

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Guselkumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.12.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend gewesen ist.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie unterscheidet sich je nach Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten. Die sich daraus ergebenden Fragestellungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Guselkumab

| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---------------|--|---|
| 1 | allein oder in Kombination mit Methotrexat bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b | Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat |
| 2 | allein oder in Kombination mit Methotrexat bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben | Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat |

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. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL17: Interleukin-17;
 pU: pharmazeutischer Unternehmer

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.

Fragestellung 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Studienpool und Studiencharakteristika

Der pU legt für seine Nutzenbewertung die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 vor. Diese Studien wurden bereits in die Erstbewertung von Guselkumab bei Patientinnen und Patienten mit Plaque Psoriasis (IQWiG-Bewertung A17-60) eingeschlossen.

Bei den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien, die weltweit durchgeführt wurden. In beiden Studien wurde Guselkumab im Vergleich zu Placebo und Adalimumab bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis untersucht. In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen, für die eine systemische Therapie oder Fototherapie infrage kam und die entweder systemtherapienaiv waren oder bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt waren. Das Vorliegen einer Psoriasis-Arthritis war keine Voraussetzung für den Einschluss in die Studien. Patientinnen und Patienten, die neben einer Plaque-Psoriasis auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen, konnten aber in die Studien eingeschlossen werden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind nur diejenigen Patientinnen und Patienten relevant, die neben einer Plaque-Psoriasis auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen. Der pU legt daher aus beiden Studien Auswertungen zu Teilpopulationen mit patientenberichteter symptomatischer Psoriasis-Arthritis vor. Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar. Die abgegrenzten Teilpopulationen kommen für die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab bei Psoriasis-Arthritis grundsätzlich infrage. Guselkumab ist für die Behandlung einer aktiven Psoriasis-Arthritis zugelassen. Im Dossier erfolgt jedoch keinerlei Charakterisierung der Erkrankung, abgesehen von der Krankheitsdauer. Insbesondere fehlen Informationen dazu, ob bei den Patientinnen und Patienten eine aktive Psoriasis-Arthritis vorlag, etwa anhand der Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis (CASPAR)-Kriterien.

Ergebnisse

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Symptomatik beziehen sich ausschließlich auf die Indikation Plaque-Psoriasis. Diese sind ohne Informationen zu spezifischen Endpunkten für die Indikation Psoriasis-Arthritis nicht hinreichend interpretierbar.

Um den Zusatznutzen von Guselkumab bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis zu bewerten muss mindestens ein geringerer Nutzen für spezifische Endpunkte zur Psoriasis-Arthritis ausgeschlossen werden. Dafür sind Ergebnisse zu Endpunkten für die Psoriasis-Arthritis-spezifische Symptomatik (ergänzt durch Erhebungen der gesundheitsbezogenen

Lebensqualität) erforderlich. Diese liegen im Dossier des pU jedoch nicht vor und wurden in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 auch nicht erhoben.

Zusammenfassend hat der pU in seinem Dossier für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab bei Psoriasis-Arthritis vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der Vergleichstherapie Ustekinumab bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, wurden keine direkt vergleichenden RCTs identifiziert. Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo mit 2 Studien auf der Seite von Guselkumab und 1 Studie auf der Seite von Ustekinumab vor. Es handelt sich um die Studien COSMOS und DISCOVER 1 (jeweils mit Guselkumab vs. Placebo) einerseits und PSUMMIT 2 (Ustekinumab vs. Placebo) andererseits. Da im relevanten Anwendungsgebiet sowohl auf der Guselkumab-Seite als auch auf der Ustekinumab-Seite ausschließlich RCTs gegenüber Placebo vorliegen, kommt übereinstimmend mit dem pU für einen adjustierten indirekten Vergleich ausschließlich Placebo als Brückenkomparator infrage.

Studienpool und Studiencharakteristika

Die Studien wurden jeweils mit Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis durchgeführt, die auf eine Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Bei der Studie COSMOS handelt es sich dabei um bDMARDs, bei den Studien DISCOVER 1 und PSUMMIT 2 um csDMARDs. Untersucht werden soll jedoch der Zusatznutzen von Guselkumab bei Patientinnen und Patienten, die auf bDMARDs unzureichend angesprochen oder dies nicht vertragen haben. Der pU identifiziert daher in den Studien Teilpopulationen, die der Fragestellung entsprechen.

Studie COSMOS (Guselkumab vs. Placebo)

Die Studie COSMOS ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Guselkumab mit Placebo. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine Vorbehandlung mit bis zu 2 Tumornekrosefaktor-alpha (TNF)-Inhibitoren, unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Sie wurden in einem 2:1-Schema auf Guselkumab oder Placebo randomisiert (189 vs. 96 Patientinnen und Patienten). Die Behandlungsdauer betrug insgesamt 48 Wochen, wobei ab Woche 24 alle Patientinnen und

Patienten des Placeboarms mit Guselkumab behandelt wurden. In der Studie wurden Endpunkte zur Gesamtmortalität, der Arthritis-bedingten Morbidität, der Plaque-Psoriasis-bedingten Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Der pU schließt für seine Bewertung Patientinnen und Patienten aus, die eine Begleitbehandlung mit anderen csDMARDs als MTX erhielten. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. In der relevanten Teilpopulation verbleiben 173 Patientinnen und Patienten im Guselkumabarm und 86 im Placeboarm.

Studie DISCOVER 1 (Guselkumab vs. Placebo)

Die Studie DISCOVER 1 ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Guselkumab mit Placebo. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine Vorbehandlung mit csDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Außerdem konnte eine Therapie mit bis zu 2 TNF-Inhibitoren erfolgt sein, die aber spätestens 4 Wochen vor Studienbeginn beendet werden musste. Die Patientinnen und Patienten wurden in einem 1:1:1-Schema zu Guselkumab alle 4 Wochen, Guselkumab alle 8 Wochen oder Placebo randomisiert (128 vs. 127 vs. 126 Patientinnen und Patienten). Der 4-Wochen Arm ist für die Bewertung nicht relevant. Die Behandlungsdauer betrug insgesamt 52 Wochen, wobei nach 24 Wochen alle Patientinnen und Patienten des Placeboarms Guselkumab erhielten.

In der Studie wurden Endpunkte zur Gesamtmortalität, der Arthritis-bedingten Morbidität, der Plaque-Psoriasis-bedingten Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Der pU betrachtet eine Teilpopulation mit Patientinnen und Patienten, die mit einem TNF-Inhibitor vorbehandelt waren und die ihre Vortherapie wegen unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit abgebrochen haben, und die neben Ustekinumab oder Placebo keine anderen csDMARDs als MTX erhielten. Die relevante Teilpopulation des pU stellt eine ausreichende Annäherung an die Zielpopulation dar. Sie umfasst 22 Patientinnen und Patienten im Guselkumabarm und 19 im Placeboarm.

Studie PSUMMIT 2 (Ustekinumab vs. Placebo)

Die Studie PSUMMIT 2 ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Ustekinumab mit Placebo. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine Vorbehandlung mit csDMARDs und/oder nicht steroidalen Antirheumatika (NSARs), gegebenenfalls aber auch auf eine Vortherapie mit TNF-Inhibitoren unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die Patientinnen und Patienten wurden 1:1:1 zu Ustekinumab 45 mg, Ustekinumab 90 mg oder Placebo randomisiert (103 vs. 105 vs. 104 Patientinnen und Patienten). Der 90-mg-Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird darum nicht weiter betrachtet. Die Behandlungsdauer betrug insgesamt 52 Wochen, wobei nach 24 Wochen alle Patientinnen und Patienten des Placeboarms Ustekinumab erhielten.

In der Studie wurden Endpunkte zur Gesamtmortalität, der Arthritis-bedingten Morbidität, der Plaque-Psoriasis-bedingten Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Der pU betrachtet eine Teilpopulation, aus der er Patientinnen und Patienten ausschließt, die bisher nicht mit einem TNF-Inhibitor vorbehandelt waren, oder die neben Ustekinumab oder Placebo ein anderes csDMARD als MTX erhielten. Die relevante Teilpopulation der Studie umfasst 26 Patientinnen und Patienten im Ustekinumabarm und 24 im Placeboarm.

Therapieanpassung in den Studien zu Woche 16 (Early Escape)

In allen 3 Studien bestand die Möglichkeit, unter bestimmten Voraussetzungen ab Woche 16 eine Anpassung der bestehenden Therapie (Early Escape) zu erhalten. In den Studien COSMOS und PSUMMIT 2 erfolgte bei Early Escape in den Placeboarmen ein Wechsel auf die jeweilige Intervention. In der Studie DISCOVER 1 blieben bei Early Escape die Studienbehandlungen unverändert, hier wurde nur die Begleittherapie angepasst.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Die Studien COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2 zeigen bezüglich der eingeschlossenen Patientinnen keine größeren Unterschiede, sodass diese als hinreichend ähnlich angesehen werden. Durch die unterschiedlichen Early-Escape-Strategien zu Woche 16 besteht ab diesem Zeitpunkt jedoch keine hinreichende Ähnlichkeit mehr zwischen den Brückenkomparatoren. Allerdings ist der vom pU durchgeführte indirekte Vergleich schon aus anderen Gründen nicht für die Nutzenbewertung geeignet (siehe nachfolgender Absatz). Daher wird auf die Überprüfung der Homogenitätsannahme der beiden eingeschlossenen Studien zu Guselkumab verzichtet.

Verzerrungspotenzial

Die Ergebnisse des vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichs sind für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, dies wird nachfolgend begründet.

Ergebnisse aus adjustierten indirekten Vergleichen weisen per se eine geringe Ergebnissicherheit auf. Ausschließlich adjustierte indirekte Vergleiche mit einer hohen methodischen Qualität und einer ausreichenden Zahl an Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial, bei denen eine valide Überprüfung der Homogenitäts- und Konsistenzannahme durchgeführt wurde, können als mäßig ergebnissicher angesehen werden. Liegt für einen adjustierten indirekten Vergleich über einen adäquaten Brückenkomparator für eine Seite des einbezogenen direkten Vergleichs nur 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial vor, so wird regelhaft kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. höheren / geringeren Schaden abgeleitet.

Sowohl für die Ergebnisse der Studie COSMOS als auch der Studie PSUMMIT 2 wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Grund dafür ist der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten im Placeboarm, die aufgrund von Nichtansprechen zu

Woche 16 zu einer Behandlung mit Guselkumab bzw. Ustekinumab wechselten (Early Escape). So haben zum relevanten Analysezeitpunkt (Woche 24) in der Studie COSMOS 48 % der Patientinnen und Patienten des Placeboarms zu Guselkumab gewechselt, in der Studie PSUMMIT 2 haben 25 % der Patientinnen und Patienten des Placeboarms zu Ustekinumab gewechselt. Von der potenziellen Verzerrung sind alle patientenrelevanten Endpunkte betroffen.

Da somit im adjustierten indirekten Vergleich auf der Seite des direkten Vergleichs von Ustekinumab mit dem Brückenkomparator Placebo (Studie PSUMMIT 2) nur 1 Studie mit mäßiger Ergebnissicherheit vorliegt, ist insgesamt die Unsicherheit in den vorliegenden Daten zu hoch, um valide Aussagen zum Zusatznutzen bzw. höheren / geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Unabhängig von den beschriebenen Limitationen zeigt sich im indirekten Vergleich bei keinem der vom pU eingeschlossenen Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Guselkumab und Ustekinumab.

Ergebnisse

Der vom pU durchgeführte indirekte Vergleich ist nicht verwertbar. Daher liegen im Dossier des pU keine relevanten Daten zum Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen 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 wie folgt bewertet:

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

Tabelle 3: Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| allein oder in Kombination mit Methotrexat bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b | Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat | Zusatznutzen nicht belegt |
| allein oder in Kombination mit Methotrexat bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben | Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>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.</p> <p>b. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.</p> <p>bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antireumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL17: Interleukin-17; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | |

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