

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 Morbiditätspunkte 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.