; 48-week clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Janssen Research & Development. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo and active comparator-controlled study evaluating the efficacy and safety of guselkumab for the treatment of subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis (VOYAGE 1): study CNTO1959PSO3001; statistical analysis plan for HTA purposes (Germany, France) [unveröffentlicht]. 2016.

Janssen Research & Development. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo and active comparator-controlled study evaluating the efficacy and safety of guselkumab for the treatment of subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis (VOYAGE 1): study CNTO1959PSO3001; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Janssen-Cilag International. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo and active comparator-controlled study evaluating the efficacy and safety of guselkumab for the treatment of subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 18.12.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000719-15.

VOYAGE 2

Janssen Research & Development. A study of guselkumab in the treatment of participants with moderate to severe plaque-type psoriasis with randomized withdrawal and retreatment (VOYAGE 2): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.11.2017 [Zugriff: 18.12.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02207244>.

Janssen Research & Development. A study of guselkumab in the treatment of participants with moderate to severe plaque-type psoriasis with randomized withdrawal and retreatment (VOYAGE 2): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.11.2017 [Zugriff: 18.12.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207244>.

Janssen Research & Development. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo and active comparator-controlled study evaluating the efficacy and safety of guselkumab for the treatment of subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis with randomized withdrawal and retreatment (VOYAGE 2): study CNTO1959PSO3002; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2015.

Janssen Research & Development. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo and active comparator-controlled study evaluating the efficacy and safety of guselkumab for the treatment of subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis with randomized withdrawal and retreatment (VOYAGE 2): study CNTO1959PSO3002; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2016.

Janssen Research & Development. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo and active comparator-controlled study evaluating the efficacy and safety of guselkumab for the treatment of subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis with randomized withdrawal and retreatment (VOYAGE 2): study CNTO1959PSO3002; 48-week clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Janssen Research & Development. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo and active comparator-controlled study evaluating the efficacy and safety of guselkumab for the treatment of subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis with randomized withdrawal and retreatment (VOYAGE 2): study CNTO1959PSO3002; statistical analysis plan for HTA purposes (Germany, France) [unveröffentlicht]. 2016.

Janssen Research & Development. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo and active comparator-controlled study evaluating the efficacy and safety of guselkumab for the treatment of subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis with randomized withdrawal and retreatment (VOYAGE 2): study CNTO1959PSO3002; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Janssen-Cilag International. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo and active comparator controlled study evaluating the efficacy and safety of guselkumab for the treatment of subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis with randomized withdrawal and retreatment [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 18.12.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000720-18.

Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(3): 418-431.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 32 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 32: Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Fototherapie (Balneofototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab ^c	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
B	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^c	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 b: Die Population beinhaltet alle Patientinnen und Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets, außer die in Fragestellung B genannten Patientinnen und Patienten.
 c: Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformation entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden. Voraussetzung ist, dass für die behandelten Patientinnen und Patienten eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm);
 PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat für Fragestellung A (erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt) als zweckmäßige Vergleichstherapie Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Fototherapie (Balneofototherapie, orale PUVA, Schmalband Ultraviolett B-Licht [NB-UVB]) oder Secukinumab festgelegt.

Der pU folgt für Fragestellung A den Vorgaben des G-BA und wählt aus den genannten Optionen Fumarsäureester.

Für Fragestellung B (erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die andere systemische Therapien aufgrund unzureichenden Ansprechens, einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit nicht infrage kommen) hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab festgelegt.

Auch für Fragestellung B folgt der pU den Vorgaben des G-BA und wählt aus den genannten Optionen Adalimumab aus.

Für beide Fragestellungen wird dem Vorgehen des pU gefolgt.

2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Guselkumab zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Die Bewertung soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen auf Basis der bestverfügbaren Evidenz aus RCTs oder Metaanalysen aus RCTs gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgen. In seinen Einschlusskriterien spezifiziert der pU, ausschließlich Studien mit einer geplanten Mindestlaufzeit von 24 Wochen zu berücksichtigen.

Den Zusatznutzen untersucht der pU getrennt für 2 Teilpopulationen, für die er jeweils Ein- und Ausschlusskriterien formuliert:

- Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt
- Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen

Den Fragestellungen und den jeweils formulierten Einschlusskriterien des pU wird im Wesentlichen gefolgt. Eine Abweichung ergibt sich lediglich bei der Angabe zur Sprache. Der pU gibt an, ausschließlich Studien in englischer oder deutscher Sprache zu berücksichtigen. Dieses Vorgehen ist jedoch nicht adäquat, sofern es sich um Studien des pU handelt. Hierzu regelt die Verfahrensordnung des G-BA [2], dass einige Unterlagen übersetzt und in deutscher oder englischer Sprache vorzulegen sind. Dies hat jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenz, da dadurch vom pU keine relevanten Studien ausgeschlossen wurden.

Hinsichtlich der Definition des Schweregrads der Psoriasis macht der pU in den Ein- und Ausschlusskriterien keine genauen Angaben. In den eingeschlossenen Studien wird überprüft, nach welchen Kriterien die Schwere der Erkrankung definiert wurde.

2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die Darstellung von Design und Methodik der Studien POLARIS (Fragestellung A), VOYAGE 1 und VOYAGE 2 (Fragestellung B) gemäß den Anforderungen

des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements durchzuführen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU stellt in Abschnitt 4.2.5.2 von Modul 4 A eine Reihe von Merkmalen zur Charakterisierung der Studienpopulation aus der von ihm eingeschlossenen Studie POLARIS (Fragestellung A) und den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 (Fragestellung B) dar. Diese sind weitgehend ausreichend. Dennoch wären für Fragestellung A noch Angaben zu den Studienabbruchern und für Fragestellung B die Angaben zu Therapie- und Studienabbruchern zu Woche 24 relevant. Für beide Fragestellungen wären weitere Angaben zu den von der Erkrankung betroffenen Körperregionen, beziehungsweise zur Lokalisation der psoriatischen Plaques zur Vervollständigung des klinischen Profils für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Hierzu liegen auch in den Studienunterlagen des pU keine Daten vor (siehe Tabelle 8 für Fragestellung A beziehungsweise Tabelle 20 für Fragestellung B).

Endpunkte

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.2. des Dossiers sowohl für Fragestellung A als auch für Fragestellung B die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet warum diese als patientenrelevant einzustufen sind.

Die abschließende Auswahl der relevanten Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.6.2.4.3 erläutert.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. In Abschnitt 4.2.5.2 von Modul 4 A führt der pU die verwendeten Effektschätzer auf.

Effektmaße

Bei dichotomen Endpunkten wird in der Nutzenbewertung das vom pU vorgelegte relative Risiko (RR) für den Vergleich der Behandlungsgruppen herangezogen. Aus den Beschreibungen zur Methodik sowie aus Angaben in den Fußnoten der Ergebnistabellen in Modul 4 A des Dossiers bleibt unklar, wie die Berechnung vom pU jeweils durchgeführt wurde. Während für Fragestellung A offensichtlich die Standardmethodik zur Bestimmung des RR und des zugehörigen Konfidenzintervalls angewandt und ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt wurde, beschreibt der pU für Fragestellung B, dass ein 2-seitiger Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)-Test stratifiziert nach Studienzentren und sich auf das RR beziehend durchgeführt wurde. Es wird davon ausgegangen, dass auch die Berechnungen des RR und des zugehörigen Konfidenzintervalls auf der CMH-Methode basieren.

Bei Betrachtung der Zeit bis zum 1. Ereignis wird in Fragestellung A das vom pU dargestellte Hazard Ratio (HR) aus einer Cox-Regression mit der Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variable herangezogen; bei Fragestellung B ist es das HR aus einer Analyse, bei der der pU zusätzlich nach Studienzentren stratifiziert hat.

Ist die Veränderung seit Studienbeginn von Interesse, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung für Fragestellung A die vom pU vorgelegte Mittelwertdifferenz (MD), die mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit der Behandlungsgruppe als festen Effekt und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariablen, herangezogen. Für Fragestellung B wird bei Endpunkten, die über die Veränderung seit Studienbeginn operationalisiert sind, die vom pU vorgelegte MD aus der Auswertung über MMRM herangezogen, bei dem die Behandlungsgruppe und der Wert zu Studienbeginn jeweils als fester Effekt und der Erhebungszeitpunkt als zufälliger Effekt eingegangen sind und bei dem nach Studienzentren stratifiziert wurde.

Ergibt sich eine statistisch signifikante MD, wird zur Beurteilung der klinischen Relevanz eine SMD herangezogen. Der pU legt Berechnungen für Hedges' g vor. Da nicht beschrieben ist, wie die Berechnung durchgeführt wurde, werden die Ergebnisse durch eigene Berechnungen überprüft. Dazu wird eine „gepoolte Standardabweichung“ unter Einbezug des Standardfehlers der MD aus dem MMRM beziehungsweise der ANCOVA geschätzt, mit dem Ziel, bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen der SMD und der Ausgangsanalyse (MMRM beziehungsweise ANCOVA) zu wahren. Nur bei Fragestellung A weichen die Ergebnisse der eigenen SMD-Berechnung von den Berechnungen des pU ab.

Metaanalysen

Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Für Fragestellung A wurde nur 1 relevante Studie (POLARIS) identifiziert. Daher wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen

Für Fragestellung B beschreibt der pU in Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4 A des Dossiers die statistische Methodik zur Durchführung von Metaanalysen und zum Umgang mit Heterogenität.

Der pU erläutert die Vergleichbarkeit der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 hinsichtlich Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und Operationalisierung von Endpunkten. Darüber hinaus beschreibt er, dass er aufgrund des Designs der Studie VOYAGE 2 (siehe Abschnitt 2.4.1) aus beiden Studien die 24-Wochen-Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität und die 28-Wochen-Ergebnisse für die Gesamtmortalität und die Endpunkte zu den Nebenwirkungen für eine metaanalytische Zusammenfassung heranzieht.

Der pU führt als primäre Analyse eine Metaanalyse mit festem Effekt mit Gewichtung durch die inverse Varianz durch. Dem pU folgend wird ein Modell mit festem Effekt als geeignet für eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien eingestuft. Heterogenität bewertet der pU anhand des Cochran-Q-Tests und des I²-Maßes. Im Falle einer zum Niveau von 0,05 signifikanten Heterogenität wird auf eine metaanalytische Zusammenfassung verzichtet. Dieser Methodik wird gefolgt.

Sofern erforderlich, werden eigene Metaanalysen der Methodik des pU folgend durchgeführt. Dies ist der Fall für den Endpunkt NAPSI. Für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn werden eigene Berechnungen der Methodik des pU folgend vorgenommen. Das heißt, es werden auf Studienebene Non-responder-Imputation(NRI)-Analysen durchgeführt, wobei der Anteil ersetzter Werte unklar ist, und diese auf Basis eines Modells mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode) metaanalytisch zusammengefasst.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden.

Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Der pU führt für dichotom und stetig ausgewertete Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Sensitivitätsanalysen durch. Für die vorliegende Bewertung werden vornehmlich Analysen über die Zeit bis zum 1. Ereignis herangezogen (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3), die Sensitivitätsanalysen für dichotome Endpunkte werden nicht betrachtet.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den SF-36, der über die Veränderung seit Studienbeginn ausgewertet wird, liegen sowohl Analysen ohne Ersetzung als auch mit Ersetzung per Last Observation carried forward (LOCF) beziehungsweise MI vor. Die Auswahl der Ersetzungsstrategien ist nachvollziehbar. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen mit Ersetzung per MI herangezogen.

Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen

Der pU führt für dichotom und stetig ausgewertete Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Sensitivitätsanalysen durch. Für die vorliegende Bewertung werden sowohl Auswertungen über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis, über die Veränderung seit Studienbeginn sowie über die Zeit bis zum 1. Ereignis herangezogen (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Der pU legt bei dichotom ausgewerteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zur Überprüfung der Ergebnisse aus der Hauptanalyse, bei der fehlende Werte durch Nichtansprechen (NRI-Analyse) ersetzt wurden, eine LOCF-Analyse vor. Der pU gibt die Anzahl der jeweils ersetzten Werte in den von ihm vorgenommenen Auswertungen für die relevante Teilpopulation jedoch nicht an.

Für den Endpunkt Remission (PASI 100) kann auf Basis der Angaben in den Studienberichten für die jeweilige Gesamtpopulation davon ausgegangen werden, dass der Anteil ersetzter Werte auch in der relevanten Teilpopulation jeweils weniger als 5 % in beiden Behandlungsarmen beträgt.

Im Falle der patientenberichteten Symptomatik (PSSD) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) macht der pU Angaben zum jeweiligen Rücklauf der Fragebogen. Beim DLQI betrug der Anteil ersetzter Werte demnach weniger als 10 %; beim PSSD wurde demnach dagegen ein hoher Anteil von Werten in der 24-Wochen-Auswertung ersetzt (VOYAGE 1: 17,3 % versus 26,9 %; VOYAGE 2: 14,9 % versus 26,5 % [jeweils Guselkumab versus Adalimumab]).

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI 0) gibt der pU zwar Ergebnisse aus Auswertungen für die relevante Teilpopulation an, aus den Studienberichten wird allerdings ersichtlich, dass die entsprechenden Erhebungen im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn vorgenommen wurden. Aufgrund der ebenfalls vorgelegten Auswertungen für die Operationalisierung über die Veränderung seit Studienbeginn mit Ersetzung fehlender Werte (LOCF) wird davon ausgegangen, dass eine Nagelpsoriasis zu Studienbeginn bei rund 60 % der Patientinnen und Patienten diagnostiziert wurde (VOYAGE 1: 97 [64,7 %] versus 105 [62,9 %]; VOYAGE 2: 166 [61,7 %] versus 77 [58,3 %] [jeweils Guselkumab versus Adalimumab]). Der Anteil ersetzter Werte in diesen Auswertungen ist jedoch unbekannt.

Bei einem hohen Anteil ersetzter Werte, wie es für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (PSSD) der Fall ist, wird eine eigene Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der fehlende Werte gemäß der im Kontrollarm beobachteten Ansprechrate ersetzt werden. Um der Unsicherheit der Ersetzung von fehlenden Werten bei der Schätzung der Varianz Rechnung zu tragen, wird diese bei den eigenen Sensitivitätsanalysen gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach (Ansatz W3 in [11]) angepasst.

Wegen des geringen Anteils an Ersetzungen bei den Endpunkten Remission (PASI 100) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (DLQI 0 oder 1), der sich zudem zwischen den Behandlungsarmen nur geringfügig unterscheidet, wird in diesen beiden Fällen auf eine Sensitivitätsanalyse verzichtet. Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0) bei Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn ist aufgrund des unbekanntem Anteils von ersetzten Werten keine eigene Analyse möglich.

Für die vorliegende Bewertung werden für alle dichotom ausgewerteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität die NRI-Auswertungen herangezogen. Beim Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (PSSD) wird aus dem oben beschriebenen Grund zusätzlich das Ergebnis der eigenen Sensitivitätsanalyse berücksichtigt (für Ergebnisse siehe Anhang B.2).

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den SF-36, der über die Veränderung seit Studienbeginn ausgewertet wird, liegen als Hauptanalyse Ergebnisse aus einem gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) sowie eine Sensitivitätsanalyse mit Ersetzung per LOCF vor. Für die Nutzenbewertung werden die MMRM-Auswertungen herangezogen.

Zur Überprüfung der Ergebnisse aus der Metaanalyse mit festem Effekt wendet der pU als Sensitivitätsanalyse das Modell mit zufälligen Effekten an. Zur verwendeten Methode macht er unterschiedliche Angaben (Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.3: Knapp-Hartung, Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.4: DerSimonian-Laird). Da die Ergebnisse im Falle einer mit 0 geschätzten Varianz zwischen den Studien aus dem Modell mit zufälligen Effekten mit denen des festen Effekts übereinstimmen, wird davon ausgegangen, dass die Methode nach DerSimonian und Laird verwendet wurde. Dies wurde durch eigene Berechnungen für den Endpunkt Remission (PASI 100) bestätigt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, das heißt zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde.

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.6.2.4.3 kommentiert.

Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Der pU beschreibt für dichotome Endpunkte, dass er zur Identifizierung von Effektmodifikatoren ein logistisches Regressionsmodell mit entsprechendem Interaktionsterm verwendet. Eine zum Niveau von 0,05 signifikante Interaktion wird vom pU als relevant eingestuft. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind für dichotome Endpunkte Interaktionen bezüglich des RR von Interesse, das logistische Regressionsmodell steht aber per Konstruktion in Beziehung zum Odds Ratio (OR). Da unklar ist, ob der pU Interaktionen bezüglich des RR oder des OR untersucht, wird bei einer zum Niveau von 0,1 signifikanten Interaktion zur Überprüfung ein Test auf aggregierter Ebene unter Verwendung des RR zum Niveau von 0,05 durchgeführt (Q-Test).

Für Endpunkte, die über die Zeit bis zum 1. Ereignis operationalisiert sind, zieht der pU ein Cox-Regressionsmodell und für Endpunkte, die über die Veränderung seit Studienbeginn

ausgewertet werden, ein ANCOVA-Modell, jeweils mit entsprechendem Interaktionsterm, heran. Auch hier verwendet er das Niveau 0,05. Der Methodik wird gefolgt.

Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen

Bei Operationalisierungen über den Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis oder über die Veränderung seit Studienbeginn führt der pU Interaktionstests für die einzelnen Subgruppenmerkmale für jede Studie separat durch. Pro Studie wird, je nach Messniveau, die unter Fragestellung A beschriebene Methodik verwendet, wobei im Falle von Auswertungen über die Veränderung seit Studienbeginn ein MMRM anstelle eines ANCOVA-Modells verwendet wird. Für die Auswertungen über die Zeit bis zum Ereignis legt der pU Subgruppenergebnisse in den Zusatzanalysen vor, Ergebnisse aus einem entsprechenden Interaktionstest jedoch nicht.

Der pU geht insgesamt erst dann von einer Effektmodifikation aus, wenn sowohl innerhalb der Studie VOYAGE 1 als auch innerhalb der Studie VOYAGE 2 eine Effektmodifikation vorliegt (p -Wert des Interaktionstests jeweils $< 0,05$). Durch das Vorgehen eines replizierten signifikanten Ergebnisses wird das Signifikanzniveau nicht ausgeschöpft und die Power ist kleiner als sie sein könnte. Aus diesem Grund wird nachträglich geprüft, ob in beiden Studien jeweils eine zum Niveau von 0,2 signifikante Effektmodifikation vorliegt. Sofern dies der Fall ist, wird eine Überprüfung auf Metaebene mittels Q-Test stattfinden.

Es ist nicht nachvollziehbar, warum der pU keine Modellierung unter Verwendung der individuellen Patientendaten beider Studien (mit einer weiteren Variable „Studie“) vornimmt. Damit würde das Niveau ausgeschöpft und an Power gewonnen werden können.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde für Fragestellung B die Studie X-PLORE identifiziert, die der pU auch in seiner Studienliste benennt und aufgrund des nicht fachinformationsgemäßen Einsatzes von Guselkumab von der Bewertung ausschließt. Die Studie X-PLORE wird als potenziell relevant gesehen. Der Nichteinschluss dieser Studie durch den pU bleibt jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz (siehe nachfolgenden Abschnitt 2.6.2.3.2).

2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Der Studienpool zur Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, umfasst die RCT POLARIS. In dieser Studie wurde Guselkumab mit Fumarsäureester verglichen. Die Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab geeignet und wird, dem pU folgend, für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die andere systemische Therapien aufgrund unzureichenden Ansprechens, einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit nicht infrage kommen, umfasst die RCTs VOYAGE 1 und VOYAGE 2. Die relevante Vergleichstherapie in diesen Studien ist Adalimumab. Die Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab geeignet und werden, dem pU folgend, für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Durch die Überprüfung des Studienpools des pU für Fragestellung B wurde neben den vom pU berücksichtigten Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 auch eine weitere potenziell relevante Studie identifiziert. Es handelt sich dabei um die Phase-2-Studie X-PLORE zum Vergleich von Guselkumab mit Adalimumab bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis mit oder ohne Vorbehandlung mit systemischen Therapien. Der pU schließt diese Studie aufgrund des nicht fachinformationsgemäßen Einsatzes von Guselkumab von der Bewertung aus.

In der Studie wurde Guselkumab in der Woche 0 und 8 sowie nachfolgend alle 8 Wochen verabreicht. Gemäß Fachinformation von Guselkumab [3] ist eine Verabreichung in den Wochen 0 und 4 sowie nachfolgend alle 8 Wochen vorgesehen. Im öffentlichen europäischen Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wird deutlich, dass die zusätzliche Injektion zu Woche 4 den Einsatz der therapeutischen Wirkung von Guselkumab zum Behandlungsbeginn beschleunigen soll [12]. Der pU äußert sich im Dossier nicht, inwieweit die Ergebnisse der Studie X-PLORE zu Woche 52 von der fehlenden Injektion zu Woche 4 beeinflusst werden. Der Ausschluss der Studie durch den pU ist nicht ausreichend begründet, hat jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenz. Dies liegt daran, dass in der Studie X-PLORE in den für die vorliegende Fragestellung potenziell relevanten Studienarmen (maximal 26 Patientinnen und Patienten im Guselkumab-Arm und 30 Patientinnen und Patienten im Adalimumab-Arm) insgesamt weniger als 10 % der Patientinnen und Patienten untersucht wurden, als in der metaanalytisch zusammengefassten Patientenpopulation aus den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.6.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Studiendesign

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der vom pU jeweils gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pU für Fragestellung A die Studie POLARIS und für Fragestellung B die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ein. Das Studiendesign der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ist nachvollziehbar beschrieben. Die Beschreibung der Studie POLARIS ist demgegenüber lückenhaft, da Informationen zur 2. Studienphase fehlen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden entsprechende Angaben ergänzt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung sind Studiendesign und -population der Studie POLARIS (Fragestellung A) in den Abschnitten 2.3.1.1 und 2.3.1.2 beschrieben. Für die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 (Fragestellung B) findet sich die Beschreibung in den Abschnitten 2.4.1.1 und 2.4.1.2.

Population

Für beide Fragestellungen wurden in die Studien Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen.

Bei der POLARIS-Studie (Fragestellung A) hatten die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten außerdem keine vorherigen systemischen Therapien erhalten und die alleinige topische Behandlung war nicht (mehr) ausreichend. Der Schweregrad der Plaque-Psoriasis wurde definiert als PASI > 10 oder BSA > 10 % und DLQI > 10. Dies entspricht der Definition einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis gemäß dem Europäischen Konsensus [13], auf den sich die deutsche S3-Leitlinie bezieht [7]. Der Schweregradkategorisierung, wie in der Studie POLARIS vorgenommen, wird grundsätzlich gefolgt. Basierend auf den Einschlusskriterien, den Patientencharakteristika und Vortherapien bilden die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die für Fragestellung A relevante Population adäquat ab.

In die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 (Fragestellung B) wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine systemische Therapie infrage kommt und die entweder systemtherapienaiv waren oder bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt wurden. Der Schweregrad der Erkrankung wurde in beiden Studien anhand folgender Kriterien definiert: BSA \geq 10, PASI \geq 12 und sPGA \geq 3.

Um der Patientenpopulation für Fragestellung B zu entsprechen, bildet der pU eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten, bei denen eine systemische Therapie nur unzureichend angesprochen hat, kontraindiziert oder unverträglich ist. Der pU schränkt seine Population zudem weiter ein, indem er Patientinnen und Patienten mit einem DLQI \leq 10 ausschließt. Nachfolgend werden 2 Aspekte aufgrund besonderer Relevanz näher erläutert.

Umsetzung der Anforderung des G-BA zur Vorbehandlung mit systemischen Therapien

Für die Teilnahme an den VOYAGE-Studien waren Patientinnen und Patienten geeignet, für die eine systemische Therapie infrage kommt und die entweder systemtherapienaiv waren oder bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt wurden. Die Einschlusskriterien

waren dementsprechend nicht auf die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung B beschränkt. Für die Beantwortung der Fragestellung B ist folglich nur eine Teilpopulation relevant.

Der pU gibt bei der Beschreibung des Studiendesigns der VOYAGE-Studien in Modul 4 A an, dass die untersuchte Teilpopulation der Studien erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis umfasse, bei welchen entsprechend den Vorgaben des G-BA andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nur unzureichend angesprochen hätten oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorläge. Der pU adressiert die Zusammensetzung der Teilpopulation im Modul 4 A insofern, als er angibt, die Population für Fragestellung B entsprechend den oben genannten Kriterien zugeschnitten zu haben.

Aus den Beschriftungen zu den Zusatzanalysen des pU folgt, dass der pU für die Bildung der Teilpopulation aus den Studien diejenigen Patientinnen und Patienten ausschließt, die noch keine systemische Therapie erhalten haben („exclude treatment naïv“). Aus den Angaben in den Zusatzanalysen geht nicht hervor, ob sich die vom pU gebildete Teilpopulation aus allen vorbehandelten Patientinnen und Patienten zusammensetzt, die bereits eine systemische Therapie erhalten hatten und, gemäß Definition der Teilpopulation durch den G-BA, gleichzeitig die Vortherapie aus den oben genannten Gründen abgebrochen haben. Es ist ebenfalls möglich, dass sich die vom pU gebildete Teilpopulation aus allen systemisch therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten zusammensetzt, unabhängig vom Grund für den Abbruch der Vortherapie. Letztere wäre nicht sachgerecht, da in die Studien laut Studienunterlagen auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die aus anderen Gründen die vorherige systemische Therapie abgebrochen haben als unzureichendes Ansprechen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit. Sollten in der Teilpopulation des pU Patientinnen und Patienten enthalten sein, die aus anderen Gründen die Behandlung wechselten, liegt deren Anteil möglicherweise bei über 20 %. Die genaue Zusammensetzung der vom pU gebildeten Teilpopulation kann anhand der vom pU im Dossier dargestellten Patientencharakteristika nicht nachvollzogen werden, unter anderem auch deshalb nicht, weil der pU gleichzeitig diejenigen Patientinnen und Patienten ausgeschlossen hat, die zu Studienbeginn einen $DLQI \leq 10$ hatten (siehe unten). Es bleibt daher insgesamt unklar, ob der pU sein Vorhaben, ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber systemischen Therapien einzuschließen, umgesetzt hat.

Definition des Schweregrads der Erkrankung und Eingrenzung der Studienpopulation

In den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 (Fragestellung B) wurde der untersuchte Schweregrad der Erkrankung definiert als $PASI \geq 12$, $BSA \geq 10$ und $IGA \geq 3$. Bei der Bildung der Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung hat der pU nicht nur systemtherapie-naive Patientinnen und Patienten (siehe oben) ausgeschlossen, sondern auch Patientinnen und Patienten mit einem $DLQI \leq 10$. Die Berücksichtigung des DLQI bei der

Bestimmung des Schweregrads wird, wie bereits oben erwähnt, im Europäischen Konsensus empfohlen [13]. Der Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit einem DLQI ≤ 10 ist vor diesem Hintergrund zunächst nachvollziehbar. Die Definition der Schweregrade ist jedoch nicht eindeutig. So sieht beispielsweise die EMA allein den PASI-Wert von ≥ 10 als geeignete Operationalisierung für die mittelschwere bis schwere Psoriasis [8]. Daher stellt die Schweregraddefinition des pU auch für die Gesamtpopulation eine hinreichende Abbildung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis dar, obgleich Patientinnen und Patienten mit PASI-Werten zwischen 10 und 11, die ebenfalls eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis aufweisen können, nicht in den Studien untersucht wurden. Die vom pU post hoc durchgeführte Eingrenzung der Population wäre daher nicht nötig gewesen, zumal er sie nicht im Zulassungsverfahren durchgeführt hat [12]. Die vom pU über den DLQI ausgeschlossenen Patientinnen und Patienten machen ca. 30 % der Gesamtpopulation der Studien aus, wobei unklar ist, wie hoch der Anteil bezogen auf die interessierende Teilpopulation ist.

Die oben beschriebenen Aspekte bezüglich der Bildung der Teilpopulation durch den pU werden bei der Ableitung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt, indem aus der Metaanalyse beider Studien maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.4.2).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1, warum die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Der pU gibt dabei an, dass die Studie POLARIS (Fragestellung A) nur in Deutschland durchgeführt worden sei und daher den deutschen Versorgungskontext und die Versorgungsrealität vollständig abbilde. Die VOYAGE-Studien (Fragestellung B) seien unter anderem in 14 (VOYAGE 1) beziehungsweise 10 (VOYAGE 2) Studienzentren in Deutschland durchgeführt worden. Die Diagnose- und Behandlungsrichtlinien entsprächen in den Studien für beide Fragestellungen den Empfehlungen der deutschen Leitlinie [7]. Die Vergleichstherapien Fumarsäureester (Fragestellung A) und Adalimumab (Fragestellung B) seien zulassungsgemäß verabreicht worden. Außerdem seien für Fragestellung B die in der Zulassung vorausgesetzten Vortherapien in den Ein- und Ausschlusskriterien der für die Bewertung des Zusatznutzens definierten Analysepopulation berücksichtigt worden.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeht, befindet sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial der Studie POLARIS auf Studienebene als niedrig ein. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Die fehlende Verblindung von Patientinnen und Patienten oder behandelnden Personen fließt in die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene ein und führt dort gegebenenfalls zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) und patientenberichtete Symptomatik (PSSD), deren Datenerhebung und Auswertung zu Woche 24 geplant war, werden im Dossier des pU unerklärt keine Auswertungen dargestellt (auch nicht in Modul 5). Dies wird bei der Gesamtabwägung der Ergebnisse berücksichtigt (siehe 2.3.3.2).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte Remission (PASI 100), gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1 und SF-36) sowie für alle von ihm eingeschlossenen Endpunkte zu Nebenwirkungen und für die Gesamtmortalität als niedrig. Dabei unterscheidet er nicht zwischen den Ergebnissen unterschiedlicher Operationalisierungen oder Auswertungen.

Für die Nutzenbewertung werden für die Endpunkte Remission (PASI 100), gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI (0 oder 1) und SUEs Analysen über die Zeit bis zum 1. Ereignis herangezogen. Aufgrund eines Unterschieds in der Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen (siehe unten) wird diese Auswertungsform der über die Anteile von Patientinnen und Patienten mit Ereignis vorgezogen. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den SF-36, der über die Veränderung seit Studienbeginn ausgewertet wird, werden die Auswertungen mit Ersetzung per MI betrachtet. Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Hitzegefühl liegen keine Auswertungen über die Zeit bis zum Ereignis vor. Die vom pU vorgelegten Auswertungen über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sind in der vorliegenden Datensituation jedoch vertretbar (siehe unten) und werden herangezogen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird auch bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern die Auswertung über den Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis verwendet. Für diese Endpunkte erfolgt nachfolgend die Kommentierung des Verzerrungspotenzials.

Abweichend von der Bewertung des pU wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für alle Endpunkte mit Ausnahme der Gesamtmortalität als hoch eingeschätzt. Dies wird nachfolgend erläutert:

Die Ergebnisse für die Endpunkte Remission (PASI 100), gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI [0 oder 1]) und SUEs werden aufgrund des Unterschieds in der Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen, der als Anzeichen für informative Zensierung gewertet wird, als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Zwar zeigt sich anhand der medianen Behandlungsdauern mit 169,0 im Guselkumab- und 165,5 Tagen im

Fumarsäureester-Arm kaum ein Unterschied. Anhand der Aufschlüsselung der in den Studienunterlagen verfügbaren Informationen zu den Behandlungsdauern in 8- und 4-Wochen-Intervalle, lässt sich allerdings ein deutlicher Unterschied in der Verteilung der Behandlungsdauern erkennen, der sich auch in den 25 %-Quantilen (Guselkumab-Arm: 167,5 Tage; Fumarsäureester-Arm: 91,0 Tage) der Behandlungsdauern zeigt.

Bei der Analyse des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) wurde ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten mit unvollständig beobachteten Werten mittels MI ersetzt, der sich zudem zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterscheidet (Guselkumab-Arm jeweils 7 % bei PCS und MCS versus Fumarsäureester-Arm 42 % bei PCS und 41 % bei MCS). Hieraus sowie aus der fehlenden Verblindung der Patientinnen und Patienten ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial.

Für die 3 Endpunkte zu spezifischen UEs liegen ausschließlich Auswertungen über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis vor. Diese Auswertungen sind in der vorliegenden Datensituation mit unterschiedlicher Verteilung der Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen (siehe oben) vertretbar. Das Verzerrungspotenzial dieser Analysen wird jedoch als hoch eingeschätzt. Dies ist auf einen relevanten Anteil an unvollständig beobachteten Patientinnen und Patienten zurückzuführen. Anhand der Aufschlüsselung der in den Studienunterlagen verfügbaren Informationen zu den Behandlungsdauern in 8- und 4-Wochen-Intervalle lässt sich schließen, dass mindestens 7 % (Guselkumab-Arm) beziehungsweise 29 % (Fumarsäureester-Arm) der Patientinnen und Patienten eine verkürzte Beobachtungszeit haben. Dies gilt prinzipiell auch für den Endpunkt Gesamtmortalität, der über tödliche UEs erfasst wurde, hat aber aufgrund des regelhaft nicht tödlichen Verlaufs der Erkrankung einen geringeren Stellenwert. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Gesamtmortalität dem pU folgend als niedrig bewertet.

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Hitzegefühl ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial zusätzlich aus der fehlenden Verblindung der Patientinnen und Patienten.

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial aus der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Zwar wird das Verzerrungspotenzial aus den oben genannten verschiedenen Gründen für alle Endpunkte bis auf die Gesamtmortalität als hoch eingeschätzt. Die beobachteten Effekte der Endpunkte Remission (PASI 100), Abbruch wegen UEs und Hitzegefühl sind aber so groß, dass sie nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen zu erklären sind. Die Aussagesicherheit für diese Endpunkte wird daher, trotz des hohen Verzerrungspotenzials, als hoch eingestuft. Daher ist für diese Endpunkte maximal die Ableitung eines Hinweises, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, möglich. Für weitere Endpunkte wird maximal ein Anhaltspunkt abgeleitet.

Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen

Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 auf Studienebene jeweils als niedrig ein. Der Bewertung wird gefolgt.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse bewertet der pU für alle in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte je Studie als niedrig. Dabei unterscheidet er nicht zwischen den Ergebnissen verschiedener Operationalisierungen, Auswertungen oder (für die Studie VOYAGE 1) der verschiedenen Auswertungszeitpunkte.

Für die Nutzenbewertung werden aus beiden Studien die 24-Wochen-Auswertungen betrachtet (siehe Abschnitt 2.4.2.1 und 2.6.2.4.3). Dabei werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen über den SF-36, aus der Studie VOYAGE 2 aus den MMRM-Analysen für die Nutzenbewertung herangezogen; für die anderen Endpunkte werden die Analysen über den Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis verwendet. Für die Endpunkte Remission (PASI 100), patientenberichtete Symptomatik (PSSD), Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0) und gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen über den DLQI 0 oder 1, werden zudem die Auswertungen über die Zeit bis zum 1. Ereignis herangezogen. Für diese erfolgt nachfolgend die Kommentierung des Verzerrungspotenzials.

Der Einschätzung des pU folgend werden die Ergebnisse aus den Auswertungen über den Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis für die Endpunkte Gesamtmortalität, und für die Endpunkte zu Nebenwirkungen je Studie als potenziell niedrig verzerrt bewertet. Dies gilt auch für die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen über den SF-36 (nur in VOYAGE 2 erhoben), aus der MMRM-Analyse.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Remission (PASI 100) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen über den DLQI 0 oder 1, wird sowohl für die Auswertung über den Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis als auch über die Zeit bis zum 1. Ereignis ebenfalls je Studie als potenziell niedrig bewertet. Dies stimmt mit der Bewertung des pU überein.

Entgegen der Bewertung des pU wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus der Auswertung über den Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis beziehungsweise aus der über die Zeit bis zum 1. Ereignis für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (PSSD Symptom Score 0 und PSSD Sign Score 0) aufgrund des jeweils hohen Anteils ersetzter Werte (siehe Abschnitt 2.6.2.2) beziehungsweise aufgrund eines möglicherweise hohen Anteils potenziell informativer Zensierungen (im Studienverlauf abnehmender Rücklauf, der sich zwischen den Behandlungsarmen teilweise deutlich unterscheidet) je Studie als hoch eingeschätzt.

Auch die Ergebnisse zum Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0) aus den Auswertungen über den Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis beziehungsweise über die Zeit bis zum 1. Ereignis für die Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn werden abweichend vom pU je Studie als potenziell hoch verzerrt angesehen. Grund dafür ist der unbekannte Anteil ersetzter Werte in den Auswertungen (siehe Abschnitt 2.6.2.2) beziehungsweise ein möglicherweise hoher Anteil potenziell informativer Zensierungen. Eine Einschätzung über den Anteil ersetzter Werte beziehungsweise zensierter Zeiten ist nicht möglich, weil der pU seine Auswertungen jeweils für alle Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation und nicht nur für die Teilmenge mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn, für die dieser Endpunkt beobachtet wurde, vornimmt und keine weiteren Angaben macht. Bezüglich der Auswertung über die Zeit bis zum 1. Ereignis fehlen zudem Informationen zum Umgang mit den Patientinnen und Patienten ohne Nagelpsoriasis zu Studienbeginn.

2.6.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Auswertungszeitpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab in der Fragestellung A (Studie POLARIS) legt der pU Ergebnisse einer geplanten Interimsanalyse zu Woche 24 vor. Dem pU folgend werden diese Ergebnisse für die Bewertung herangezogen.

Für Fragestellung B schließt der pU zum einen Ergebnisse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zu Woche 24 (beziehungsweise Woche 28 für Nebenwirkungen) ein. Zum anderen legt er Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 vor. Die Ergebnisse zu Woche 24 und 48 betrachtet er bei der Ableitung des Zusatznutzens gemeinsam. Darüber hinaus zeigt der pU ergänzend die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 48, die er aufgrund des Studiendesigns als nicht relevant betrachtet.

Während für die Studie VOYAGE 1 Ergebnisse zu Woche 24 und Woche 48 vorliegen, sind für die Studie VOYAGE 2 lediglich die Ergebnisse zu Woche 24 relevant. Für die vorliegende Nutzenbewertung wäre grundsätzlich die Betrachtung des längeren Beobachtungszeitraums zu bevorzugen. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 48 der Studie VOYAGE 1 mit denen zu Woche 24 der Studie VOYAGE 2 erscheint jedoch aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungszeit nicht sachgerecht. Für die Nutzenbewertung wurde daher geprüft, ob in der Studie VOYAGE 1 Unterschiede in den Effekten der beiden Auswertungszeitpunkte vorlagen. Da sich für nahezu alle Endpunkte keine bedeutenden Abweichungen zwischen den 24- und 48-Wochen-Auswertungen zeigten, ist eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 24 (beziehungsweise für die Nebenwirkungen zu Woche 28) in der vorliegenden

Situation ohne relevanten Informationsverlust möglich (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Die Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 werden ergänzend im Anhang C dargestellt.

Die Auswertungen zu Woche 48 für die Studie VOYAGE 2 werden aufgrund des Studiendesigns dem pU folgend als nicht relevant gesehen (siehe Abschnitt 2.4.1.2).

Bei der nachfolgenden Kommentierung der berücksichtigten Endpunkte wird auf die jeweils relevanten Auswertungszeitpunkte nicht mehr eingegangen.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität (erfasst als tödliche UEs): eingeschlossen

Morbidität

- Psoriasis Area Severity Index (PASI): teilweise eingeschlossen
 - Remission (PASI 100): eingeschlossen
 - Ansprechen (PASI 90, PASI 75): nicht eingeschlossen, ergänzend dargestellt
 - absoluter PASI-Wert ≤ 1 : nicht eingeschlossen

PASI wird in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrads der Psoriasis herangezogen [7]. Mit dem PASI-Wert werden durch den Arzt Ausmaß und Ausbreitung der Symptome Rötung, Dicke und Schuppung von psoriatischen Plaques geschätzt [14,15]. Die relevanten Symptome werden dabei getrennt betrachtet und nach betroffener Körperregion (Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten) bewertet. Die Einschätzung der Ausprägung der Symptome durch den Arzt wird mit einem Wert von 0 (nicht vorhanden) bis 4 (sehr schwer) erfasst. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird ebenfalls durch den Arzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Aus den Bewertungen der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtwert gebildet, der zwischen 0 (keine Psoriasis) und 72 (sehr schwere Psoriasis) liegen kann. Bei der Bildung des Gesamtwertes werden die verschiedenen Körperregionen unterschiedlich gewichtet.

Der pU legt im Modul 4 A für die Endpunkte PASI 100, PASI 90, PASI 75 und PASI ≤ 1 verschiedene Operationalisierungen vor:

- Für Fragestellung A:
 - Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ansprechen zu Woche 24
 - Zeit bis zum ersten Ereignis
- Für Fragestellung B:
 - Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ansprechen zu Woche 24 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) sowie zu Woche 48 (VOYAGE 1)
 - Zeit bis zum 1. Ereignis bis zu Woche 24 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) sowie zu Woche 48 (VOYAGE 1)
 - Anteil der Patientinnen und Patienten mit anhaltendem Ansprechen (Ansprechen sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 48) für PASI 90 und PASI 75 (VOYAGE 1)

Bei PASI 100 handelt es sich um eine 100%ige Reduktion des PASI-Ausgangswertes (Remission der Erkrankung), und bei PASI 90 und PASI 75 dementsprechend um eine 90%ige beziehungsweise 75%ige Reduktion des PASI-Ausgangswertes. Der absolute PASI-Wert ≤ 1 entspricht einer nahezu symptomfreien oder symptomfreien Haut.

Der pU begründet die Patientenrelevanz des PASI insbesondere mit der objektiven Erhebung und Bewertung der einzelnen Symptome der Psoriasis. Er gibt an, dass die Verbesserung des PASI die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität direkt widerspiegeln würde, da diese korrelieren würden [16,17]. Zudem verweist er darauf, dass der PASI als Messinstrument für das Ansprechen der Psoriasis von europäischen und deutschen Leitlinien empfohlen würde [7,8] und auch in Deutschland regelhaft zur Beurteilung der Krankheitsschwere in der ärztlichen Praxis eingesetzt werde [18-20].

Auswahl der relevanten Operationalisierung für PASI

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird primär der Endpunkt PASI 100 herangezogen, das PASI-75- und PASI-90-Ansprechen wird ergänzend dargestellt. Der Endpunkt PASI ≤ 1 wird nicht eingeschlossen. Dies ist wie folgt begründet:

Die Symptomatik Rötung, Dicke und Schuppung, die über PASI geschätzt wird, ist patientenrelevant. Wie oben beschrieben, gehen in die Auswertung des PASI Informationen zu Ausmaß und zur Schwere dieser Symptomatik an verschiedenen Körperregionen ein [7]. Diese Informationen werden zu einem einzelnen Gesamtwert zusammengefasst. Aufgrund der derartigen Integration der Werte gibt der finale PASI-Wert allein keine genaue Auskunft über die Lokalisation der betroffenen Körperstellen. Diese ist für die Einschätzung des patientenrelevanten Therapieerfolgs einer Psoriasisstherapie bedeutsam, da auch bei einer Reduktion des PASI-Wertes möglicherweise Symptomausprägungen an verschiedenen Körperstellen wie zum Beispiel Kopf oder Genitalbereich verbleiben, deren Betroffenheit von Patientinnen und Patienten als besonders beeinträchtigend empfunden wird. Aufgrund der

Anlage des Instruments erlauben Auswertungen zu PASI 90 oder PASI 75 deshalb keine Rückschlüsse dazu, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patientinnen und Patienten sind. Auch die EMA beschreibt in ihrer Guideline die Schwierigkeit der Einschätzung der klinischen Relevanz der PASI-Änderung aufgrund der Gestaltung des Instruments [8]. Für die Nutzenbewertung wird der PASI 100 deshalb als sicher patientenrelevant eingeschätzt und herangezogen. Die Ergebnisse zum PASI 90 und PASI 75 werden ergänzend dargestellt.

Die Auswertung des Endpunkts $\text{PASI} \leq 1$ wurde für die Studie POLARIS geplant; in den VOYAGE-Studien wird dieser Endpunkt ausschließlich im Entwurf eines separaten statistischen Analyseplans für die Nutzenbewertung erwähnt, nicht jedoch in weiteren Studienunterlagen. Der PASI insgesamt ist ausreichend über PASI 100 und die ergänzende Darstellung des PASI 75 und PASI 90 abgebildet. Der $\text{PASI} \leq 1$ wird daher nicht in die Bewertung eingeschlossen.

Unabhängig davon widersprechen die Ergebnisse zu PASI 75, PASI 90 und $\text{PASI} \leq 1$ sowohl für die Studie POLARIS (Fragestellung A) als auch für die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 (Fragestellung B) nicht dem Ergebnis vom PASI 100. Die Berücksichtigung dieser Endpunkte hätte insgesamt keine Auswirkungen auf das Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung.

Auswahl der relevanten Auswertungen für PASI

Der pU legt sowohl Analysen über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis als auch über die Zeit bis zum Ereignis vor. Beide Auswertungen bilden den Krankheitsverlauf der Plaque-Psoriasis nicht adäquat ab (siehe auch Kommentar zu den Ergebnissen weiter unten), liefern aber sich ergänzende Informationen darüber, wie viele Patientinnen und Patienten zu einem bestimmten Beobachtungszeitpunkt eine Remission erreichen, und zum anderen darüber, wie schnell die Wirkstoffe ihre Wirkung zeigen.

Aus den oben genannten Auswertungen wird für die vorliegende Nutzenbewertung für die Studie POLARIS (Fragestellung A) jedoch ausschließlich die Zeit bis zum Erreichen des PASI 100 zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen. Wie in Abschnitt 2.6.2.4.2 beschrieben, besteht für den PASI 100 durch den hohen Anteil an Therapieabbrechern in der Studie POLARIS (5 % Guselkumab- versus 39 % Fumarsäureester-Arm) eine Verkürzung der Beobachtungszeit und ein deutlicher Unterschied in der Verteilung der Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen. Die Analyse über die Zeit bis zum Ereignis stellt in diesem Fall eine adäquate Analyseart dar.

Für die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 (Fragestellung B) werden dagegen sowohl die Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem PASI 100 (NRI) als auch zur Zeit bis zur Remission betrachtet.

- patientenberichtete Symptomatik (PSSD): eingeschlossen, für Fragestellung A liegen jedoch keine Daten vor

Der PSSD ist ein validierter Fragebogen zur Erhebung der patientenberichteten Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis [21,22]. Das Instrument besteht aus 11 Komponenten, die die Symptome Juckreiz, Schmerz, Stechen, Brennen und Hautspannung und die Anzeichen Trockenheit der Haut, Rissbildung der Haut, Schuppenbildung, Abschuppung oder Abschälung, Rötung und Blutungen abfragen. Die Komponenten werden anhand einer numerischen Bewertungsskala von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmster möglicher Wert) für den Schweregrad erfasst. Die Ergebnisse werden in jeweils einen Gesamtwert für die Symptome (Symptom Score) und für die Anzeichen (Sign Score) der Psoriasis aggregiert, mit einem möglichen Wert zwischen 0 und 100, wobei höhere Werte für eine schwerere Krankheitsausprägung stehen.

Aufgrund der im PSSD abgebildeten relevanten Symptomatik von Psoriasis, deren Beurteilung durch die Patientinnen und Patienten selbst erfolgt, wird der PSSD als patientenrelevant erachtet.

Für Fragestellung A liegen unerklärt weder in Modul 4 A noch in den Studienunterlagen Ergebnisse zur patientenberichteten Symptomatik (PSSD) vor, obgleich die Erhebung und Auswertung des PSSD sowohl im Studienprotokoll als auch im statistischen Analyseplan zur Studie POLARIS prädefiniert war [23,24]. Demgegenüber beschreibt der pU im Modul 4 A, dass PSSD gar nicht erhoben worden sei. Aufgrund der nicht vorliegenden Daten kann der PSSD insgesamt nicht bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.

Für Fragestellung B legt der pU unterschiedliche Operationalisierungen und Auswertungen vor:

- Für die Operationalisierungen PSSD Symptom und PSSD Sign Score, 2 Komponenten (Juckreiz und Schmerz) des Symptom Score sowie die Komponente Abschuppung des Sign Score, zeigt der pU im Dossier Auswertungen der mittleren Veränderung vom Studienbeginn zur Behandlungswoche 24 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) beziehungsweise 48 (VOYAGE 1).
- Zusätzlich legt der pU Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten vor, die einen Wert von 0 beim PSSD Symptom und PSSD Sign Score erreichen.

Für Fragestellung B werden für die Nutzenbewertung die Anteile der Patientinnen und Patienten mit einem PSSD Symptom Score 0 und Sign Score 0 zu Woche 24 (NRI) herangezogen. Diese Analysen erlauben eine Aussage darüber, wie viele Patientinnen und Patienten zu einem bestimmten Beobachtungszeitpunkt keine Symptome beziehungsweise Anzeichen der Psoriasis haben. Aufgrund eines großen Anteils an ersetzten Werten, wird zudem für PSSD eine eigene Sensitivitätsanalysen durchgeführt (siehe Abschnitt 2.6.2.2). Für die vorliegende Nutzenbewertung werden darüber hinaus Analysen über die Zeit bis zum Erreichen des PSSD Symptom Score 0 und Sign Score 0 herangezogen. Diese sagen aus, wie

schnell die Wirkstoffe ihre Wirkung zeigen (siehe auch Kommentar zu den Ergebnissen weiter unten). Die Ergebnisse zu den zeitadjustierten Analysen legt der pU in Modul 5 vor.

- Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0): eingeschlossen, es liegen jedoch keine Daten vor

Mit dem ss-IGA wird eine standardisierte globale Einschätzung des Prüfarztes zur Schwere der Symptome Rötung, Dicke und Abschuppung der Kopfhautpsoriasis erhoben. Die Bewertung erfolgt dabei auf einer numerischen Skala von 0 (gar nicht) bis 4 (sehr stark). Da diese Einschätzung vom Prüfarzt erfolgt, wird ausschließlich die Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) als patientenrelevant gesehen, da bei anderen Ausprägungen der Skala die Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten durch die restlichen Symptome unklar bleibt.

Der pU adressiert den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut im Modul 4 A nicht und legt keine Ergebnisse vor. Eine Extraktion der Daten aus Modul 5 ist dabei aus den folgenden Gründen nicht möglich: Für Fragestellung A liegen unerklärt weder in Modul 4 A noch in den Studienunterlagen Ergebnisse zum ss-IGA vor, obgleich die Erhebung und Auswertung dieses Endpunkts sowohl im Studienprotokoll als auch im statistischen Analyseplan zur Studie POLARIS prädefiniert war. Für Fragestellung B liegt keine Auswertung für die relevante Teilpopulation vor.

- Symptomatik der Nagelpsoriasis (NAPSI 0): für Fragestellung B eingeschlossen

Der NAPSI ist ein Instrument zur Bewertung und Einteilung des Schweregrads einer Nagelpsoriasis durch den Prüfarzt. Der hierfür verwendete NAPSI-Wert ergibt sich aus der Summe des Nagelmatrixwertes und des Nagelbettwertes. Für den Nagelmatrixwert werden die Symptome Grübchennägel, Leukonychie, rote Flecken in der Lunula und Krümelnägel einzeln beurteilt. Der Nagelbettwert ergibt sich aus der Beurteilung der Symptome Onycholyse, subunguale Hyperkeratosen, Ölflecken und Splitterblutungen. Für die Ermittlung des NAPSI-Werts wird jeder Nagel in 4 Quadranten unterteilt und die Symptomausprägung für Nagelmatrix- und Nagelbettwerte auf jeweils einer Skala von 0 bis 4 bewertet. Pro Nagel ergibt sich ein NAPSI-Wert von 0 bis 8, wobei höhere Werte einen höheren Schweregrad der Erkrankung bedeuten [25].

In der Studie POLARIS (Fragestellung A) wurde der Endpunkt NAPSI nicht erhoben und war auch nicht prädefiniert.

Für Fragestellung B legt der pU unterschiedliche Operationalisierungen und Auswertungen vor:

- Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem NAPSI-Wert von 0 zu Woche 24 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) beziehungsweise Woche 48 (VOYAGE 1)
- Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI-Werts von 0 zu Woche 24 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) beziehungsweise Woche 48 (VOYAGE 1)
- prozentuale Verbesserung des NAPSI-Werts vom Studienbeginn zu Woche 24 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) beziehungsweise Woche 48 (VOYAGE 1)

Die Erfassung der Nagelpsoriasis wird als patientenrelevant angesehen und in die Bewertung eingeschlossen. Es werden sowohl die Analysen über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem NAPSI-Wert von 0 (NRI) als auch über die Zeit bis zum Erreichen des NAPSI-Wertes von 0 betrachtet. Wie auch für PASI 100 oben beschrieben, erlauben diese Auswertungen zum einen eine Aussage darüber, wie viele Patientinnen und Patienten zu einem bestimmten Beobachtungszeitpunkt keine Anzeichen der Nagelpsoriasis haben, und zum anderen darüber, wie schnell die Wirkstoffe ihre Wirkung zeigen (siehe auch Kommentar zu den Ergebnissen weiter unten).

- Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0): für Fragestellung B eingeschlossen, aber es liegen keine Daten vor

Mit dem hf-PGA wird eine standardisierte globale Einschätzung des Prüfarztes zur Schwere der Psoriasis an Händen und Füßen erhoben. Die Bewertung erfolgt dabei an den Handflächen und Fußsohlen basierend auf einer numerischen Skala von 0 (gar nicht) bis 4 (sehr stark). Da bei anderen Ausprägungen der Skala die Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten durch die restlichen Symptome unklar bleibt, wird ausschließlich die Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0) als patientenrelevant gesehen.

In der Studie POLARIS (Fragestellung A) wurde der hf-PGA nicht erhoben und war auch nicht prädefiniert.

In den Studien VOYAGE 1 und 2 (Fragestellung B) wurde der hf-PGA dagegen erfasst. Der pU schließt den hf-PGA im Modul 4 A nicht ein und legt keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- DLQI (0 oder 1): eingeschlossen

Der DLQI ist ein validierter Fragebogen zur Bewertung des Einflusses einer dermatologischen Krankheit wie Psoriasis auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der Fragebogen enthält 10 Fragen in 6 Domänen, die unterschiedliche Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfragen. Jede Frage wird auf einer Skala von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark) bewertet. Der sich hieraus ergebende Gesamtwert ist ein numerischer Wert zwischen 0 und 30, wobei höhere Werte mit einer größeren Beeinträchtigung der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität korrelieren. Ein DLQI von 0 oder 1 zeigt eine kaum oder nicht mehr beeinträchtigte Lebensqualität [26].

Der pU legt in Modul 4 A unterschiedliche Auswertungen vor:

- Für Fragestellung A
 - Anteil der Patientinnen und Patienten, die einen DLQI von 0 oder 1 erreicht haben
 - Zeit bis zum Erreichen eines DLQI von 0 oder 1
- Für Fragestellung B
 - Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 24 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) beziehungsweise Woche 48 (VOYAGE 1) einen DLQI von 0 oder 1 erreicht haben
 - mittlere Veränderung des DLQI-Werts zu Woche 24 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) beziehungsweise Woche 48 (VOYAGE 1) im Vergleich zum Studienbeginn

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den DLQI wird als patientenrelevant eingestuft.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wären wie auch für den PASI oder PSSD sowohl Analysen über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit DLQI 0 oder 1 als auch über die Zeit bis zum Ereignis von Interesse (siehe auch Kommentar zu den Ergebnissen weiter unten).

Für die Nutzenbewertung wird für Fragestellung A (Studie POLARIS) jedoch ausschließlich die Zeit bis zum Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 zu Woche 24 herangezogen. Wie in Abschnitt 2.6.2.4.2 beschrieben, besteht auch für den DLQI durch den hohen Anteil an Therapieabbruchern in der Studie POLARIS (7 % im Guselkumab- versus 39 % im Fumarsäureester-Arm) eine Verkürzung der Beobachtungszeit und ein deutlicher Unterschied in der Verteilung der Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen. Die Analyse über die Zeit bis zum Ereignis stellt in diesem Fall eine adäquate Analyseart dar.

Für Fragestellung B werden sowohl die Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 24 einen DLQI von 0 oder 1 erreicht haben (NRI), als auch Auswertungen über die Zeit bis zum Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

▪ SF-36: eingeschlossen

Der SF-36 ist ein generischer, validierter Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patientinnen und Patienten. Der Fragebogen beinhaltet 36 Fragen, die zu 8 Domänen zusammengefasst werden. Diese Domänen werden wiederum zum MCS und PCS zusammengefasst. Der PCS schließt die Kategorien körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine

Gesundheitswahrnehmung ein. Der MCS umfasst die Kategorien Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Insgesamt kann bei den Domänen- und Summenwerten eine Punktzahl von 0 bis 100 Punkten erreicht werden, wobei höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bedeuten. Dementsprechend entspricht eine Zunahme des Summenscores einer verbesserten Lebensqualität [27,28].

Der pU legt in Modul 4 A sowohl für Fragestellung A als auch für Fragestellung B Ergebnisse zur mittleren Veränderung der Summenscores von MCS und PCS von Studienbeginn bis Woche 24 vor. Für Fragestellung B liegen die Ergebnisse jedoch nur für die Studie VOYAGE 1 vor, da die Erhebung des SF-36 für die Studie VOYAGE 2 nicht vorgesehen war.

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den SF-36 wird als patientenrelevant eingestuft. Für die Nutzenbewertung werden sowohl für Fragestellung A als auch für Fragestellung B die mittleren Veränderungen der Summenwerte von MCS und PCS zu Woche 24 herangezogen (Fragestellung A: Ersetzung fehlender Werte mittels MI; Fragestellung B: Auswertung mittels MMRM).

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- schwere UEs: nicht eingeschlossen

Für Fragestellung A war die Erhebung von schweren UEs nicht vorgesehen. Für Fragestellung B stellt der pU in Modul 4 A Ergebnisse zu schweren UEs dar. Hierzu werden laut pU solche UEs gezählt, die ein besonderes Leid erzeugen, eine erhebliche Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit mit sich bringen und eine normale Funktionsweise im Alltag verhindern.

Schwere UEs werden in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen. Es ist unklar, nach welchen Kriterien die UEs als schwere UEs verzeichnet werden. Der pU geht darauf im Modul 4 A nicht ein und adressiert auch nicht, ob die Schweregradeinteilung für die vorliegende Indikation valide ist.

- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

Für Abbruch wegen UEs legt der pU für beide Fragestellungen Auswertungen über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Abbruch und über die Zeit bis zum Abbruch vor. Von diesen Auswertungen werden sowohl für Fragestellung A als auch für Fragestellung B ausschließlich die Anteile der Patientinnen und Patienten mit Abbruch wegen UEs betrachtet.

- spezifische UEs: eingeschlossen, aber es liegen nur teilweise Daten vor

Für Fragestellung A legt der pU in Modul 4 A häufige UEs nach bevorzugten Begriffen (PTs), die er über das Vorliegen einer Inzidenzrate von $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe definiert, vor. Für Fragestellung B legt der pU in Modul 4 A Infektionen und Reaktionen an der Einstichstelle vor. Zudem stellt er schwere UEs und SUEs nach PT, die er über das Vorliegen einer Inzidenzrate von $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe definiert, und UEs, die zum Therapieabbruch führen (Inzidenzrate von $\geq 1\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe) dar.

Die schweren UEs sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant (siehe oben) und werden zur Auswahl spezifischer UEs nicht herangezogen. Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Auf Basis dieser Methodik werden für Fragestellung A folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
- Hitzegefühl (PT)

Im Anhang A.2 der vorliegenden Nutzenbewertung werden für Fragestellung A ergänzend alle UEs dargestellt, die mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ in mindestens einem der beiden Studienarme auftraten, sowie alle SUEs und Abbrüche wegen UEs (Tabelle 36 bis Tabelle 38).

Für Fragestellung B wird der Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen ebenfalls als spezifisches UE eingeschlossen. Wie oben erwähnt, stellt der pU im Modul 4 A Ergebnisse zum Endpunkt Infektionen dar. Es ist dabei unklar, ob es sich bei dieser Auswertung um die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen oder einen in den VOYAGE-Studien ausgewerteten Endpunkt Infektionen handelt, der sich aus mehreren (nicht a priori definierten) SOC und PTs zusammensetzt. Da in die Ergebnisse der Gesamtpopulationen der Studien zum Endpunkt Infektionen fast ausschließlich Ereignisse aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen eingegangen sind, wird die vom pU für die relevante Teilpopulation vorgelegte Auswertung in der vorliegenden Nutzenbewertung trotz der unklaren Operationalisierung berücksichtigt.

Eine abschließende Auswahl weiterer spezifischer UEs für die Fragestellung B kann auf Basis der in den eingeschlossenen Studien aufgetretenen häufigen UEs nicht erfolgen. Dies ist darin begründet, dass der pU die entsprechenden Daten zu häufigen UEs (SOC- und PT-Ebene) nicht vorlegt. Die vom pU jeweils separat für die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2

dargestellten Ergebnisse zu allen SUEs und Abbrüchen wegen UEs für die relevante Teilpopulation zu Woche 28 sind im Anhang B.3 der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Aus diesen Angaben ergeben sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, sodass auf Basis der SUEs und Abbrüche wegen UEs kein weiteres spezifisches UE ausgewählt wurde. Bei den potenziellen weiteren spezifischen UEs handelt es sich demzufolge um nicht schwerwiegende Nebenwirkungen.

Kommentare zu Ergebnissen

Bei der Plaque-Psoriasis handelt es sich um eine chronisch verlaufende Erkrankung mit fluktuierender Ausprägung der Symptomatik. Operationalisierungen, in denen der zeitliche Verlauf der Änderungen in der Symptomatik mitberücksichtigt wird (zum Beispiel Area under the Curve), würden den Krankheitsverlauf adäquater abbilden und wären somit für die Bewertung der eingesetzten Therapie besser geeignet.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU untersucht in seiner Bewertung eine Reihe von Subgruppenmerkmalen. Von diesen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die im Folgenden genannten Effektmodifikatoren als relevant erachtet:

- Fragestellung A und Fragestellung B:
 - Alter (< 45 Jahre / ≥ 45 bis < 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
 - Geschlecht (weiblich / männlich)
 - Schweregrad (PASI < 20 / ≥ 20)
- Zusätzlich für Fragestellung B:
 - Ethnie (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis oder pazifische Inselbewohner, andere Zugehörigkeiten, mehrere Zugehörigkeiten, unbekannt, nicht berichtet)
 - Land (Kanada, USA, Ungarn, Polen, Russland, Deutschland, Spanien, Australien)
 - vorherige Behandlung mit Biologika (ja / nein)

Die genannten Merkmale waren für die Studien prädefiniert. Die vom pU für Fragestellung B post hoc vorgenommene Aufteilung der Merkmale Ethnie (weiß, andere) und geografische Region (Nordamerika, nicht Nordamerika) werden nicht betrachtet.

2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Der pU ordnet die vorliegende Studie POLARIS als RCT der Evidenzstufe 1b zu und erachtet die in der Studie erhobenen Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen als patientenrelevant. Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet der pU als niedrig und spricht den Ergebnissen eine hohe Ergebnissicherheit und Aussagekraft zu. Letztere bewertet der pU aufgrund der Größe der beobachteten Effekte bei den Endpunkten Remission (PASI 100), PASI 90, PASI 75, PASI \leq 1 und DLQI als Beleg.

Bezüglich der Einschätzung der Patientenrelevanz der Endpunkte wird dem pU in Teilen gefolgt (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird dem pU folgend als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für alle zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte außer der Gesamtmortalität als hoch bewertet (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2). Bezüglich der erhöhten Aussagekraft aufgrund der Größe der beobachteten Effekte wird dem pU nur für die Endpunkte Remission (PASI 100), Abbruch wegen UEs sowie dem spezifischen UE Hitzegefühl gefolgt. Für diese Endpunkte ist auch aufgrund des Vorliegens nur 1 Studie daher maximal die Ableitung von Hinweisen möglich (siehe Abschnitt 2.3.2.3).

Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen

Der pU ordnet die vorliegenden Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 als RCTs der Evidenzstufe 1b zu und erachtet die in der Studie erhobenen Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen als patientenrelevant. Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet der pU als niedrig und

spricht den erhobenen Endpunkten eine hohe Ergebnissicherheit und Aussagekraft zu. Letztere bewertet der pU aufgrund der hohen quantitativen Ergebnissicherheit der Metaanalyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 als Beleg.

Bezüglich der Einschätzung der Patientenrelevanz der Endpunkte wird dem pU in Teilen gefolgt (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird dem pU folgend als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die meisten herangezogenen Endpunkte ebenfalls als niedrig bewertet, außer für die Endpunkte Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) und Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0) (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2). Entgegen der Einschätzung des pU werden auf Basis der Metaanalyse der Studien aufgrund der Unklarheiten bei der Bildung der Teilpopulation durch den pU maximal Hinweise (und nicht Belege) abgeleitet (siehe Abschnitte 2.4.1.2 und 2.6.2.4.1).

2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Der pU leitet auf Basis der Studie POLARIS in der Gesamtschau einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester ab.

Er begründet dies mit der in der POLARIS-Studie gezeigten statistischen Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester in Bezug auf die von ihm untersuchten Endpunkte (PASI 100, $\text{PASI} \leq 1$, PASI 90, PASI 75, DLQI [0 oder 1], UEs, Abbruch wegen UEs). Der pU ordnet diese Endpunkte der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome beziehungsweise Nebenwirkungen zu. Das Ausmaß des Zusatznutzens stuft er jeweils als erheblich ein. Bei der Ableitung gibt der pU an, primär die Ergebnisse der Auswertung über die Zeit bis zum Ereignis heranzuziehen, er äußert sich jedoch im Weiteren zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zu der Auswertung über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit 1 Ereignis. In der Gesamtschau der einzelnen Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen leitet der pU jeweils einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3) beziehungsweise der Auswahl der relevanten Analysen und Auswertungen (siehe Abschnitt 2.6.2.2).

Einzelheiten zur Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäure-ester, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, sind in Abschnitt 2.3.3 dargestellt.

Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen

Der pU leitet auf Basis der Metaanalyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zu Woche 24 und der Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 in der Gesamtschau einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab ab.

Er begründet dies mit der in den Studien gezeigten statistischen Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Adalimumab in Bezug auf die von ihm untersuchten Endpunkte (PASI 100, $PASI \leq 1$, PSSD Symptom Score 0 sowie 2 Komponenten (Juckreiz und Schmerz) des Symptom Score und die Komponente Abschuppung des Sign Score, DLQI [0 oder 1]). Der pU ordnet diese Endpunkte der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome beziehungsweise Folgekomplikationen zu. Das Ausmaß des Zusatznutzens stuft er jeweils als erheblich ein. Aus der Metaanalyse der Studien zu Woche 24 leitet der pU dabei jeweils Belege und aus den Ergebnissen der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 Hinweise ab. Die konsistenten und robusten Ergebnisse rechtfertigten laut pU einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3) beziehungsweise der Auswahl der relevanten Analysen und Auswertungen (siehe Abschnitt 2.6.2.2).

Einzelheiten zur Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, sind in Abschnitt 2.4.3 dargestellt.

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Guselkumab eingesetzt.

2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Plaque-Psoriasis nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Guselkumab angewendet für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt [3].

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in 2 Fragestellungen.

Fragestellung A

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Fragestellung B

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den Bedarf an neuen Therapien für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis anhand bestehender Limitationen, die laut pU derzeit zugelassene Therapieoptionen bergen. In diesem Zusammenhang nennt er die Limitationen Wirkverlust der Therapien im Krankheitsverlauf, Kontraindikationen oder Nebenwirkungen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU gibt an, sich am Vorgehen vorheriger Dossiers zu orientieren und die jeweilige Methode mit aktuellen Zahlen zu unterlegen. Für Fragestellung A verweist er auf die Herleitung des Dossiers zur Nutzenbewertung von Secukinumab aus dem Jahr 2015 [29], für Fragestellung B auf das Dossier zur Nutzenbewertung von Apremilast aus dem Jahr 2015 [30]. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in Deutschland, die der pU in beiden Fragestellungen als Grundgesamtheit ansetzt, ermittelt er in 3 Berechnungsschritten:

1) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Psoriasis

Der pU bestimmt für die 1-Jahres-Prävalenz der Psoriasis einen Anteil von 2,5 % und zieht dazu maßgeblich 2 GKV-Routinedatenanalysen mit einer Datenbasis aus dem Jahr 2005 heran [31,32]. Auf Basis der Hochrechnung des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2016 [33] ermittelt er so insgesamt 2 036 950 Patientinnen und Patienten mit Psoriasis in Deutschland.

2) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis zieht der pU 3 Quellen aus den Jahren 2009 bis 2015 heran. Augustin et al. berichten von einer Punktprävalenz der Plaque-Psoriasis an der deutschen Gesamtbevölkerung von 2,1 % [31]. Die von Boehncke et al. und Nestle et al. berichteten Anteile der Plaque-Psoriasis an allen Patientinnen und Patienten mit Psoriasis (85 % bis 90 %) [34,35] überträgt der pU auf den Anteil der Patientengruppe mit Psoriasis (2,5 %) aus Berechnungsschritt 1. Er ermittelt auf dieser Grundlage eine Prävalenz von 2,1 % bis 2,25 % sowie eine Anzahl von 1 711 038 bis 1 833 255 Patientinnen und Patienten für die Plaque-Psoriasis in Deutschland.

3) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis

Den Anteil der mittelschweren bis schweren Form der Plaque-Psoriasis von 20 % bis 39 % ermittelt der pU anhand verschiedener Quellen aus den Jahren 2008 bis 2015 [34,36,37]. Er diskutiert in diesem Zusammenhang ausführlich die Unsicherheit der ausgewiesenen Anteilswerte und berechnet 342 208 bis 714 969 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,6 % [33,38] weist der pU für die Grundgesamtheit beider Fragestellungen 299 774 bis 626 312 GKV-Patientinnen und GKV-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis aus. Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bestimmt der pU die Patientengruppe für Fragestellung A beziehungsweise Fragestellung B wie folgt:

Fragestellung A

Für Fragestellung A setzt der pU zunächst einen Anteil der Patientinnen und Patienten mit systemischer Therapie von 30 % auf die Grundgesamtheit an [39]. Anschließend bestimmt er mithilfe von Daten des Deutschen Psoriasis-Registers zur Therapie mit Biologika und Systemtherapeutika (PsoBest) aus dem Jahr 2017 [40] einen Anteil der Patientengruppe, für die ein konventionelles Systemtherapeutikum infrage kommt. Das PsoBest-Register dokumentiert seit 2007 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (mit und ohne Psoriasis-Arthritis) und bestimmtem konventionellem Systemtherapeutikum oder Biologikum [41]. Diesem entnimmt der pU einen Anteil von 32,4 % [40] für die Patientengruppe, die bei Einschluss in das Register mit einem Biologikum behandelt wurden. Er nimmt an, dass der Kehrwert dieses Anteils (67,6 %) allen Patientinnen und

Patienten entspricht, für die eine systemische Therapie infrage kommt und ermittelt eine Spanne von 60 794 bis 127 016 Patientinnen und Patienten für Fragestellung A.

Fragestellung B

Der Fragestellung B legt der pU ebenfalls die Daten des PsoBest-Registers aus dem Jahr 2017 zugrunde [40]. Er überträgt den Anteil der Patientinnen und Patienten, die bei Einschluss in das Register mit einem Biologikum behandelt wurden (32,4 %) auf die Grundgesamtheit und nimmt an, dass dieser dem Anteil der Patientengruppe entspricht, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen. Die Abbruchraten verschiedener systemischer Therapien weist er in diesem Zusammenhang zwar aus, verwendet diese jedoch nicht für seine Berechnung, da das Aufsummieren der Abbruchraten laut pU aufgrund von Mehrfachzählungen nicht möglich ist. Für Fragestellung B ermittelt er daher eine Spanne von 97 127 bis 202 925 Patientinnen und Patienten.

Insgesamt bestimmt der pU somit 157 921 bis 329 941 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung A und Fragestellung B.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist für beide Fragestellungen rechnerisch nachvollziehbar. Im Vergleich mit Modul 3 A der Dossiers zur Nutzenbewertung von Secukinumab (für Fragestellung A) sowie von Apremilast (für Fragestellung B) aus dem Jahr 2015 zeigen sich Abweichungen in der Methode und den Anteilswerten. Folgende Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation kritisch zu sehen:

Grundgesamtheit

Für die Grundgesamtheit kommt der pU – im Vergleich zu den Dossiers zu Apremilast und Secukinumab aus dem Jahr 2015 – zu einer deutlich höheren Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Dies ist durch die Abweichung mehrerer Anteilswerte begründbar:

Zu Berechnungsschritt 1): Im Unterschied zu der im Dossier zu Secukinumab zugrunde gelegten Routinedatenanalyse [29] zur Bestimmung der Prävalenz [31,32], mussten eingeschlossene Patientinnen und Patienten in den hier berücksichtigten Studien lediglich 1 Psoriasisdiagnose gemäß ICD-10 aufweisen. Die Analyse im Dossier zu Secukinumab setzte hingegen Psoriasisdiagnosen gemäß ICD-10 in mindestens 8 aufeinanderfolgenden Quartalen voraus. Die Prävalenzraten der vom pU herangezogenen Publikationen [31,32] liegen daher höher.

Zu Berechnungsschritt 3): Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis verwendet der pU zur Bestimmung der Untergrenze eine Publikation von Boehncke et al., die einen Anteilswert von 20 % bis 30 % ausweist [34]. Da in der Literatur für diesen Anteil sehr unterschiedliche Werte vorliegen, hätte eine weitere

Spanne mit einer niedrigeren Untergrenze – wie sie in den Dossiers zu Secukinumab und Apremilast verwendet wurde – der Unsicherheit in höherem Maße Rechnung getragen.

Die Grundgesamtheit hat der pU darüber hinaus nicht auf Erwachsene eingeschränkt, die laut Fachinformation ausschließlich der Zielpopulation entsprechen. Daraus geht eine geringfügige Überschätzung der Grundgesamtheit hervor.

Fragestellung A

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in Fragestellung A liegen innerhalb der angegebenen Spanne vorheriger Beschlüsse des G-BA mit vergleichbarem Anwendungsgebiet [42,43]. Der Anteil der Patientengruppe mit systemischer Therapie (30 %) stimmt mit vorherigen Dossierbewertungen überein. Für Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt, liegt der ausgewiesene Anteil aus dem PsoBest-Register (67,6 %) unter der ausgewiesenen Spanne vorheriger Dossiers mit ähnlichem Anwendungsgebiet. Die Daten des PsoBest-Registers aus dem Jahr 2017 sind aktueller. Insgesamt ist jedoch die Anzahl der Patientinnen und Patienten in Fragestellung A insbesondere aufgrund der Abweichungen hinsichtlich der Untergrenze in Berechnungsschritt 3) mit Unsicherheit behaftet.

Fragestellung B

Die ausgewiesene Spanne des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in Fragestellung B liegt vollständig über der Obergrenze vorheriger Beschlüsse mit vergleichbarem Anwendungsgebiet [42-44]. Dies ist zum einen auf die höhere Grundgesamtheit und zum anderen auf das methodische Vorgehen des pU für Fragestellung B zurückzuführen. Der vom pU herangezogene Anteilswert von 32,4 % entspricht dem Anteil der Patientengruppe, die mit einem Biologikum behandelt werden, gemessen an allen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (mit und ohne Psoriasis-Arthritis) und einer systemischen Therapie [40]. Die Übertragbarkeit dieses Anteils auf die Grundgesamtheit, die keine Eingrenzung auf die Art der Therapie vornimmt, ist nicht gegeben. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in Fragestellung B stellt somit eine Überschätzung dar, da der pU keine Einschränkung auf systemisch therapierte Patientinnen und Patienten vornimmt.

Die grundsätzliche Annahme des pU, dass alle Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (mit und ohne Psoriasis-Arthritis) und Biologikabehandlung (32,4 %) der Patientengruppe mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis entsprechen, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (gemäß Fragestellung B), kann zu einer Unterschätzung führen, da Patienten, die innerhalb der systemischen Therapie wechseln, nicht berücksichtigt sind.

Insgesamt liegt für die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation eine Überschätzung vor, die hauptsächlich aus einer zu hohen Anzahl der Patientinnen und Patienten in Fragestellung B hervorgeht.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet eine leichte Zunahme der 1-Jahres-Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis für die Jahre 2017 bis 2022. Die Prognose basiert auf der geschätzten Bevölkerungsentwicklung des Statistischen Bundesamtes [33] und der Annahme einer konstanten Prävalenzrate der Psoriasis in Deutschland.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist dem Abschnitt 2.3.3 und dem Abschnitt 2.4.3 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung A wurden vom G-BA Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Fototherapie (Balneofototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab festgelegt.

Für Fragestellung B hat der G-BA Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab festgelegt.

Für Infliximab weist der pU die Kosten von 2 Präparaten aus. In der nachfolgenden Bewertung werden ausschließlich die Kosten des wirtschaftlichsten Präparats berücksichtigt.

Für die Balneofototherapie und die orale PUVA ist eine Behandlung mit Methoxsalen-Tabletten beziehungsweise einer Methoxsalen-Lösung erforderlich. Der pU stellt für beide zweckmäßigen Vergleichstherapien keine Kosten dar. Er argumentiert, dass Methoxsalen in beiden Darreichungsformen auf dem deutschen Markt nicht mehr verfügbar ist. Dieses Vorgehen ist plausibel.

In Anlehnung an den Beschluss des G-BA zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 [18] bezieht sich der pU bei der Berechnung der Arzneimittelkosten ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die Plaque-Psoriasis eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer für die ausschließlich medikamentösen Behandlungen sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,4,10,45-49].

Die NB-UVB wird zyklisch angewendet. Der pU setzt 2 Zyklen pro Jahr mit jeweils maximal 35 Einzelanwendungen an. Er beruft sich dabei auf die zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses“ [50] und eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung zur Balneofototherapie [51] sowie die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung [52]. Der G-BA hat in seinen Beschlüssen zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 und Ixekizumab aus dem Jahr 2017 angegeben, dass die Behandlungsdauer der Fototherapien patientenindividuell unterschiedlich ist [18,19,43].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Guselkumab und Fumarsäureester entsprechen den Fachinformationen [3,4] und sind nachvollziehbar.

Für Ciclosporin, Methotrexat, Secukinumab, Adalimumab und Ustekinumab gibt der pU neben der zugelassenen Dosierung nach Fachinformation [10,45-47,49] zusätzlich die Defined daily Doses (DDD) an, die er für die weitere Berechnung der Arzneimittelkosten zugrunde legt. Zudem vernachlässigt er für diese Wirkstoffe den Verwurf. Die Angaben des pU zum Jahresdurchschnittsverbrauch liegen für Ciclosporin und Methotrexat innerhalb des minimalen und maximalen jährlichen Verbrauchs gemäß Fachinformation [45,46]. Für Secukinumab, Adalimumab und Ustekinumab rechnet der pU mit einem jährlichen Verbrauch, der höher ist als der jährliche Verbrauch gemäß Fachinformation [10,47,49].

Für Infliximab zieht der pU zwar die Angaben der Fachinformation [48] heran. Er überträgt diese jedoch auf ein durchschnittliches Gewicht von 70 kg gemäß Wissenschaftlichem Institut der AOK (WiDO) [53] und vernachlässigt dabei ebenfalls den Verwurf. Legt man das durchschnittliche Körpergewicht für Erwachsene von 76,3 kg gemäß den Angaben des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2013 [54] zugrunde, ergibt sich unter Berücksichtigung des Verwurfs ein höherer Verbrauch für Infliximab als vom pU ausgewiesen.

3.2.3 Kosten

Guselkumab ist mit Stand vom 15.12.2017 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU zu den Kosten von Guselkumab geben korrekt diesen Stand wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten der medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2017. Dabei werden vom pU sämtliche Festbeträge und Rabatte berücksichtigt.

Die Angaben des pU zu den Kosten ärztlicher Leistungen im Rahmen der NB-UVB geben korrekt den Stand des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) in der Fassung vom 4. Quartal 2017 wieder [55].

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen für Guselkumab, Infliximab, Secukinumab, Ustekinumab und NB-UVB entsprechen weitestgehend den Angaben der Fachinformation [3,47-49] und geben ebenfalls korrekt den Stand des EBM in der Fassung vom 4. Quartal 2017 wieder [55].

Für Fumarsäureester, Ciclosporin und Methotrexat setzt der pU teilweise GKV-Leistungen im Rahmen der Nierenfunktionsdiagnostik an, die über eine Kontrolle der Nierenfunktion hinausgehen z. B. Messung des Cholesterins oder Bilirubins. Für Adalimumab setzt der pU eine jährliche Hautkrebsuntersuchung an, die nicht explizit aus der Fachinformation [10] hervorgeht.

Der pU verweist bei der NB-UVB auf die 1-mal jährliche Hautarztuntersuchung gemäß der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris aus dem Jahr 2011 [7]. Die aktualisierte Version aus dem Jahr 2017 enthält diese Empfehlung nicht mehr [56].

Für Infliximab setzt der pU einen Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an [57]. Die Angaben sind nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten für Guselkumab mit 26 907,47 € pro Patientin beziehungsweise Patient. Diese Angabe entspricht den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten (26 901,29 €) sind plausibel. Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen liegen in einer plausiblen Größenordnung.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Fumarsäureester sind in der Größenordnung plausibel.

Für Ciclosporin, Methotrexat, Secukinumab, Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab vernachlässigt der pU den Verwurf. Zudem berechnet er die Arzneimittelkosten für Ciclosporin, Methotrexat, Secukinumab, Adalimumab und Ustekinumab auf Grundlage der DDD.

Unter Berücksichtigung der minimalen und maximalen Dosierung in den Fachinformationen ergeben sich für Ciclosporin und Methotrexat jeweils Spannen von Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient [45,46]. Diese berücksichtigt der pU nicht. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Ciclosporin und Methotrexat, die auf dem

Jahrestherapieverbrauch gemäß DDD ohne Berücksichtigung des Verwurfs basieren, liegen jeweils innerhalb dieser Spannen.

Für Secukinumab, Adalimumab und Ustekinumab stellen die Arzneimittelkosten aufgrund der zugrunde gelegten DDD und trotz vernachlässigtem Verwurf eine Überschätzung dar. Für Infliximab resultiert aus dem vernachlässigten Verwurf und einem zu niedrigen angesetzten Gewicht insgesamt eine Unterschätzung der Arzneimittelkosten.

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen sind für Guselkumab, Infliximab, Secukinumab, Ustekinumab und NB-UVB weitestgehend plausibel. Für Fumarsäureester, Ciclosporin und Methotrexat stellen sie eine Überschätzung dar, da der pU Leistungen im Rahmen der Nierenfunktionsdiagnostik ansetzt, die über die Kontrolle der Nierenfunktion hinausgehen. Für Adalimumab sind die Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen ebenfalls überschätzt, da der pU Leistungen ansetzt, die nicht aus der Fachinformation hervorgehen [10].

Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für Infliximab plausibel.

Die Jahrestherapiekosten der NB-UVB stellen eine plausible Spanne dar, können jedoch patientenindividuell unterschiedlich sein.

3.2.6 Versorgungsanteile

Aufgrund der Vielzahl an Therapiealternativen gibt der pU an, den Versorgungsanteil nicht genau abschätzen zu können. Er verweist jedoch auf eine GKV-Routinedatenanalyse aus dem Nutzendossier zu Secukinumab aus dem Jahr 2017 [58], die er als plausibel erachtet. Demnach erwartet er für Guselkumab ebenfalls einen Versorgungsanteil von 4,1 % für Fragestellung A beziehungsweise 25,9 % für Fragestellung B.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Für die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt insgesamt eine Überschätzung vor, die hauptsächlich aus einer zu hohen Anzahl an Patientinnen und Patienten in Fragestellung B resultiert. Das methodische Vorgehen des pU ist für Fragestellung A zwar nachvollziehbar, im Vergleich zu den Dossiers zu Apremilast und Secukinumab aus dem Jahr 2015 weichen jedoch insbesondere die Anteilswerte für die Prävalenz der Psoriasis sowie der Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt, insbesondere hinsichtlich der Untergrenze voneinander ab. Der Unsicherheit wurde damit in Fragestellung A bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten daher nicht ausreichend Rechnung getragen. Für Fragestellung B stellt die Anzahl der Patientinnen und Patienten eine Überschätzung dar, da der pU keine Einschränkung auf ausschließlich systemisch therapierte Patientinnen und Patienten vornimmt.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patienten für Guselkumab sind in der Größenordnung plausibel.

Unter Berücksichtigung der minimalen und maximalen Dosierung in den Fachinformationen ergeben sich für Ciclosporin und Methotrexat jeweils Spannen von Arzneimittelkosten pro Patientin beziehungsweise Patient. Diese berücksichtigt der pU nicht. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Ciclosporin und Methotrexat liegen jeweils innerhalb dieser Spannen. Die Arzneimittelkosten für Secukinumab, Adalimumab und Ustekinumab stellen eine Überschätzung dar, da der pU den Verbrauch zu hoch ansetzt. Für Infliximab unterschätzt der pU die Arzneimittelkosten, da er den Verwurf nicht berücksichtigt.

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen sind für Guselkumab, Infliximab, Secukinumab, Ustekinumab und NB-UVB weitestgehend plausibel. Für Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat und Adalimumab stellen sie eine Überschätzung dar, da der pU Leistungen ansetzt, die nicht aus der Fachinformation hervorgehen.

Die Jahrestherapiekosten der NB-UVB stellen eine plausible Spanne dar, können jedoch patientenindividuell unterschiedlich sein.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Guselkumab wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 33 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 33: Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Fototherapie (Balneofototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab ^c	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
B	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^c	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: Die Population beinhaltet alle Patientinnen und Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets, außer die in Fragestellung B genannten Patientinnen und Patienten.
c: Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformation entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden. Voraussetzung ist, dass für die behandelten Patientinnen und Patienten eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm);
PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 34: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Guselkumab	Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b	60 794–127 016 ^b	Für die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt insgesamt eine Überschätzung vor, die hauptsächlich aus einer zu hohen Anzahl an Patientinnen und Patienten in Fragestellung B resultiert. Für Fragestellung A sind die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheit behaftet, insbesondere aufgrund der Abweichungen hinsichtlich der Untergrenze in Berechnungsschritt 3). Für Fragestellung B ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten überschätzt, da der pU keine Einschränkung auf ausschließlich systemisch therapierte Patientinnen und Patienten vornimmt.
	Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	97 127–202 925	
a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation b: Diese Population umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets, außer die in Fragestellung B genannten Patientinnen und Patienten. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Guselkumab	Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b	26 907,47 ^c	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Fumarsäureester		1414,40–6396,65 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen stellen eine Überschätzung dar, da der pU Leistungen im Rahmen der Nierenfunktionsdiagnostik ansetzt, die über die Kontrolle der Nierenfunktion hinausgehen.
Ciclosporin		3607,62 ^c	Unter Berücksichtigung der minimalen und maximalen Dosierung in den Fachinformationen ergeben sich jeweils Spannen von Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient. Diese berücksichtigt der pU nicht. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten liegen trotz vernachlässigtem Verwurf jeweils innerhalb dieser Spannen. Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen stellen eine Überschätzung dar, da der pU Leistungen im Rahmen der Nierenfunktionsdiagnostik ansetzt, die über die Kontrolle der Nierenfunktion hinausgehen.
Methotrexat		778,13 ^c	
NB-UVB		161,49–427,83 ^c	Die Jahrestherapiekosten stellen eine weitestgehend plausible Spanne dar, können jedoch patientenindividuell unterschiedlich sein.
Secukinumab		21 367,96 ^d	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten stellen eine Überschätzung dar, da der pU den Verbrauch zu hoch ansetzt und den Verwurf vernachlässigt.

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Guselkumab	Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	26 907,47 ^c	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Adalimumab		22 125,40 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Überschätzung dar, da der pU den Verbrauch zu hoch ansetzt und den Verwurf vernachlässigt. Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen stellen eine Überschätzung dar, da der pU Leistungen ansetzt, die nicht aus der Fachinformation hervorgehen.
Infliximab		16 092,78 ^e	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Unterschätzung dar, da der pU den Verwurf vernachlässigt. Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen sind weitestgehend plausibel. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß sind plausibel.
Ustekinumab		20 867,73 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Überschätzung dar, da der pU den Verbrauch zu hoch ansetzt und den Verwurf vernachlässigt. Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen sind weitestgehend plausibel.
Secukinumab		21 367,96 ^d	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten stellen eine Überschätzung dar, da der pU den Verbrauch zu hoch ansetzt und den Verwurf vernachlässigt.
<p>a: Angaben des pU b: Diese Population umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets, außer die in Fragestellung B genannten Patientinnen und Patienten. c: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. d: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. e: Für Infliximab weist der pU die Kosten für 2 Präparate aus. Es wird ausschließlich das wirtschaftlichere Präparat berücksichtigt. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm); pU: pharmazeutischer Unternehmer; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Tremfya soll gemäß Fach- und Gebrauchsinformation angewendet werden, d.h. in der zugelassenen Dosierung sowie unter Berücksichtigung aller in der Fachinformation dargestellten Gegenanzeigen sowie besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen.

Tremfya ist zur Anwendung unter der Leitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung der Plaque-Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen.

Vor Beginn der Behandlung mit Tremfya sind die entsprechend aufgeführten Gegenanzeigen zu beachten:

- *Schwerwiegende Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile. Im Falle einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion sollte die Anwendung von Tremfya unverzüglich abgebrochen werden.*
- *Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose).*

Vor Beginn einer Behandlung mit Tremfya sollten die Patienten auf Tuberkulose-Infektionen untersucht werden. Mit Tremfya behandelte Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver Tuberkulose in der Vorgeschichte sollte entweder ein angemessener Behandlungslauf bestätigt werden können, wenn dieses nicht der Fall ist, eine Anti-Tuberkulose-Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Eine Behandlung mit Tremfya sollte bei Patienten mit klinisch relevanten aktiven Infektionen erst nach dem Abklingen oder einer angemessenen Behandlung der Infektion eingeleitet werden. Wenn ein Patient eine klinisch relevante oder schwerwiegende Infektion entwickelt oder nicht auf die Standardtherapie reagiert, sollte er engmaschig überwacht und Tremfya bis zum Abklingen der Infektion abgesetzt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:

- *Gleichzeitige Immunsuppressiva- oder Phototherapie. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tremfya in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie wurden nicht untersucht.*

Art der Anwendung:

- *Subkutane Anwendung. Wenn möglich, sollten Hautbereiche, die von Psoriasis betroffen sind, als Injektionsstelle vermieden werden.*

- *Nach der Entnahme von Tremfya aus dem Kühlschrank ist die Fertigspritze im Umkarton zu belassen und bis zur Injektion 30 Minuten zu warten, damit die Fertigspritze Raumtemperatur erreicht. Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden.*
- *Vor Gebrauch der Fertigspritze empfiehlt es sich, diese visuell zu prüfen. Die Lösung sollte klar und farblos bis hellgelb sein und kann wenige kleine weiße oder durchsichtige Partikel enthalten.*
- *Nach angemessener Schulung in subkutaner Injektionstechnik können Patienten Tremfya selbst injizieren, wenn der Arzt dies für angebracht hält. Jedoch soll der Arzt eine entsprechende medizinische Nachbeobachtung der Patienten sicherstellen. Die Patienten sind angewiesen, die vollständige Menge an Tremfya gemäß der Beilage „Hinweise zur Anwendung“, die der Verpackung beiliegt, zu injizieren.“*

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Janssen. Tremfya 100mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 11.2017 [Zugriff: 28.11.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Biogen. Fumaderm initial, Fumaderm: Fachinformation [online]. 01.2016 [Zugriff: 30.11.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
7. Nast A, Boehncke W-H, Mrowietz U, Ockenfels H-M, Philipp S, Reich K et al. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris: Update 2011. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9(Suppl 2): S1-S104.
8. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis [online]. 2004. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf.
9. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, Prinz JC, Wasfi Y, Li S et al. A phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 136-144.
10. Abbvie. Humira (Adalimumab) 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze / Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. 09.2017. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. *Clin Trials* 2008; 5(3): 225-239.
12. European Medicines Agency. CHMP assessment report Tremfya (Guselkumab - Janssen-Cilag): procedure no. EMEA/H/C/004271/0000 [online]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004271/smps/Positive/human_smop_001193.jsp&mid=WC0b01ac058001d127.

13. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011; 303(1): 1-10.
14. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157(4): 238-244.
15. Weisman S, Pollack CR, Gottschalk RW. Psoriasis disease severity measures: comparing efficacy of treatments for severe psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2003; 14(3): 158-165.
16. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(3): 333-337.
17. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(4): 645-648.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Secukinumab. 2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) [online]. 17.08.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_TrG.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ixekizumab. 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf.
21. Feldman SR, Mathias SD, Schenkel B, Colwell HH, McQuarrie K, Randazzo B et al. Development of a patient-reported outcome questionnaire for use in adults with moderate-to-severe plaque psoriasis: the Psoriasis Symptoms and Signs Diary. *Journal of Dermatology and Dermatologic Surgery* 2016; 20(1): 19-26.
22. Mathias SD, Feldman SR, Crosby RD, Colwell HH, McQuarrie K, Han C. Measurement properties of a patient-reported outcome measure assessing psoriasis severity: the Psoriasis Symptoms and Signs Diary. *J Dermatolog Treat* 2016; 27(4): 322-327.

23. Janssen-Cilag. 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): study CNTO1959PSO3008; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.
24. Janssen-Cilag. 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): study CNTO1959PSO3008; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2017.
25. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2): 206-212.
26. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19(3): 210-216.
27. Ware JE. SF-36 health survey update. *Spine* 2000; 25(24): 3130-3139.
28. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36); I: conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6): 473-483.
29. Novartis Pharma. Secukinumab (Cosentyx): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A: mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis. 2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-861/2015-05-29_Modul3A_Secukinumab.pdf.
30. Celgene. Apremilast (Otezla): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A. 2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-789/2015-02-13_Modul3A_Apremilast.pdf?
31. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010; 90(2): 147-151.
32. Schäfer I, Rustenbach SJ, Radtke M, Augustin J, Glaeske G, Augustin M. Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland: Auswertung von Sekundärdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung. *Gesundheitswesen* 2011; 73(5): 308-313.
33. Statistisches Bundesamt. Hochrechnung des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Gesamtbevölkerung: Stichtag 31.12.2016 [online]. In: GENESIS-Online. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleErgebnis/12421-0001>.
34. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet* 2015; 386(9997): 983-994.
35. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361(5): 496-509.
36. Augustin M, Krüger K, Radtke MA, Schwippel I, Reich K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology* 2008; 216(4): 366-372.

37. Augustin M, Reich K, Reich C, Purwins S, Jeff Rustenbach S, Schäfer I et al. Quality of psoriasis care in Germany: results of the national study PsoHealth 2007. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6(8): 640-645.
38. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; 2005 bis 2016 [online]. 07.2017. URL: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf.
39. Nast A, Reytan N, Rosumeck S, Erdmann R, Rzany B. Low prescription rate for systemic treatments in the management of severe psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in dermatological practices in Berlin and Brandenburg, Germany: results from a patient registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(11): 1337-1342.
40. Kompetenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie. PsoBest Register 2017: aktuelle Einschlusszahlen per 09.11.2017 [online]. URL: <https://www.psobest.de/aktuelles/einschlusszahlen>.
41. Augustin M. Nutzen und Sicherheit der systemischen Psoriasis-Therapie im Langzeitverlauf: Einrichtung und Betrieb eines Registers zur Versorgung mit Biologika und Systemtherapeutika in Deutschland; Studienprotokoll; Amendment Nr. 1 [online]. 02.02.2015 [Zugriff: 10.01.2018]. URL: https://www.psobest.de/wp-content/uploads/downloads/2015/05/PsoBest_Studienprotokoll_v2.pdf.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Secukinumab. 2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ixekizumab. 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_BAnz.pdf.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Apremilast. 2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151_BAnz.pdf.
45. Dexcel Pharma. Deximune 25 mg / 50 mg / 100 mg Weichkapseln.
46. Pfizer. Lantarel (Methotrexat) Tabletten: Fachinformation [online]. 08.2017. URL: <http://www.fachinfo.de>.

47. Novartis Pharma. Cosentyx (Secukinumab) 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 08.2017. URL: <http://www.fachinfo.de>.
48. Pfizer. Inflectra (Infliximab) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 11.2016. URL: <http://www.fachinfo.de>.
49. Janssen. STELARA (Ustekinumab) 45 mg/90 mg Injektionslösung / STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 03.2017. URL: <http://www.fachinfo.de>.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss. Balneophototherapie: zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 21.05.2008. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-694/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie_Abschluss.pdf.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Balneophototherapie [online]. 13.03.2008. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-645/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie_BAnz.pdf.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung: Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (früher BUB-Richtlinie) [online]. 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1442/MVV-RL_2017-06-15_iK-2017-08-30.pdf.
53. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017. URL: https://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/atc/wido_arz_amtlicher_atc_index_2017_1216.zip.
54. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 05.02.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
55. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand 4. Quartal 2017 [online]. URL: <http://www.kbv.de/media/EBMBrowserHtml.zip>.
56. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M et al. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris: Update 2017 [online]. 10.2017 [Zugriff: 18.01.2018]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf.

57. Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenkassen. "Hilfstaxe" (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen); Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen (Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015) [online]. 01.10.2015. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf.
58. Novartis Pharma. Secukinumab (Cosentyx): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A: erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1809/2017-02-27_Modul3A_Secukinumab.pdf.

Anhang A – Ergebnisse, Woche 24 (Fragestellung A)

A.1 – Kaplan-Meier-Kurven

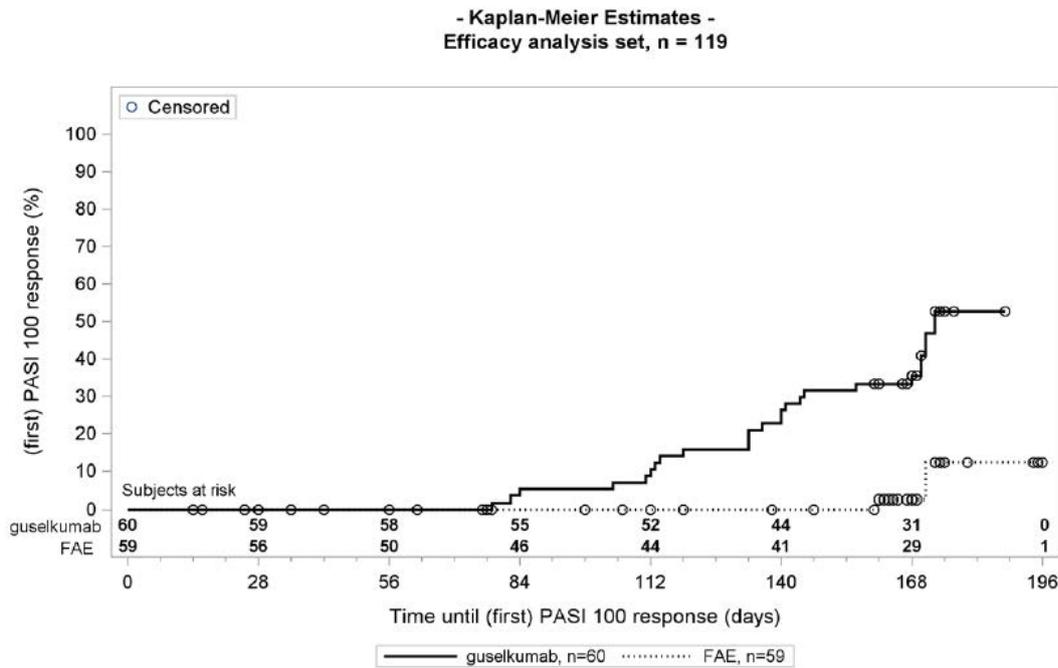


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Remission (PASI 100) aus der Studie POLARIS

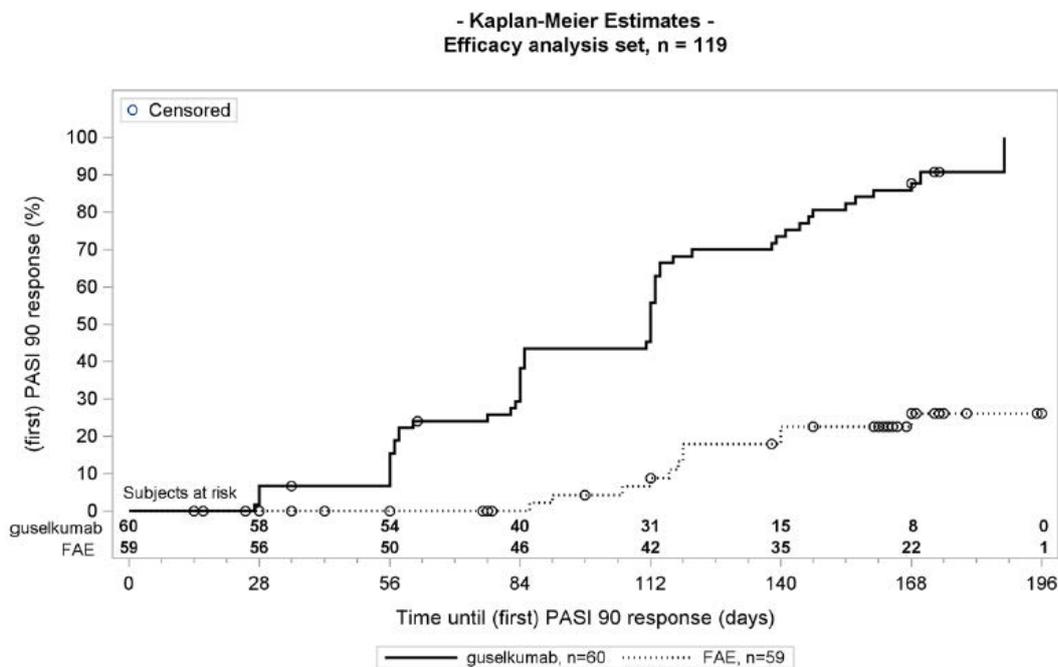


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 90 aus der Studie POLARIS

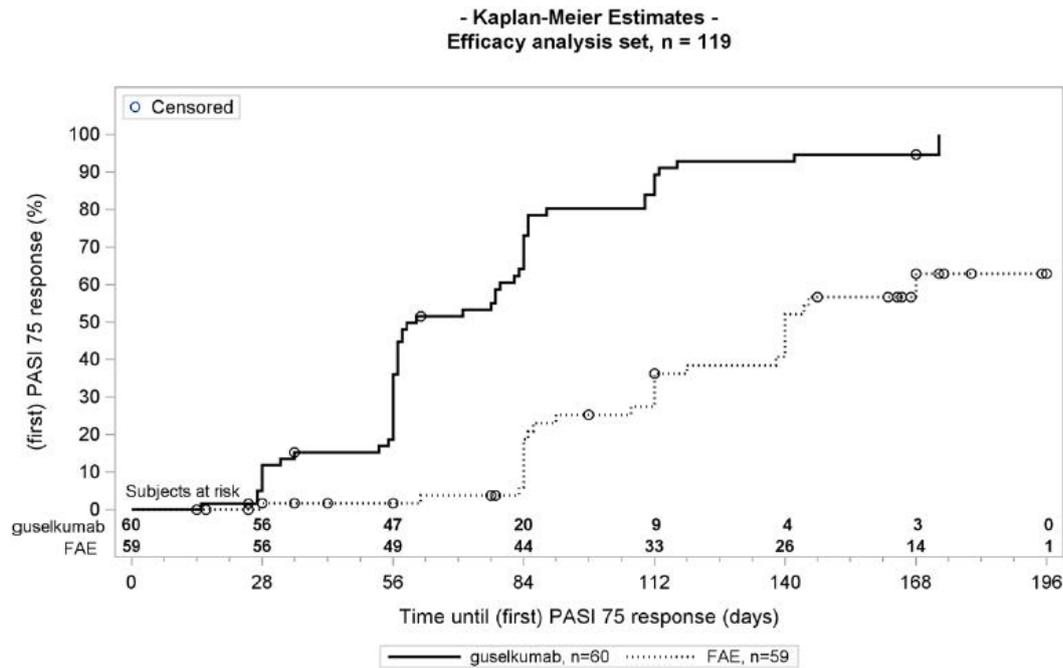


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 75 aus der Studie POLARIS

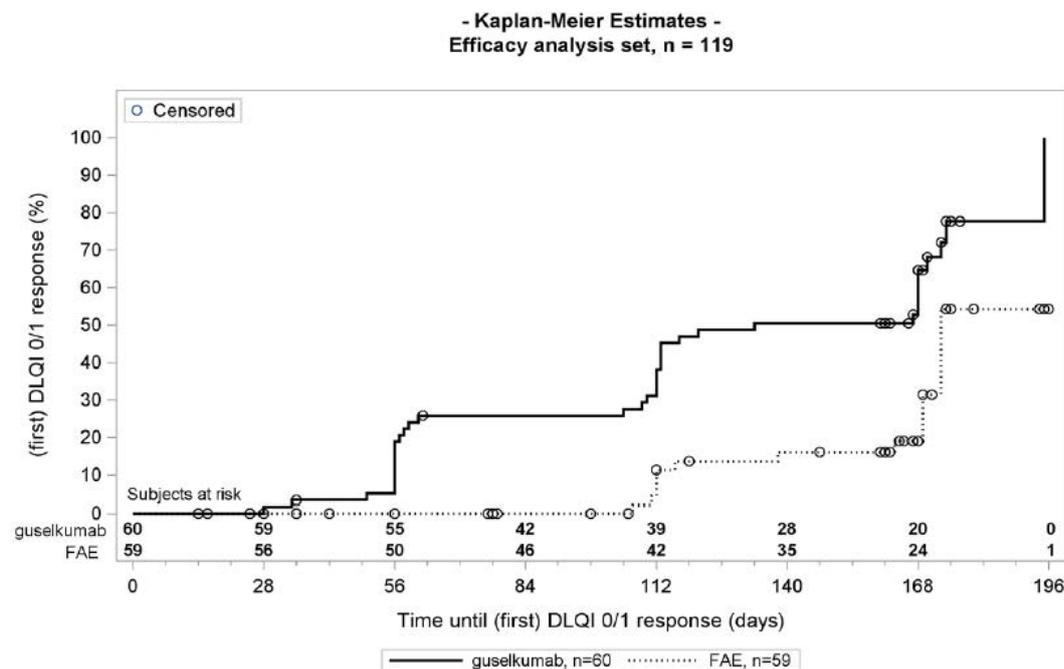


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt DLQI (0 oder 1) aus der Studie POLARIS

A.2 – Nebenwirkungen

Tabelle 36: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Fumarsäureester, Woche 24 (Fragestellung A)

Studie (Zeitpunkt) SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 60	Fumarsäureester N = 58
POLARIS		
Gesamtrate UE	44 (73,3)	57 (98,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30 (50,0)	25 (43,1)
Nasopharyngitis	20 (33,3)	15 (25,9)
Rhinitis	4 (6,7)	0 (0)
Harnwegsinfektion	3 (5,0)	1 (1,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (21,7)	47 (81,0)
Diarrhoe	5 (8,3)	34 (58,6)
Schmerzen Oberbauch	1 (1,7)	17 (29,3)
Abdominalschmerz	0 (0)	7 (12,1)
Uebelkeit	0 (0)	6 (10,3)
abdominale Beschwerden	0 (0)	3 (5,2)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (18,3)	10 (17,2)
Kopfschmerz	8 (13,3)	8 (13,8)
Untersuchungen	9 (15,0)	6 (10,3)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (5,0)	3 (5,2)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0 (0)	3 (5,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (15,0)	7 (12,1)
Arthralgie	2 (3,3)	3 (5,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (11,7)	13 (22,4)
Psoriasis	1 (1,7)	6 (10,3)
Pruritus	0 (0)	5 (8,6)
Gefaesskrankungen	5 (8,3)	20 (34,5)
Hypertonie	4 (6,7)	1 (1,7)
Hitzegefuehl	0 (0)	18 (31,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (6,7)	4 (6,9)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (5,0)	1 (1,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (5,0)	10 (17,2)
Ermuedung	1 (1,7)	5 (8,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (5,0)	5 (8,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (5,0)	4 (6,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Fumarsäureester, Woche 24 (Fragestellung A) (Fortsetzung)

Studie (Zeitpunkt) SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 60	Fumarsäureester N = 58
POLARIS		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (3,3)	19 (32,8)
Eosinophilie	1 (1,7)	5 (8,6)
Lymphopenie	0 (0)	15 (25,9)
a: MedDRA-Version: 19.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 37: Alle SUE (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Fumarsäureester, Woche 24 (Fragestellung A)

Studie (Zeitpunkt) SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 60	Fumarsäureester N = 58
POLARIS		
Gesamtrate SUE	3 (5,0)	2 (3,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,7)	0 (0)
Thymusvergroesserung	1 (1,7)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,7)	0 (0)
Leistenbruch	1 (1,7)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,7)	0 (0)
Hydronephrose	1 (1,7)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0)	1 (1,7)
Sarkoidose	0 (0)	1 (1,7)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (1,7)
Lipom	0 (0)	1 (1,7)
a: MedDRA-Version: 19.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 38: Alle UE, welche zum Therapieabbruch führten (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Fumarsäureester, Woche 24 (Fragestellung A)

Studie (Zeitpunkt) SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 60	Fumarsäureester N = 58
POLARIS (24 Wochen)		
Gesamtrate UE, welche zum Therapieabbruch führten	0 (0)	16 (27,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	8 (13,8)
Diarrhoe	0 (0)	5 (8,6)
Schmerzen Oberbauch	0 (0)	3 (5,2)
Bauch aufgetrieben	0 (0)	1 (1,7)
Dyspepsie	0 (0)	1 (1,7)
gastrointestinale Schmerzen	0 (0)	1 (1,7)
Uebelkeit	0 (0)	1 (1,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	6 (10,3)
Lymphopenie	0 (0)	6 (10,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	2 (3,4)
Psoriasis	0 (0)	2 (3,4)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0)	1 (1,7)
Sarkoidose	0 (0)	1 (1,7)
Gefaesserkrankungen	0 (0)	1 (1,7)
Hitzegefuehl	0 (0)	1 (1,7)
a: MedDRA-Version: 19.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang B – Ergebnisse, Woche 24 (Fragestellung B)

B.1 – Kaplan-Meier-Kurven

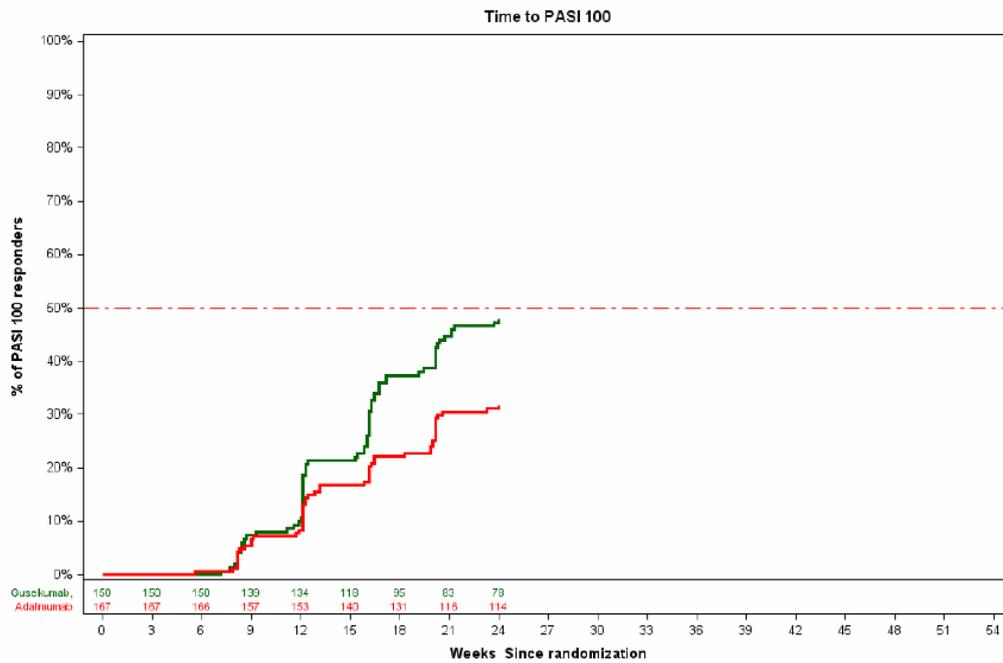


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Remission (PASI 100) aus der Studie VOYAGE 1 bis Woche 24

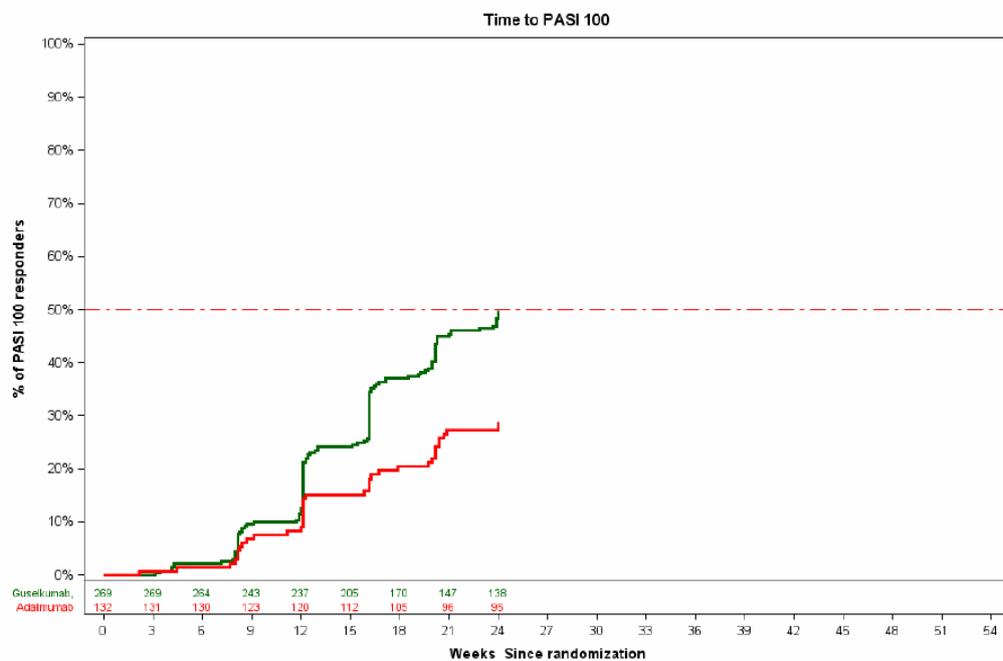


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Remission (PASI 100) aus der Studie VOYAGE 2 bis Woche 24

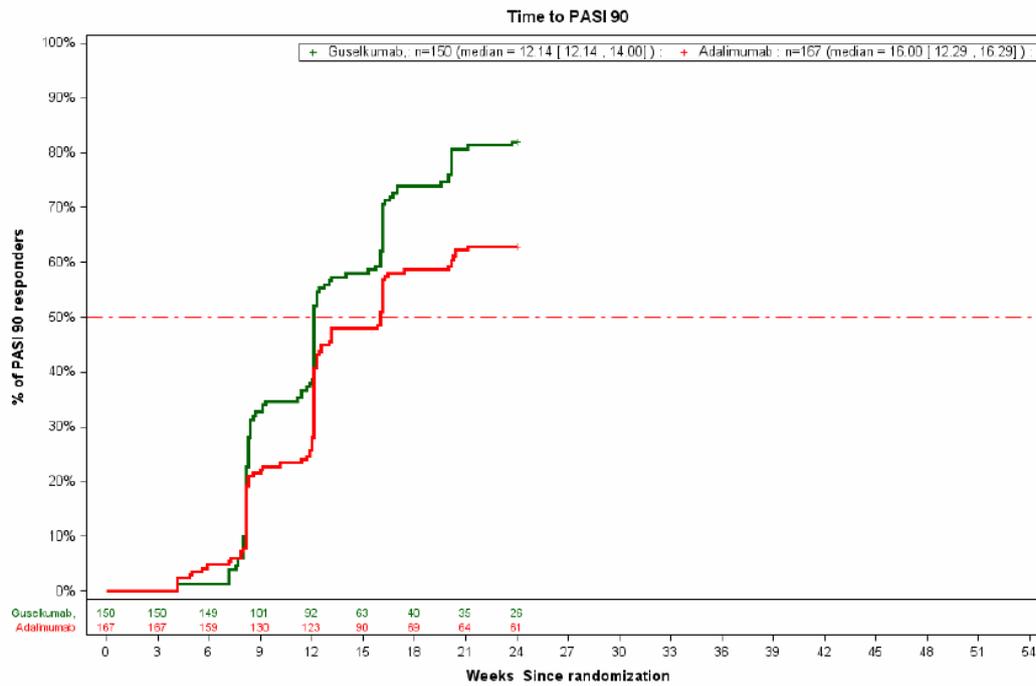


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 90 aus der Studie VOYAGE 1 bis Woche 24

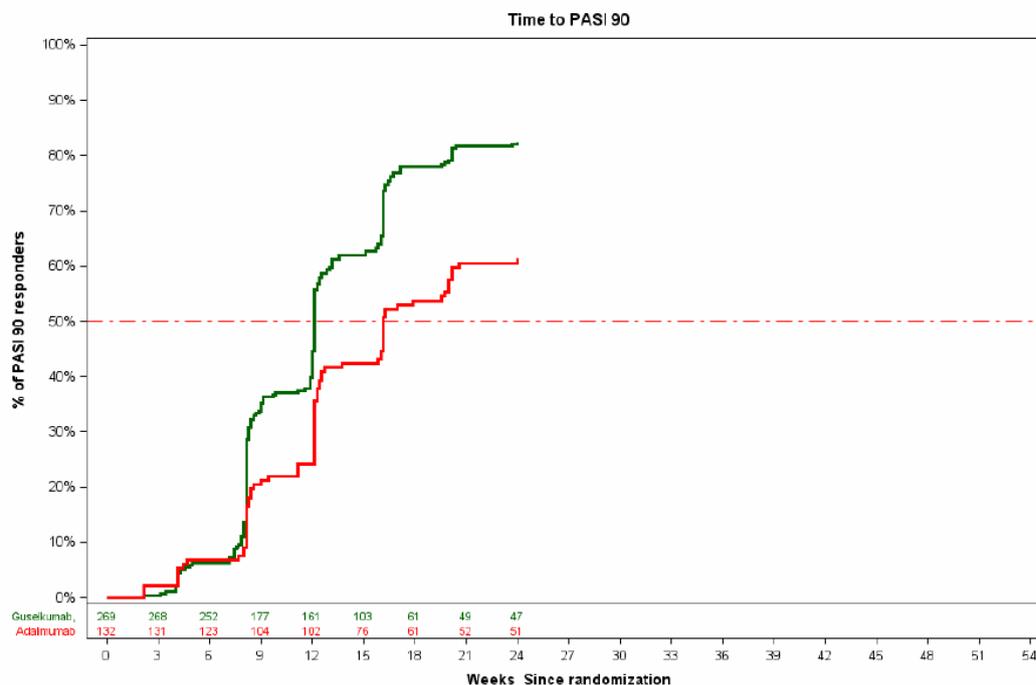


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 90 aus der Studie VOYAGE 2 bis Woche 24

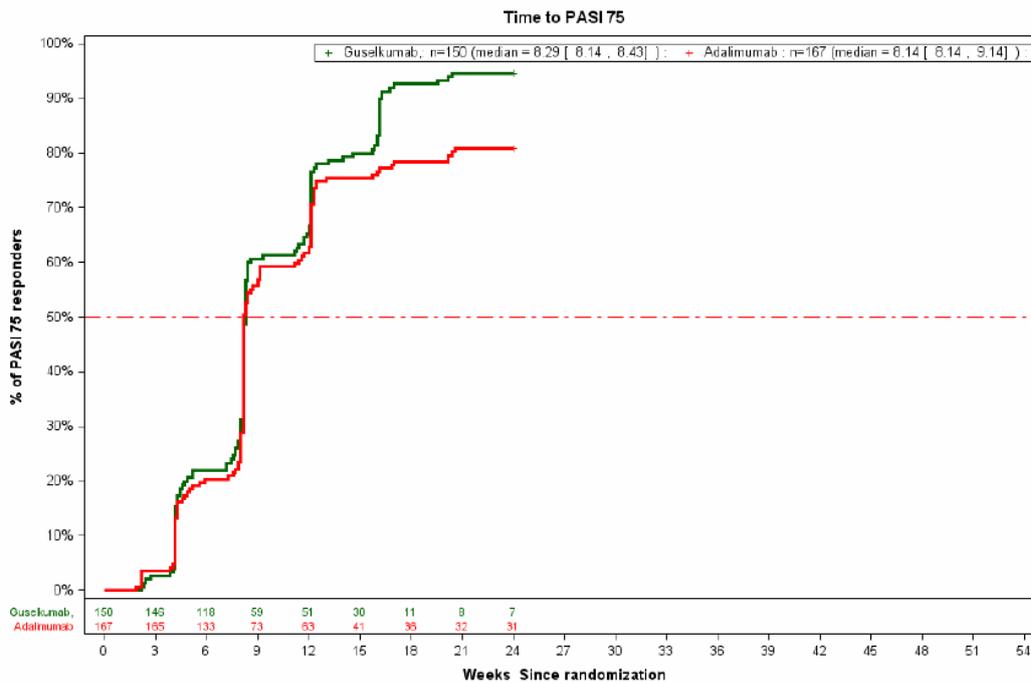


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 75 aus der Studie VOYAGE 1 bis Woche 24

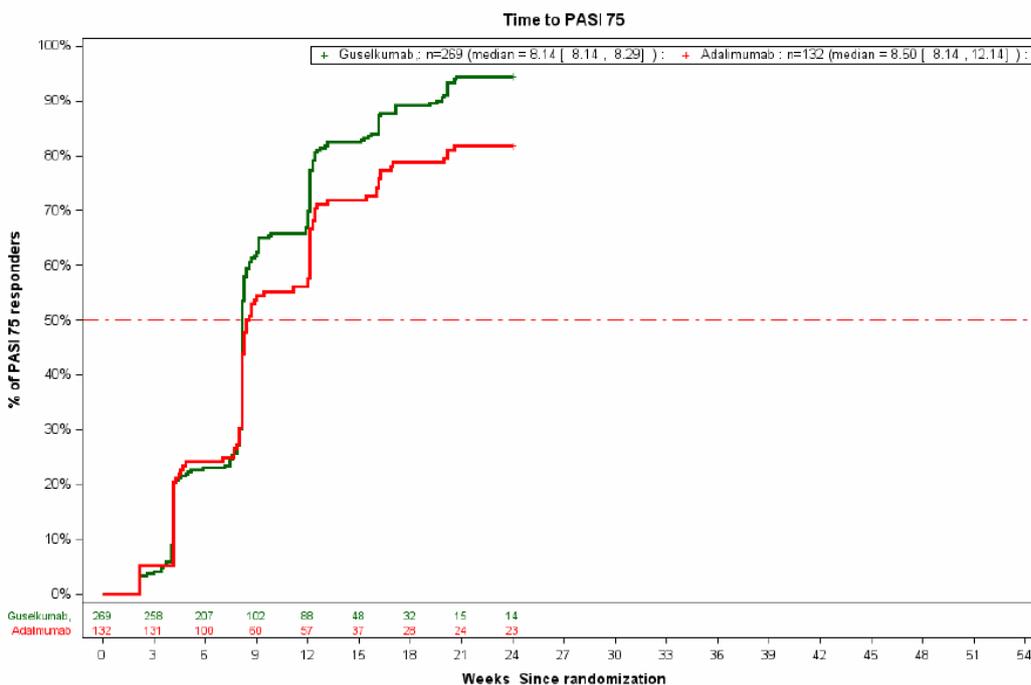


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 75 aus der Studie VOYAGE 2 bis Woche 24

B.2 – Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PSSD

Guselkumab vs. Adalimumab - Sensitivitätsanalyse
 PSSD Symptom Score 0
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

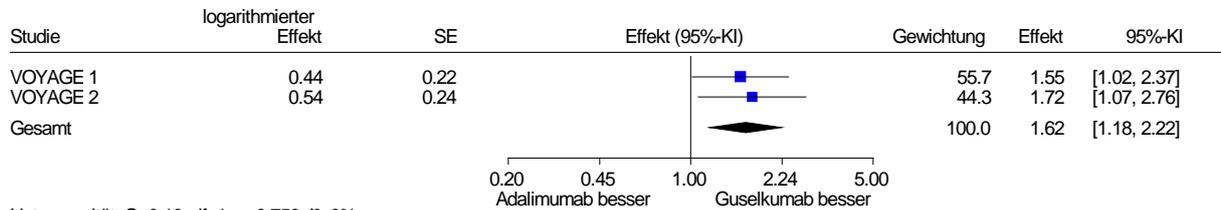


Abbildung 13: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Inverse-Varianz-Methode) für den Endpunkt patientenbasierte Symptomatik (PSSD Symptom Score 0), Sensitivitätsanalyse (siehe Abschnitt 2.6.2.2)

Guselkumab vs. Adalimumab - Sensitivitätsanalyse
 PSSD Sign Score 0
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

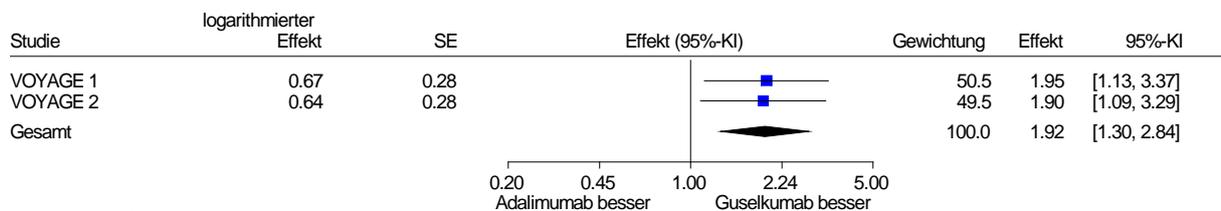


Abbildung 14: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Inverse-Varianz-Methode) für den Endpunkt patientenbasierte Symptomatik (PSSD Symptom Score 0), Sensitivitätsanalyse (siehe Abschnitt 2.6.2.2)

B.3 – Nebenwirkungen, Woche 28

Tabelle 39: Alle SUEs (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 28 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1)

Studie (Zeitpunkt) SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 150	Adalimumab N = 166
VOYAGE 1		
Gesamtrate SUE	3 (2,0)	7 (4,2)
Herzerkrankungen	0 (0)	3 (1,8)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0)	1 (0,6)
Herzinsuffizienz	0 (0)	1 (0,6)
Myokardiale Ischaemie	0 (0)	1 (0,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,7)	0 (0)
Nabelbruch	1 (0,7)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	1 (0,6)
ischaemische Hepatitis	0 (0)	1 (0,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	0 (0)	2 (1,2)
Abdominalabszess	0 (0)	1 (0,6)
Zellulitis	0 (0)	1 (0,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,7)	1 (0,6)
Fraktur des Schluesselbeins	1 (0,7)	0 (0)
Fistel nach einem Eingriff	0 (0)	1 (0,6)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (0,6)
Suizidversuch	0 (0)	1 (0,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,7)	0 (0)
akute Nierenschaedigung	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	1 (0,6)
Psoriasis erythrodermica	0 (0)	1 (0,6)
a: MedDRA-Version: unbekannt; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 40: Alle UEs, welche zum Therapieabbruch führten (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 28 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1)

Studie (Zeitpunkt) SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 150	Adalimumab N = 166
VOYAGE 1		
Gesamtrate UE, welche zum Therapieabbruch führten	2 (1,3)	6 (3,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,7)	0 (0)
Brustkorbbeschwerden	1 (0,7)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	1 (0,6)
Abdominalabszess	0 (0)	1 (0,6)
Untersuchungen	0 (0)	1 (0,6)
Leberenzym erhöht	0 (0)	1 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,7)	0 (0)
Multiple Sklerose	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	2 (2,4)
Erythematodes integumentalis	0 (0)	1 (0,6)
Dermatitis atopisch	0 (0)	1 (0,6)
Psoriasis	0 (0)	2 (1,2)
a: MedDRA-Version: unbekannt; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 41: Alle SUEs (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 28 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 2)

Studie (Zeitpunkt) SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 269	Adalimumab N = 132
VOYAGE 2		
Gesamtrate SUE	9 (3,3)	6 (4,5)
Herzerkrankungen	1 (0,4)	1 (0,8)
Myokardinfarkt	1 (0,4)	1 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (0,8)
Leistenbruch	0 (0)	1 (0,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,4)	0 (0)
Steatosis hepatis	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (0,7)	2 (1,5)
Bronchitis	1 (0,4)	0 (0)
Weichteilinfektion	1 (0,4)	0 (0)
disseminierte Tuberkulose	0 (0)	1 (0,8)
Abszess an der Injektionsstelle	0 (0)	1 (0,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,4)	2 (1,5)
Bandscheibenprotrusion	1 (0,4)	0 (0)
Psoriasis arthropathica	0 (0)	2 (1,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,4)	0 (0)
Prostatakarzinom	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,4)	0 (0)
Myelitis transversa	1 (0,4)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (0,8)
Suizidversuch	0 (0)	1 (0,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,4)	0 (0)
Nierenkolik	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,4)	0 (0)
Ovarialzyste	1 (0,4)	0 (0)
a: MedDRA-Version: unbekannt; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 42: Alle UEs, welche zum Therapieabbruch führten (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 28 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 2)

Studie (Zeitpunkt) SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 269	Adalimumab N = 132
VOYAGE 2		
Gesamtrate UE, welche zum Therapieabbruch führten	4 (1,5)	4 (3,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,4)	0 (0)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,4)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	1 (0,8)
disseminierte Tuberkulose	0 (0)	1 (0,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	1 (0,8)
Psoriasis arthropathica	0 (0)	1 (0,8)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,4)	0 (0)
Prostatakarzinom	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,4)	0 (0)
Myelitis transversa	1 (0,4)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (0,8)
Suizidversuch	0 (0)	1 (0,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	1 (0,8)
Psoriasis	0 (0)	1 (0,8)
Gefaesserkrankungen	1 (0,4)	0 (0)
Hypertonie	1 (0,4)	0 (0)
a: MedDRA-Version: unbekannt; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang C – Ergebnisse (ergänzend dargestellt), Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1)

C.1 – Ergebnisse

Tabelle 43: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
VOYAGE 1					
Mortalität					
Gesamtmortalität	150	0 (0)	166	1 (0,6)	–
Morbidität					
PASI ^b					
Remission (PASI 100)	150	67 (44,7) ^c	167	37 (22,2) ^c	2,08 [1,49; 2,89]; < 0,001
PASI 90 ^b	150	113 (75,3) ^c	167	87 (52,1) ^c	1,41 [1,19; 1,68]; < 0,001
PASI 75 ^b	150	133 (88,7) ^c	167	110 (65,9) ^c	1,32 [1,17; 1,49]; < 0,001
patientenberichtete Symptomatik (PSSD)					
Symptom Score 0 ^b	150	44 (29,3) ^d	167	25 (15,0) ^d	1,99 [1,28; 3,11]; 0,002
Sign Score 0 ^b	150	38 (25,3) ^d	167	19 (11,4) ^d	2,31 [1,37; 3,89]; < 0,001
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)				keine Daten ^e	
Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0)				keine Daten ^e	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1) ^b	150	83 (55,3) ^f	167	61 (36,5) ^f	1,57 [1,23; 2,02]; < 0,001
<p>a: RR, 95 %-KI und p-Wert wurden mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, bei der die Stratifizierung bezüglich der Studienzentren berücksichtigt wurde, bestimmt.</p> <p>b: NRI-Analyse</p> <p>c: Es liegen keine Angaben zur Anzahl ersetzter Werte vor. Es ist jedoch bekannt, dass 8,5 % der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Guselkumab und 15,6 % der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Adalimumab vor Woche 48 abgebrochen haben und somit ihre Werte in der Analyse ersetzt worden sein müssen.</p> <p>d: Es liegen keine Angaben zur Anzahl ersetzter Werte vor. Es ist jedoch bekannt, dass zu Woche 48 für 19,3 % und 29,9 % der Patientinnen und Patientinnen und Patienten (Guselkumab und Adalimumab) der relevanten Teilpopulation keine Erhebung vorlag.</p> <p>e: Für die relevante Teilpopulation legt der pU keine Auswertungen vor.</p> <p>f: Es liegen keine Angaben zur Anzahl ersetzter Werte vor. Es ist jedoch bekannt, dass zu Woche 48 für 6,7 % und 15,6 % der Patientinnen und Patienten (Guselkumab und Adalimumab) der relevanten Teilpopulation keine Erhebung vorlag.</p> <p>hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment; vs.: versus</p>					

Tabelle 44: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
VOYAGE 1					
Morbidity					
PASI					
Remission (PASI 100)	150	5,55 [4,63; 7,62] k. A.	167	n. e. [11,14; n. b.] k. A.	2,00 [1,46; 2,75]; < 0,001
<i>PASI 90</i>	<i>150</i>	<i>2,79 [2,79; 3,22] k. A.</i>	<i>167</i>	<i>3,68 [2,83; 3,75] k. A.</i>	<i>1,55 [1,19; 2,02]; 0,001</i>
<i>PASI 75</i>	<i>150</i>	<i>1,91 [1,87; 1,94] k. A.</i>	<i>167</i>	<i>1,87 [1,87; 2,10] k. A.</i>	<i>1,18 [0,92; 1,52]; 0,200</i>
patientenberichtete Symptomatik (PSSD)					
Symptom Score 0	150	n. e. [6,51; n. b.] k. A.	167	n. e. k. A.	1,85 [1,28; 2,68]; 0,001
Sign Score 0	150	n. e. k. A.	167	n. e. k. A.	1,86 [1,24; 2,80]; 0,003
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)				keine Daten ^b	
Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0)				keine Daten ^b	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)	150	5,52 [3,75; 5,59] k. A.	167	11,07 [5,59; 11,24] k. A.	1,88 [1,38; 2,57]; < 0,001
<p>a: HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Studienzentren. b: Für die relevante Teilpopulation legt der pU keine Auswertungen vor. DLQI: Dermatology Life Quality Index; hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; NRI: Non-responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Assessment; vs.: versus</p>					

Tabelle 45: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (Morbidity [NAPSI], dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
VOYAGE 1					
Morbidity					
Erscheinungsfreiheit der Nägel					
NAPSI 0 ^c	97	38 (39,2)	105	53 (50,5)	0,78 [0,57; 1,06]; 0,111
<p>a: Laut Studienbeginn erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn. Der pU macht keine expliziten Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation zu Studienbeginn betroffen waren. Aufgrund von ebenfalls vorgelegten Auswertungen für die Operationalisierung über die Veränderung seit Studienbeginn wird davon ausgegangen, dass dies für die angegebenen Anzahlen zutrif.</p> <p>b: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [5]).</p> <p>c: NRI-Analyse; Anteil ersetzter Werte ist unbekannt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRI: Non-responder Imputation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>					

Tabelle 46: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (Morbidity [NAPSI], Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1)

Studie Endpunktkategorie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
VOYAGE 1					
Morbidity					
Erscheinungsfreiheit der Nägel					
NAPSI 0	150	11,20 [11,07; n. b.] k. A.	167	11,07 [11,07; 11,27] k. A.	0,42 [0,26; 0,69]; < 0,001
<p>a: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn. Der pU macht keine expliziten Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation zu Studienbeginn betroffen waren. Aufgrund von ebenfalls vorgelegten Auswertungen für die Operationalisierung über die Veränderung seit Studienbeginn wird davon ausgegangen, dass dies für etwa 60 % der Patientinnen und Patienten zutraf. Wie mit den übrigen 40 % der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Analyse umgegangen wurde, wird vom pU nicht beschrieben.</p> <p>b: HR, 95 %-KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Studienzentren. HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; n. b.: nicht berechenbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>					

Tabelle 47: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
VOYAGE 1					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	150	114 (76,0)	166	122 (73,5)	–
SUEs	150	6 (4,0)	166	11 (6,6)	0,60 [0,23; 1,59]; 0,330
Abbruch wegen UEs	150	3 (2,0)	166	7 (4,2)	0,47 [0,13; 1,80]; 0,342
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	150	78 (52,0)	166	79 (47,6)	1,09 [0,88; 1,36]; 0,499
ggf. weitere spezifische UEs				k. A. ^b	
a: RR, 95 %-KI und p-Wert wurden mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, bei der die Stratifizierung bezüglich der Studienzentren berücksichtigt wurde, bestimmt. b: Auf Basis der Unterlagen des pU ist keine abschließende Auswahl von spezifischen UEs für die relevante Teilpopulation möglich (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

C.2 – Kaplan-Meier-Kurven

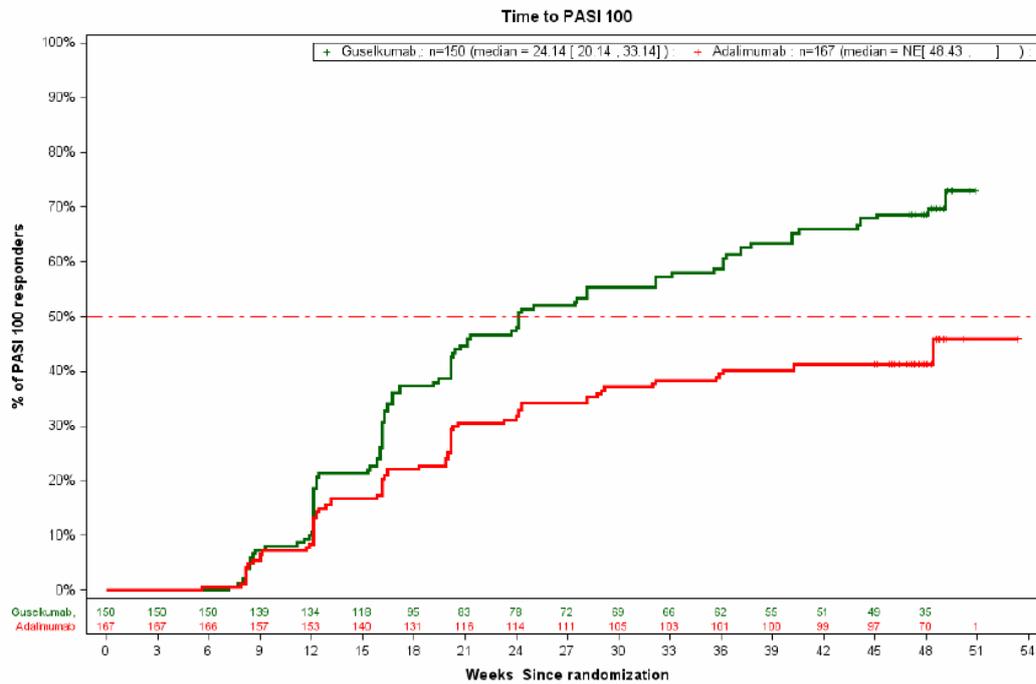


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Remission (PASI 100) aus der Studie VOYAGE 1 bis Woche 48

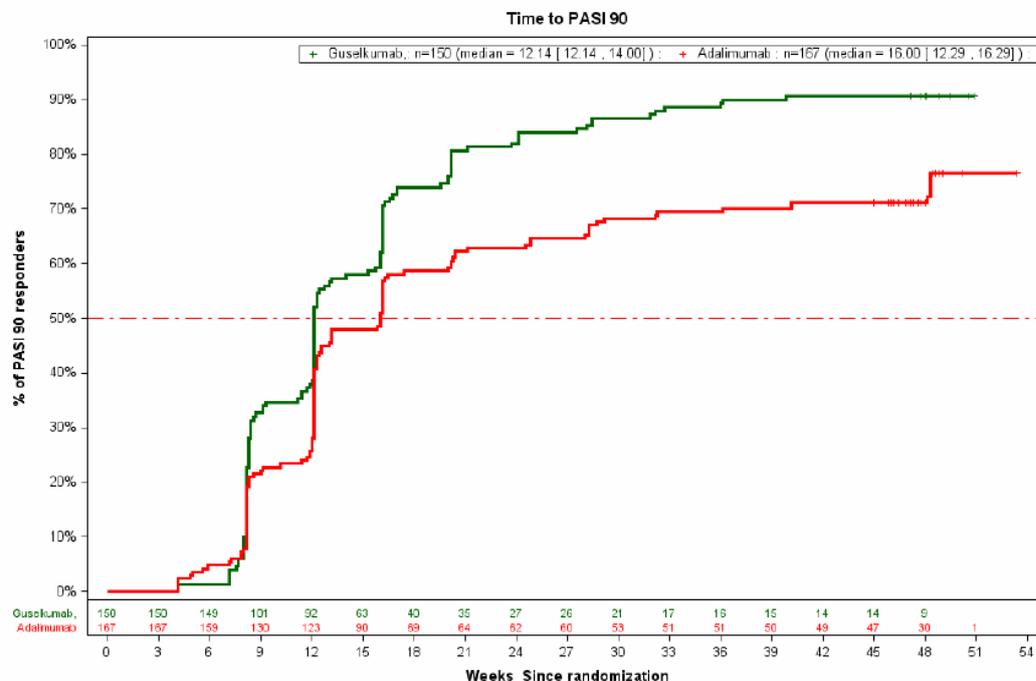


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 90 aus der Studie VOYAGE 1 bis Woche 48

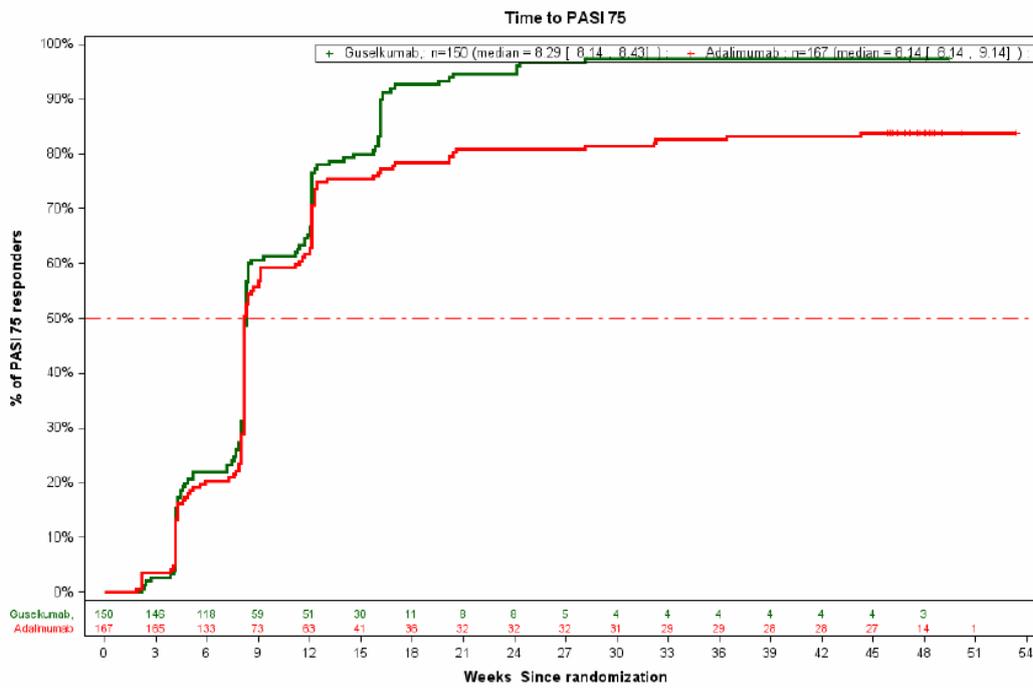


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 75 aus der Studie VOYAGE 1 bis Woche 48

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Kunz, Hans- Detlev, Deutscher Psoriasis Bund e. V.	ja	nein / nein	nein / nein	ja / nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?