



IQWiG-Berichte – Nr. 1051

Guselkumab (Psoriasis-Arthritis) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-112
Version: 1.0
Stand: 24.02.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.12.2020

Interne Auftragsnummer

A20-112

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

- Dr. Jaqueline Detert, Rheumatologisch-immunologische Praxis, Templin

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Köhler
- Reza Fathollah-Nejad
- Elke Hausner
- Michaela Florina Kerekes
- Matthias Maiworm
- Katrin Nink
- Sonja Schiller
- Ulrike Seay

Schlagwörter: Guselkumab, Arthritis psoriatica, Nutzenbewertung, NCT02207231, NCT02207244, NCT03796858, NCT03162796, NCT01077362

Keywords: Guselkumab, Arthritis – Psoriatic, Benefit Assessment, NCT02207231, NCT02207244, NCT03796858, NCT03162796, NCT01077362

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
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	10
2.3 Fragestellung 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	12
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	12
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	12
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	13
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	20
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	24
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	25
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	25
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	25
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	27
2.4.1.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich.....	45
2.4.1.4 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext	46
2.4.1.5 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	46
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	48
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	48
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	49

3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	50
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A/B, Abschnitt 3.2)	50
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	50
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	50
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	50
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	58
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A/B, Abschnitt 3.3)	59
3.2.1	Behandlungsdauer	59
3.2.2	Verbrauch	59
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	61
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	61
3.2.6	Versorgungsanteile	63
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	64
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	64
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	64
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	65
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	66
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	70
5	Literatur	72
Anhang A – Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2		
		79
Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		
		82

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	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Guselkumab	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab.....	13
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab.....	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab.....	16
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung 1)	19
Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab	22
Tabelle 10: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab	26
Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab	28
Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab	31
Tabelle 13: Early-Escape-Strategien in den eingeschlossenen Studien.....	38
Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2).....	40
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab.....	47
Tabelle 16: Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	49
Tabelle 17: Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	64
Tabelle 18: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	65
Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehrseitige Tabelle).....	66
Tabelle 20: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung 1).....	79

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Guselkumab und der Vergleichstherapie Ustekinumab.....	27
Abbildung 2: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	52

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
bDMARD	biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
CASPAR	Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis
csDMARD	konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
hf-PGA	Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet
IGA	Investigator's Global Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MTX	Methotrexat
NAPSI	Nail Psoriasis Area and Severity Index
NRI	Non-Responder Imputation
NSAR	nicht steroidales Antirheumatikum
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PSSD	Psoriasis Symptom and Sign Diary
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
ss-IGA	Scalp-specific Investigator's Global Assessment
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF	Tumornekrosefaktor-alpha
UE	unerwünschtes Ereignis

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 01.12.2020 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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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.

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
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten und 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, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
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 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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 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
<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 Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL17: Interleukin-17; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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.

2.2 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 4 dargestellt.

Tabelle 4: 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
<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 Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL17: Interleukin-17; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der beiden Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD)-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in beiden Fragestellungen. Für Fragestellung 1 wählt der pU aus den benannten Optionen Adalimumab aus. Für Fragestellung 2 wählt der pU Ustekinumab 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 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

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 16.11.2020)
- bibliografische Recherche zu Guselkumab (letzte Suche am 23.10.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Guselkumab (letzte Suche am 02.11.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Guselkumab (letzte Suche am 22.10.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Guselkumab (letzte Suche am 04.12.2020)

Die Prüfung der Vollständigkeit ergab keine RCT mit Guselkumab, die spezifisch im Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis durchgeführt wurde. Der pU legt in seinem Dossier die RCTs VOYAGE 1 und VOYAGE 2 vor, in denen das Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis untersucht wurde. In diese Studien wurden Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis mit oder ohne Psoriasis-Arthritis eingeschlossen.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1 ^d)	ja ^e	ja	nein	nein ^f	ja [3,4]	ja [5-14]
CNTO1959PSO3002 (VOYAGE 2 ^d)	ja ^e	ja	nein	nein ^f	ja [15,16]	ja [5-14,17]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
e. Die Studien wurden vom pU zur Zulassung von Guselkumab in der Indikation Plaque-Psoriasis eingereicht
f. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	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, mit oder ohne Psoriasis- Arthritis	Guselkumab (N = 329) Placebo ^c (N = 174) Adalimumab (N = 334) davon relevante Teilpopulation: Guselkumab (n = 25) Adalimumab (n = 24)	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 12/2014–06/2020	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, mit oder ohne Psoriasis- Arthritis	Guselkumab (N = 496) Placebo ^c (N = 248) Adalimumab (N = 248) davon relevante Teilpopulation: Guselkumab (n = 41) Adalimumab (n = 21)	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 11/2014–07/2020	primär: PASI 90, IGA- Wert von 0 oder 1 sekundär: Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<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. systemische Therapie oder Fototherapie</p> <p>c. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)

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><i>Vorbehandlung</i></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><i>Begleitbehandlung</i></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, okuläre, nasale oder andere über die Schleimhaut verabreichte Kortikosteroide 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<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 <p>keine BCG-Impfung während der Studie oder innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Dosis der Studienmedikation</p>	
<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>		

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 [10].

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 (betroffene Körperoberfläche [BSA] ≥ 10 , Psoriasis Area and Severity Index [PASI] ≥ 12 und Static Physician's Global Assessment [sPGA] ≥ 3) 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 (siehe unten).

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, Placebo oder Adalimumab randomisiert zugeteilt. Die Placeboarme sind für die vorliegende Bewertung nicht relevant und werden daher im Folgenden nicht weiter betrachtet. Eine Stratifizierung erfolgte in beiden Studien nach den Studienzentren.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studien, sowohl im Guselkumab- als auch im Adalimumab-Arm, gemäß den in Tabelle 7 beschriebenen Schemata und im Wesentlichen entsprechend den jeweiligen Fachinformationen [18,19].

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

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. Weitere Details zum Studiendesign finden sich in der ersten Nutzenbewertung von Guselkumab [10].

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

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. Als weiteres Kriterium umfassen die Teilpopulationen nur Patientinnen und Patienten, die mit mindestens 1 konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARD), aber nicht mit bDMARDs vorbehandelt waren. Laut Angaben des pU hatten alle Patientinnen und Patienten dieser Teilpopulation als Vortherapie Methotrexat (MTX) erhalten. Um das Kriterium des ungenügenden Ansprechens oder der Unverträglichkeit gegenüber einer vorhergehenden DMARD-Behandlung abzubilden, wurden Patientinnen und Patienten, die die MTX-Therapie aus anderen als medizinischen Gründen abgebrochen hatten, nicht in die relevanten Teilpopulationen eingeschlossen.

Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar. Die abgegrenzten Teilpopulationen kommen für die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab bei Psoriasis-Arthritis grundsätzlich infrage. Sie umfassen 49 Patientinnen und Patienten in der Studie VOYAGE 1 und 62 in der Studie VOYAGE 2. 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 zu Studienbeginn eine aktive Psoriasis-Arthritis vorlag, etwa anhand der Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis (CASPAR)-Kriterien (siehe Tabelle 8). Da die Ergebnisse der vorliegenden Studien aufgrund der fehlenden Erhebung von spezifischen Endpunkten der Psoriasis-Arthritis keine Ableitung eines Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet der Psoriasis-Arthritis ermöglichen ist dies ohne weitere Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

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

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	VOYAGE 1		VOYAGE 2	
	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab	Adalimumab
	N ^a = 25	N ^a = 24	N ^a = 41	N ^a = 21
Alterskategorie [Jahre], n (%)				
< 45	7 (28)	11 (46)	19 (46)	11 (52)
≥ 45 bis < 65	15 (60)	13 (54)	22 (54)	10 (48)
≥ 65	3 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Geschlecht [w / m], %	32 / 68	33 / 67	29 / 71	38 / 62
Abstammung, n (%)				
weiß	21 (84)	22 (92)	40 (98)	18 (86)
andere	4 (16)	2 (8)	1 (2)	3 (14)
Geografische Region, n (%)				
Nordamerika	2 (8)	4 (17)	1 (2)	1 (5)
andere	23 (92)	20 (83)	40 (98)	20 (95)
Erkrankungsdauer der Psoriasis-Arthritis [Jahre], n (%)				
< 15	10 (40)	9 (38)	17 (41)	12 (57)
≥ 15	15 (60)	15 (63)	24 (59)	9 (43)
Subtyp der Psoriasis-Arthritis, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Anzahl geschwollener Gelenke, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zum Studienbeginn, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Patientinnen und Patienten mit Daktylitis, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Patientinnen und Patienten mit Enthesitis, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
PASI-Wert, n (%)				
< 20	12 (48)	6 (25)	16 (39)	9 (43)
≥ 20	13 (52)	18 (75)	25 (61)	12 (57,1)
Vorbehandlung mit nicht biologischer systemischer Therapie, n (%)	25 (100)	24 (100)	41 (100)	21 (100)
Anzahl vorheriger nicht biologischer systemischer Therapie	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Studienbeginn, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Begleitende Therapie mit NSAR zu Studienbeginn, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	2 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten.				
k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich				

Für die relevanten Teilpopulationen der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zeigen sich jeweils keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Studienarmen. Auch die Studien insgesamt sind vergleichbar.

Etwas über die Hälfte der Patientinnen und Patienten war zwischen 45 und 65 Jahren alt, die Altersgruppe > 65 Jahre war nur vereinzelt vertreten. Männer waren mit etwa 2 Dritteln in der Mehrheit. Etwa 90 % der Patientinnen und Patienten waren weiß. Zur Herkunft ist nur angegeben, dass einzelne Patientinnen und Patienten aus Nordamerika stammten, die Herkunft der anderen ist nicht aufgeschlüsselt.

Zu den Patientencharakteristika der für die Nutzenbewertung relevanten Erkrankung Psoriasis-Arthritis gibt es im Dossier des pU nahezu keine Angaben. Informationen zur Ausprägung, Krankheitsschwere, Anzahl und Schädigung der beteiligten Gelenke fehlen. Lediglich zur Erkrankungsdauer der Psoriasis-Arthritis gibt es Angaben. Etwas mehr als die Hälfte aller Patientinnen und Patienten in den beiden Studien war bereits ≥ 15 Jahre erkrankt.

Alle Patientinnen und Patienten waren mit mindestens einer nicht biologischen systemischen Therapie vorbehandelt. Zur Art dieser Therapien macht der pU keine Angaben, außer, dass alle Patientinnen und Patienten mit MTX vorbehandelt waren.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 wurde bereits in der Erstbewertung A17-60 von Guselkumab bewertet und als niedrig eingestuft [10]. Im aktuellen Dossier wird zwar eine andere Teilpopulation betrachtet als in der Bewertung A17-60, es wird aber davon ausgegangen, dass sich daraus endpunktübergreifend keine Änderung des Verzerrungspotenzials ergibt. Allerdings berichtet der pU nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte der Erstbewertung Ergebnisse für die relevanten Teilpopulationen in seinem Dossier. Beispielsweise legt er keine Ergebnisse zur patientenberichteten Symptomatik vor. Der pU begründet sein Vorgehen nicht. Daher lässt sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen, woraus sich ggf. ein hohes Verzerrungspotenzial ergäbe. Für die vorliegende Bewertung ist dies unerheblich, da aus den vorgelegten Studien keine Ergebnisse zu Endpunkten vorliegen, die die Ableitung eines Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis ermöglichen (siehe Abschnitt 2.3.2.1).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial beider Studien als niedrig.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität

- Morbidität
 - Remission (PASI 100)
 - Patientenberichtete Symptomatik (Psoriasis Symptom and Sign Diary [PSSD])
 - Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Scalp-specific Investigator's Global Assessment [ss-IGA] 0)
 - Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet [hf-PGA] 0)
 - Erscheinungsfreiheit der Nägel (Nail Psoriasis Area and Severity Index [NAPSI] 0)
 - arthritsbezogene Symptomatik
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Dermatology Life Quality Index (DLQI) 0 oder 1
 - Short Form Survey Instrument 36 (SF-36)
 - arthritsbezogene gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Unerwünschte Ereignisse (UEs)
 - Schwerwiegende UEs (SUEs)
 - UEs, die zum Therapieabbruch führten
 - ggf. weitere spezifische UEs

Tabelle 9 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab

Studie	Endpunkte											
	Gesamtmortalität	Remission (PASI 100)	Patientenberichtete Symptomatik (PSSD)	Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)	Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0)	Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)	arthritisbezogene Symptomatik	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	arthritisbezogene gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs
VOYAGE 1	ja	ja	nein ^a	nein ^a	nein ^a	ja	nein ^b	ja	nein ^b	nein ^b	ja	ja
VOYAGE 2	ja	ja	nein ^a	nein ^a	nein ^a	ja	nein ^b	ja	ja	nein ^b	ja	ja

a. keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden
b. Endpunkt nicht erhoben

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

Relevanz der vorliegenden Ergebnisse für die Indikation Psoriasis-Arthritis

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. Dies wird im Folgenden begründet.

Die Ergebnisse für die Teilpopulationen der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 sowie deren metaanalytische Zusammenfassung sind in Anhang A dargestellt. Dabei wird analog zur Erstbewertung ein Modell mit festem Effekt für eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien als geeignet angenommen. Auf die Darstellung der Ergebnisse zu Woche 48 der Studie VOYAGE 2 wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzen von Guselkumab bei Psoriasis-Arthritis vorliegen (siehe unten). Spezifische UEs werden nicht betrachtet, da mangels spezifischer Nutzenendpunkte ohnehin keine Abwägung von Nutzen und Schaden möglich ist.

Für die Endpunktkategorie Symptomatik legt der pU lediglich Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus der Indikation Plaque-Psoriasis vor, wie zum Beispiel dem PASI-100. Mit dem PASI-Wert werden durch den Arzt Ausmaß und Ausbreitung der Symptome Rötung, Dicke und Schuppung von psoriatischen Plaques geschätzt. Ergebnisse zu

Endpunkten, die die Psoriasis-Arthritis bedingte Symptomatik einschließlich patientenberichteter Endpunkte abbilden, fehlen völlig. Dies wären zum Beispiel Angaben zur Krankheitsaktivität, Schmerzen, Anzahl druckschmerzhafter oder geschwollener Gelenke, zur Daktylitis oder Enthesitis sowie zum körperlichen Funktionsstatus. Ergebnisse zu Psoriasis-Arthritis-spezifischen Endpunkten wurden in früheren Nutzenbewertungen vorgelegt und herangezogen, um den Zusatznutzen in der Indikation Psoriasis-Arthritis zu bewerten [20,21].

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Ergebnisse für den DLQI vor, ein Instrument zur Bewertung des Einflusses einer dermatologischen Krankheit wie der Plaque-Psoriasis auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Darüber hinaus liegen für die Studie VOYAGE 2 Ergebnisse für den SF-36 vor, ein generischer Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patientinnen und Patienten. In Abwesenheit Psoriasis-Arthritis-spezifischer Endpunkte zur Symptomatik sind Ergebnisse nur zur generischen Lebensqualität nicht interpretierbar.

Die vom pU eingeschlossenen Endpunkte wurden für die Indikation Plaque-Psoriasis in der Dossierbewertung A17-60 bereits bewertet. Die Relevanz dieser Endpunkte ist auch für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis und gleichzeitiger Plaque-Psoriasis gegeben. 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 allerdings Ergebnisse zu patientenrelevanten 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. Somit ist eine Abwägung von Nutzen und Schaden von Guselkumab für dieses Krankheitsbild auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.

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.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU stellt fest, dass die Ergebnisse zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Dies leitet er aus den folgenden Sachverhalten ab:

Zum einen hätten laut einer Routinedatenanalyse der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) 84 % aller Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die auf ein csDMARD nicht angesprochen hatten, auch eine Plaque-Psoriasis, davon 10 % bis 35 % mit mittelschwerer

bis schwerer Ausprägung [22-25]. Dies treffe laut Angaben des pU auch auf die relevanten Teilpopulationen der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zu, die eine hohe Deckungsgleichheit mit der Zielpopulation hätten. Weiterhin seien die Studien in Deutschland durchgeführt worden, etwa 90 % der Patientinnen und Patienten seien weißer Abstammung und das für Adalimumab umgesetzte Dosierungsregime sei für die Teilpopulation mit aktiver Psoriasis-Arthritis und mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis adäquat und zulassungskonform. Zudem hätten dermatologische Arztkontakte eine bedeutende Relevanz für komorbide Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis und gleichzeitiger Psoriasis-Arthritis. Bei 50 % dieser Patientinnen und Patienten sei die Erstverordnung von Biologika durch einen Dermatologen erfolgt.

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

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Der pU hat keine Daten vorgelegt, die für die Ableitung eines Zusatznutzens bei bDMARD-naiven Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, geeignet sind. Ein Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diese Patientengruppe einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

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

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Guselkumab (Stand zum 16.11.2020)
- bibliografische Recherche zu Guselkumab (letzte Suche am 23.10.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Guselkumab (letzte Suche am 02.11.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Guselkumab (letzte Suche am 02.11.2020)
- Studienliste zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand zum 16.11.2020)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.09.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.11.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.11.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Guselkumab (letzte Suche am 04.12.2020)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 07.12.2020)

In Übereinstimmung mit dem pU wurde keine relevante RCT für die vorliegende Fragestellung identifiziert. Der pU strebt daher einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs an und identifiziert hierfür 3 Studien. Durch die Überprüfung wurde die zusätzliche relevante Studie PSA 2001 [26,27] identifiziert, die der pU nicht in seinen Studienpool eingeschlossen hat. Siehe hierzu Abschnitt 2.4.1.1.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo mit 2 Studien auf der Seite von Guselkumab und 1 Studie auf der Seite von Ustekinumab vor. 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.

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

Tabelle 10: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
Studien mit Guselkumab						
CNTO1959PSA3003 (COSMOS ^c)	nein	ja	nein	nein ^d	ja [28,29]	nein
CNTO1959PSA3001 (DISCOVER 1 ^c)	ja	ja	nein	nein ^d	ja [30,31]	ja [32]
Studie mit Ustekinumab						
CNTO1275PSA3002 (PSUMMIT 2 ^c)	ja	ja	nein	nein ^d	ja [33,34]	ja [35-38]
a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. d. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der pU nennt in seiner Studienliste außerdem die Studie PSA 2001 zum Vergleich von Guselkumab vs. Placebo, die auch durch die Überprüfung der Recherche des pU identifiziert wurde. Er schließt diese Studie aus seinem Studienpool aus, da lediglich 10 Patientinnen und Patienten im Guselkumabarm und 4 im Placeboarm die Ein- und Ausschlusskriterien der Fragestellung erfüllen. Dies ist jedoch keine ausreichende Begründung für einen Nichteinschluss, da die Studie für den indirekten Vergleich relevant ist. Zudem weisen die relevanten Teilpopulationen der vom pU eingeschlossenen Studien teils ebenfalls nur niedrig zweistellige Patientenzahlen auf (siehe Tabelle 11 der vorliegenden Nutzenbewertung).

Aufgrund der geringen Patientenzahl wird dennoch davon ausgegangen, dass die Nichtberücksichtigung der Studie PSA 2001 keine wesentlichen Auswirkungen auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs hat. Die Nutzenbewertung kann daher mit dem Studienpool des pU erfolgen.

Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

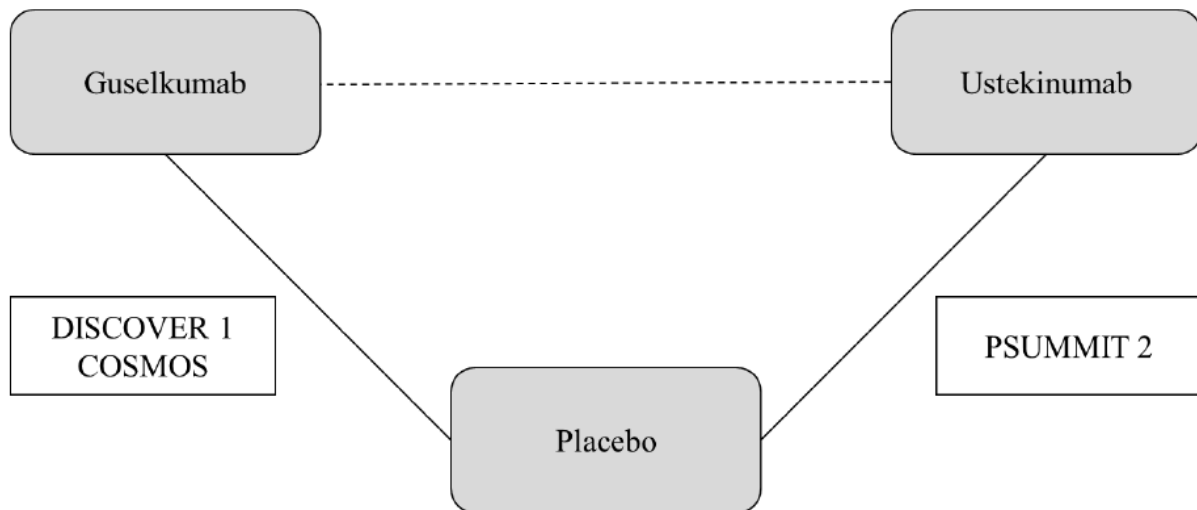


Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Guselkumab und der Vergleichstherapie Ustekinumab

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 11 und Tabelle 12 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Guselkumab						
COSMOS	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis ^b die auf 1 oder 2 vorherige Therapien mit TNF-Inhibitoren unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Guselkumab (N = 189) Placebo (N = 96) davon relevante Teilpopulation ^c : Guselkumab (n = 173) Placebo (n = 86)	Screening: bis zu 6 Wochen Behandlung: 48 Wochen (Placeboarm: Wechsel zu Guselkumab nach 24 Wochen) Nachbeobachtung: 8 Wochen (Sicherheit)	84 Zentren in: Belgien, Bulgarien, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Israel, Italien, Polen, Portugal, Russland, Spanien, Ukraine, Vereinigtes Königreich 03/2019–laufend Datenschnitt 24 Wochen: 03.08.2020	primär: ACR 20 zu Woche 24 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
DISCOVER 1	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis ^b , die auf eine vorangegangene konventionelle Standardtherapie der Psoriasis-Arthritis unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben und die ggf. auch mit TNF-Inhibitoren vorbehandelt wurden	Guselkumab alle 4 Wochen (N = 128) ^d Guselkumab alle 8 Wochen (N = 127) Placebo (N = 126) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^e : Guselkumab alle 8 Wochen (n = 22) Placebo (n = 19)	Screening: bis zu 6 Wochen Behandlung: 52 Wochen (Placeboarm: Wechsel zu Guselkumab nach 24 Wochen) Nachbeobachtung: 8–12 Wochen (Sicherheit)	86 Zentren in: Australien, Deutschland, Kanada, Malaysia, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn, Ukraine, USA 08/2017–11/2019 Datenschnitt 24 Wochen: 14.03.2019	primär: ACR 20 zu Woche 24 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie mit Ustekinumab						
PSUMMIT 2	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis ^f , die auf eine vorangegangene konventionelle Standardtherapie und ggf. eine biologische Therapie mit TNF-Inhibitoren unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Ustekinumab 45 mg (N = 103) Ustekinumab 90 mg (N = 105) ^d Placebo (N = 104) davon relevante Teilpopulation ^g : Ustekinumab 45 mg (n = 26) Placebo (n = 24)	Screening: bis zu 6 Wochen Behandlung: 52 Wochen (Placeboarm: Wechsel zu Ustekinumab nach 24 Wochen) Nachbeobachtung: 8 Wochen (Sicherheit)	71 Zentren in: Deutschland, Frankreich, Kanada, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 02/2010–11/2012 Datenschnitt 24 Wochen: 21.03.2012	primär: ACR 20 zu Woche 24 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b. Diagnose nach CASPAR, mit ≥ 3 druckschmerzempfindlichen und ≥ 3 geschwollenen Gelenken, sowohl im Screening als auch zur Baseline und mindestens eine der folgenden Psoriasis-Arthritis Manifestationen: distale interphalangeale Gelenkbeteiligung, polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knötchen, mutilierende Arthritis, asymmetrisch periphere Arthritis oder Spondylitis mit peripherer Arthritis; in der Studie DISCOVER 1 zusätzlich eine Serumkonzentration von $\geq 0,3$ mg/dL C-reaktives Proteins im Screening</p> <p>c. Patientinnen und Patienten, welche eine begleitende Therapie mit einem anderen csDMARD als Methotrexat erhalten haben, wurden ausgeschlossen.</p> <p>d. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten, die nicht mit einem TNF-Inhibitor vorbehandelt waren, wurden ausgeschlossen, ebenso Patientinnen und Patienten, für die ein anderer Abbruchgrund als unzureichendes ansprechen oder Unverträglichkeit angeführt ist oder welche eine begleitende Therapie mit einem anderen csDMARD als Methotrexat erhalten haben.</p> <p>f. Diagnose einer aktiven Psoriasis-Arthritis zum Zeitpunkt des Screenings definiert durch ≥ 5 druckempfindliche und ≥ 5 geschwollene Gelenke sowohl im Screening als auch zur Baseline und eine Serumkonzentration von $\geq 0,3$ mg/dL C-reaktives Proteins im Screening (Kriterium nach Amendment 3 von $\geq 0,6$ mg/dL geändert) und mindestens eine der folgenden Psoriasis-Arthritis Manifestationen: distale interphalangeale Gelenkbeteiligung, polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knötchen, mutilierende Arthritis, asymmetrisch periphere Arthritis oder Spondylitis mit peripherer Arthritis</p> <p>g. Patientinnen und Patienten, die bislang nicht mit TNF-Inhibitoren vorbehandelt wurden, oder eine begleitende Therapie mit einem anderen csDMARD als Methotrexat erhalten haben, sind ausgeschlossen.</p>						

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte^a
ACR: American College of Rheumatology; CASPAR: Classification Criteria for Psoriasis-Arthritis; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; n: Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Studien mit Guselkumab		
COSMOS	Guselkumab 100 mg s. c zu Woche 0, 4, danach alle 8 Wochen bei unzureichendem Ansprechen ^a zu Woche 16 (Early Escape): Möglichkeit der Initiation bzw. Dosiserhöhung einer der erlaubten Begleitmedikationen	Placebo s. c. Wechsel zu Guselkumab zu Woche 16; dann 100 mg zu Woche 16 und 20, danach alle 8 Wochen; zusätzlich Möglichkeit der Initiation bzw. Dosiserhöhung einer der erlaubten Begleitmedikationen
<p>Vorbehandlung</p> <p><u>erforderlich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-2 TNF-Inhibitoren mit unzureichenden Ansprechen oder Intoleranz gegenüber der Therapie ▪ nicht biologische DMARDs <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei Einnahme zum Studienbeginn: stabile Dosierung ▫ Patientinnen und Patienten, die diese Medikationen zur Baseline nicht verwenden: Absetzen der Therapie ≥ 4 Wochen (für MTX, Sulfasalazin, oder Hydroxychloroquin), ≥ 12 Wochen (Leflunomid); nur 1 csDMARD erlaubt zum Studienbeginn <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ niedrig dosierte orale Kortikosteroide oder NSAR: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei Einnahme zum Studienbeginn: stabile Dosierung oder ▫ Absetzen der Therapie ≥ 2 Wochen <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 TNF-Inhibitoren oder Erhalt von TNF-Inhibitoren 4–8 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation; ▪ andere Biologika als TNF-Inhibitoren ▪ JAK-Inhibitoren ▪ Immunsuppressiva ≤ 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ▪ andere csDMARDs außer MTX, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid, oder systemischen Immunsuppressoren innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ▪ Apremilast ≤ 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ▪ Lichttherapie und andere systemische Medikationen, welche die Evaluierung der Psoriasis beeinflussen könnten, ≤ 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ▪ topische Wirkstoffe zur Behandlung der Psoriasis ≤ 2 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ▪ Kortikosteroide und Lithium ≤ 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ▪ experimentelle Antikörper-, biologische oder andere Therapie ≤ 90 Tage oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation 		

Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Begleitbehandlung</p> <p><u>erlaubt:</u></p> <p>1 der folgenden Begleittherapien, Fortsetzung der stabilen Dosierung vor Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ NSAR oder andere Analgetika, niedrig-dosierte orale Kortikosteroide (≤ 10 mg Prednison pro Tag oder ein Äquivalent), ▪ csDMARDs (MTX ≤ 25 mg/Woche, Sulfasalazin ≤ 3 g/Tag, Hydroxychloroquin ≤ 400 mg/Tag oder Leflunomid ≤ 20 mg/Tag), <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <p>keine Angaben</p>	
DISCOVER 1	<p>Guselkumab 100 mg s. c alle 8 Wochen^b</p> <p>bei unzureichendem Ansprechen^a zu Woche 16: Möglichkeit der Initiation bzw. Dosiserhöhung einer der erlaubten Begleitmedikationen (Early Escape)</p> <p>Vorbehandlung:</p> <p><u>erforderlich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 2 TNF-Inhibitoren: mit unzureichenden Ansprechen oder Intoleranz gegenüber der Therapie ▪ unzureichendes Ansprechen oder Intoleranz gegenüber einer Standardtherapie der Psoriasis-Arthritis einschließlich nicht biologischer DMARDs (≥ 3 Monate), Apremilast (≥ 4 Monate) und / oder NSAR Therapie (≥ 4 Wochen) vor der ersten Applikation der Studienmedikation <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht biologische DMARDs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei Einnahme zum Studienbeginn: Start der Therapie ≥ 3 Monate und stabile Dosis über ≥ 4 Wochen, nur 1 csDMARD erlaubt zum Studienbeginn oder ▫ Patientinnen und Patienten, die diese Medikationen zur Baseline nicht verwenden: Absetzen der Therapie ≥ 4 Wochen (für MTX, Sulfasalazin, oder Hydroxychloroquin), ≥ 12 Wochen (Leflunomid) bei unzureichendem Ansprechen oder Intoleranz; ▪ niedrig dosierte orale Kortikosteroide: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei Einnahme zum Studienbeginn: stabile Dosis über ≥ 2 Wochen (≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein Äquivalent) oder ▫ Patientinnen und Patienten, die diese Medikationen zur Baseline nicht verwenden: Absetzen der Therapie ≥ 2 Wochen vor der ersten Einnahme der Studienmedikation ▪ NSAR und andere Analgetika: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei Einnahme zum Studienbeginn: stabile Dosis über < 2 Wochen oder ▫ Patientinnen und Patienten, die diese Medikationen zur Baseline nicht verwenden: Absetzen der Therapie ≥ 2 Wochen vor der ersten Einnahme der Studienmedikation 	<p>Placebo s. c.</p>

Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ > 2 TNF-Inhibitoren oder der Erhalt von TNF-Inhibitoren 4–8 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ▪ andere bDMARDs als TNF-Inhibitoren oder einer experimentellen Behandlung ▪ JAK-Inhibitoren ▪ systemische Immunsuppressiva ≤ 4 Wochen vor der ersten Einnahme der Studienmedikation ▪ andere nicht biologische DMARDs außer MTX ≤ 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ▪ Apremilast ≤ 4 Wochen vor der ersten Einnahme der Studienmedikation ▪ Kortikosteroide und Lithium ≤ 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ▪ Lichttherapie und andere systemische Medikationen, welche die Evaluierung der Psoriasis beeinflussen könnten, ≤ 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ▪ topische Wirkstoffe zur Behandlung der Psoriasis ≤ 2 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation 	
	<p>Begleitbehandlung</p> <p><u>erlaubt:</u></p> <p>1 der folgenden Begleittherapien, Fortsetzung der stabilen Dosierung vor Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ NSAR oder andere Analgetika, niedrig-dosierte orale Kortikosteroide (≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein Äquivalent), ▪ nicht biologische DMARDs (MTX ≤ 25 mg/Woche, Sulfasalazin ≤ 3 g/Tag, Hydroxychloroquin ≤ 400 mg/Tag oder Leflunomid ≤ 20 mg/Tag) ▪ bei Einnahme von MTX: ≥ 5 mg Folat oder Folsäure wöchentlich <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <p>s. nicht erlaubte Vorbehandlung; zusätzlich: keine Lebendimpfstoffe</p>	

Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Studie mit Ustekinumab		
PSUMMIT 2	Ustekinumab 45 mg s. c. zu Woche 0 und 4, danach alle 12 Wochen bei unzureichendem Ansprechen ^a zu Woche 16 (Early Escape): Dosiserhöhung zu 90 mg zu Woche 16, danach alle 12 Wochen bis Woche 40	Placebo s. c. Wechsel zu Ustekinumab 45 mg zu Woche 16, 20, 28 und danach alle 12 Wochen bis Woche 40
Vorbehandlung <u>erforderlich:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Standardtherapie der Psoriasis-Arthritis einschließlich nicht biologischer DMARD (≥ 3 Monate), Apremilast (≥ 4 Monate) und / oder NSAR (≥ 4 Wochen) vor der ersten Applikation der Studienmedikation, mit unzureichendem Ansprechen oder Intoleranz ▪ ≥ 1 TNF Inhibitor: <u>erlaubt:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX zum Studienbeginn: Start der Behandlung ≥ 3 Monate und stabile Dosis von ≤ 25 mg/Woche über ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn und keine ernsthaften toxischen Nebenwirkungen ▪ NSAR oder andere Analgetika für die Psoriasis-Arthritis <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei Einnahme zum Studienbeginn: stabile Dosierung über ≥ 2 Wochen vor Einnahme der ersten Studienmedikation, oder ▫ Absetzen ≤ 2 Wochen vor Einnahme der ersten Studienmedikation ▪ orale Kortikosteroide <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei Einnahme zum Studienbeginn: stabile Dosierung (äquivalent zu 10 mg/Tag Prednison) über ≥ 2 Wochen vor Einnahme der ersten Studienmedikation, oder ▫ Absetzen ≤ 2 Wochen vor Einnahme der ersten Studienmedikation 		

Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IL-12 oder IL-23 Inhibitoren, z. B. Ustekinumab ▪ experimentelle Wirkstoffe ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) vor Studienbeginn ▪ Infliximab, Golimumab oder Certolizumab Pegol < 12 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation; Etanercept oder Adalimumab ≤ 8 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ▪ Alpha-4Integrin Antagonisten, Efalizumab oder Wirkstoffe, die B- oder T-Zellen modulieren ≤ 12 Monate vor dem Screening ▪ Alefacept ≤ 3 Monate vor der Verabreichung der Studienmedikation ▪ Abatacept ▪ andere csDMARDs außer MTX ≤ 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ▪ Anakinra ≤ 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ▪ Leflunomid ≤ 4 Wochen vor der Verabreichung der ersten Studienmedikation (unabhängig des Absetzungsprozesses) oder innerhalb von 4–12 Wochen vor der Verabreichung der Studienmedikation ohne Absolvierung eines Absetzungsprozesses ▪ jegliche systemische Medikation oder Behandlungen, welche die Psoriasis oder PASI Evaluation beeinflussen können ≤ 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ▪ topische Behandlungen, welche die Psoriasis oder PASI Evaluation beeinflussen könnten ≤ 2 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation. ▪ jegliche systemische Immunsuppressiva ≤ 4 Wochen vor der Verabreichung der Studienmedikation ▪ Kortikosteroide und Lithium ≤ 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ▪ Lebendimpfstoffe ≤ 3 Monate vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation, während der Studie und 12 Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation <p>Begleitbehandlung</p> <p><u>erlaubt:</u></p> <p><u>1 der folgenden Begleittherapien, Fortsetzung der stabilen Dosierung vor Studienbeginn:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ NSAR oder andere Analgetika, orale Kortikosteroide ▪ MTX <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere nicht biologische DMARDs als MTX 	
<p>a. < 5 % Verbesserung in der Anzahl der geschwollenen und druckschmerzempfindlichen Gelenke b. Laut Zulassung wird Guselkumab an Woche 0, 4 und 8 gegeben, danach alle 8 Wochen</p> <p>bDMARD: biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; i. a.: intraartikulär; IL: Interleukin; i. m.: intramuskulär; i. v. intravenös; JAK: Janus kinase; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

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. Im Folgenden werden die Studien und die relevanten Teilpopulationen näher beschrieben:

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 (bDMARDs), 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 Dosierung und Verabreichung von Guselkumab entsprach der Zulassung [18]. Die Behandlungsdauer betrug insgesamt 48 Wochen, wobei ab Woche 24 alle Patientinnen und Patienten des Placeboarms mit Guselkumab behandelt wurden. Für die Nutzenbewertung ist daher nur der Zeitraum bis zum Therapiewechsel relevant. Der pU legt einen Datenschnitt vor, der die ersten 24 Wochen der Behandlung umfasst. In der Studie wurden Endpunkte zur Gesamtmortalität, der Arthritis-bedingten Morbidität, der Plaque-Psoriasis-bedingten Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Während der Behandlung mit Guselkumab bzw. Placebo war eine Begleitbehandlung mit csDMARDs möglich. Die Zulassung von Guselkumab erlaubt jedoch nur eine begleitende Behandlung mit MTX. Daher schließt der pU Patientinnen und Patienten aus, die andere csDMARDs als MTX erhalten haben. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. In der relevanten Teilpopulation verbleiben 173 Patientinnen und Patienten im Guselkumabarm und 86 im Placeboarm.

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 und wird daher nicht weiter betrachtet. Die Dosierung und Verabreichung von Guselkumab entsprach der Zulassung [18].

Die Behandlungsdauer betrug insgesamt 52 Wochen, wobei nach 24 Wochen alle Patientinnen und Patienten des Placeboarms Guselkumab erhielten. Für die Nutzenbewertung ist daher nur der Zeitraum bis zum Therapiewechsel relevant. Der pU legt einen Datenschnitt vor, der die

ersten 24 Wochen der Behandlung umfasst. In der Studie wurden Endpunkte zur Gesamtmortalität, der Arthritis-bedingten Morbidität, der Plaque-Psoriasis-bedingten Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Da sich die vorliegende Fragestellung auf Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit von bDMARDs, nicht aber csDMARDs bezieht, betrachtet der pU eine Teilpopulation der Studie. Diese Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten, die mit einem TNF-Inhibitor vorbehandelt waren und die ihre Vortherapie wegen unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit abgebrochen haben. Patientinnen und Patienten, für die andere Abbruchgründe dokumentiert sind, schließt der pU aus. Zudem wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die neben Ustekinumab oder Placebo ein anderes csDMARD als MTX erhielten. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Da bDMARDs gewöhnlich erst verabreicht werden, wenn eine Behandlung mit csDMARDs nicht erfolgreich war, wird davon ausgegangen, dass die letzte Vorbehandlung mit TNF-Inhibitoren erfolgte. Daher stellt die relevante Teilpopulation des pU eine ausreichende Annäherung an die Zielpopulation dar. Sie umfasst 22 Patientinnen und Patienten im Guselkumabarm und 19 im Placeboarm.

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. Außerdem konnte eine Therapie mit bis zu 2 TNF-Inhibitoren erfolgt sein, die aber spätestens 8 Wochen vor Studienbeginn beendet werden musste. 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 Dosierung und Verabreichung von Ustekinumab entsprach der Zulassung [39].

Die Behandlungsdauer betrug insgesamt 52 Wochen, wobei nach 24 Wochen alle Patientinnen und Patienten des Placeboarms Ustekinumab erhielten. Für die Nutzenbewertung ist daher nur der Zeitraum bis zum Therapiewechsel relevant. Der pU legt einen Datenschnitt vor, der die ersten 24 Wochen der Behandlung umfasst. In der Studie wurden Endpunkte zur Gesamtmortalität, der Arthritis-bedingten Morbidität, der Plaque-Psoriasis-bedingten Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Da sich die vorliegende Fragestellung auf Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit von bDMARDs, nicht aber csDMARDs bezieht, schließt der pU Patientinnen und Patienten, die bisher nicht mit einem TNF-Inhibitor vorbehandelt waren, aus seiner Analyse aus. Zudem wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die neben Ustekinumab oder Placebo ein anderes csDMARD als MTX

erhielten. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. 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, ab Woche 16 eine Anpassung der bestehenden Therapie (Early Escape) zu erhalten. Voraussetzung für diesen Early Escape war jeweils, dass innerhalb dieses Zeitraums die Anzahl der geschwollenen und druckschmerzempfindlichen Gelenke nicht um mindestens 5 % zurückging. Tabelle 13 zeigt, dass die Maßnahmen des Early Escape je nach Studie unterschiedlich waren.

Tabelle 13: Early-Escape-Strategien in den eingeschlossenen Studien

	COSMOS	DISCOVER 1	PSUMMIT 2
Relevante Teilpopulation	Guselkumab (N = 173) vs. Placebo (N = 86)	Guselkumab (N = 22) vs. Placebo (N = 19)	Ustekinumab (N = 26) vs. Placebo (N = 24)
Therapieanpassung (Early Escape) ab Woche 16 bei Nichtansprechen	Placeboarm: Wechsel von Placebo zu Guselkumab Interventionsarm: Beibehalten von Guselkumab; In beiden Armen außerdem Start oder Dosiserhöhung einer Begleittherapiemöglich	Start oder Dosiserhöhung einer Begleittherapie	Placeboarm: Wechsel von Placebo zu 45 mg Ustekinumab Interventionsarm: Dosiserhöhung zu 90 mg Ustekinumab
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Early Escape, n (%)	Guselkumab: 36 (20,8) Placebo: 41 (47,7)	Guselkumab: 2 (9,1) Placebo: 6 (31,6)	Ustekinumab: 3 (11,5) Placebo: 6 (25,0)
Umgang des pU mit Early-Escape-Patienten in der Auswertung	Berücksichtigung als Non-Responder	Berücksichtigung als Non-Responder	Fortschreiben des letzten verfügbaren Wertes vor Woche 16
N: Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

In den Studien COSMOS und PSUMMIT 2 erfolgte bei Early Escape in den Placeboarmen ein Wechsel auf die jeweilige Intervention. In der Studie COSMOS betraf dies rund 48 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm, in der Studie PSUMMIT 2 25 %. In der Studie PSUMMIT 2 wechselten zudem knapp 12 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms zu einer Ustekinumab-Dosis, die nur bei einem Körpergewicht von > 100 kg zugelassen ist. In der Studie DISCOVER 1 blieben bei Early Escape die Studienbehandlungen unverändert, hier wurde nur die Begleittherapie angepasst.

Das Vorgehen des pU zum Therapiewechsel insbesondere in der Studie PSUMMIT 2 hat Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse und in der Folge auf die

Verwertbarkeit der Daten für den indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 2.4.1.5 zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial).

Charakteristika der Patientinnen und Patienten

Tabelle 14 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Studien mit Guselkumab				Studie mit Ustekinumab	
	COSMOS		DISCOVER 1		PSUMMIT 2	
	Guselkumab N ^a = 173	Placebo N ^a = 86	Guselkumab N ^a = 22	Placebo N ^a = 19	Ustekinumab N ^a = 26	Placebo N ^a = 24
Alterskategorie [Jahre], n (%)						
< 45	63 (36)	28 (33)	7 (32)	4 (21)	9 (35)	4 (17)
≥ 45 bis < 65	91 (53)	51 (59)	14 (64)	12 (63)	16 (62)	18 (75)
≥ 65	19 (11)	7 (8)	1 (5)	3 (16)	1 (4)	2 (8)
Geschlecht [w / m], %	57 / 43	45 / 55	50 / 50	68 / 32	65 / 35	46 / 54
Abstammung, n (%)						
weiß	k. A.	k. A.	18 (82)	15 (79)	26 (100)	24 (100)
andere	k. A.	k. A.	4 (18)	4 (21)	0 (0)	0 (0)
Geografische Region, n (%)						
Polen	k. A.	k. A.	6 (27)	3 (16)	k. A.	k. A.
Russland	k. A.	k. A.	5 (23)	2 (11)	k. A.	k. A.
Ukraine	k. A.	k. A.	1 (5)	4 (21)	k. A.	k. A.
Westeuropa und Nordamerika	k. A.	k. A.	5 (23)	7 (37)	k. A.	k. A.
Anderes Land	k. A.	k. A.	5 (23)	3 (16)	k. A.	k. A.
Europa	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	13 (50)	8 (33)
Nordamerika	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	13 (50)	16 (67)
Erkrankungsdauer der Psoriasis-Arthritis [Jahre], n (%)						
< 1	5 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (4)
≥ 1 bis < 3	30 (17)	14 (16)	7 (32)	0 (0)	6 (23)	3 (13)
≥ 3	138 (80)	71 (83)	15 (68)	19 (100)	19 (73)	20 (83)

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Studien mit Guselkumab				Studie mit Ustekinumab	
	COSMOS		DISCOVER 1		PSUMMIT 2	
	Guselkumab N ^a = 173	Placebo N ^a = 86	Guselkumab N ^a = 22	Placebo N ^a = 19	Ustekinumab N ^a = 26	Placebo N ^a = 24
Subtyp der Psoriasis-Arthritis, n (%)						
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung	15 (9)	6 (7)	2 (9)	0 (0)	4 (15)	2 (8)
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	55 (32)	26 (30)	1 (5)	0 (0)	11 (42)	14 (58)
mutilierende Arthritis	2 (1)	1 (1)	11 (50)	8 (42)	0 (0)	0 (0)
asymmetrische periphere Arthritis	60 (35)	31 (36)	5 (23)	6 (32)	6 (23)	5 (21)
Spondylitis mit peripherer Arthritis	40 (23)	22 (26)	3 (14)	5 (26)	5 (19)	3 (13)
unbekannt	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anzahl geschwollener Gelenke zum Studienbeginn, n (%)						
< 10	106 (61)	58 (67)	14 (64)	13 (68)	8 (31)	13 (54)
10 bis ≤ 15	39 (23)	19 (22)	3 (14)	3 (16)	3 (12)	6 (25)
> 15	28 (16)	9 (10)	5 (23)	3 (16)	15 (58)	5 (21)
Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zum Studienbeginn, n (%)						
< 10	25 (14)	19 (22)	6 (27)	2 (11)	1 (4)	4 (17)
≥ 10 bis ≤ 15	43 (25)	25 (29)	6 (27)	9 (47)	4 (15)	8 (33)
> 15	105 (61)	42 (49)	10 (45)	8 (42)	21 (81)	12 (50)
Patientinnen und Patienten mit Daktylitis zum Studienbeginn, n (%)						
mit Daktylitis	62 (36)	31 (36)	11 (50)	10 (53)	k. A.	k. A.
ohne Daktylitis	111 (64)	55 (64)	11 (50)	9 (47)	k. A.	k. A.

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Studien mit Guselkumab				Studie mit Ustekinumab	
	COSMOS		DISCOVER 1		PSUMMIT 2	
	Guselkumab N ^a = 173	Placebo N ^a = 86	Guselkumab N ^a = 22	Placebo N ^a = 19	Ustekinumab N ^a = 26	Placebo N ^a = 24
Patientinnen und Patienten mit Enthesitis zum Studienbeginn, n (%)						
mit Enthesitis	118 (68)	56 (65)	11 (50)	14 (74)	k. A.	k. A.
ohne Enthesitis	55 (32)	30 (35)	11 (50)	5 (26)	k. A.	k. A.
PASI-Wert zum Studienbeginn, n (%)						
< 12	108 (62)	57 (66)	15 (68)	13 (68)	k. A.	k. A.
≥ 12 bis < 20	29 (17)	18 (21)	3 (14)	2 (11)	k. A.	k. A.
≥ 20	35 (20)	11 (13)	4 (18)	4 (21)	k. A.	k. A.
unbekannt	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.
Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren, n (%)						
1	155 (90)	75 (87)	17 (77)	17 (89)	k. A.	k. A.
2	18 (10)	11 (13)	5 (23)	2 (11)	k. A.	k. A.
Grund der Beendigung der vorherigen Therapie mit TNF- Inhibitoren, n (%)						
mangelnde Wirksamkeit	144 (83)	69 (80)	13 (59)	10 (53)	k. A.	k. A.
anderer Grund	22 (13)	15 (17)	8 (36)	7 (37)	k. A.	k. A.
nicht zutreffend	7 (4)	2 (2)	1 (5)	2 (11)	k. A.	k. A.
Begleitende Therapie mit MTX zu Studienbeginn, n (%)						
ja	104 (60)	50 (58)	16 (73)	14 (74)	26 (100)	24 (100)
nein	69 (40)	36 (42)	6 (27)	5 (26)	0 (0)	0 (0)

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Studien mit Guselkumab				Studie mit Ustekinumab	
	COSMOS		DISCOVER 1		PSUMMIT 2	
	Guselkumab N ^a = 173	Placebo N ^a = 86	Guselkumab N ^a = 22	Placebo N ^a = 19	Ustekinumab N ^a = 26	Placebo N ^a = 24
Anzahl vorheriger nicht biologischer DMARD, n (%)						
keine	12 (7)	5 (6)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
1–2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	22 (85)	21 (88)
1	116 (67)	55 (64)	9 (41)	11 (58)	k. A.	k. A.
2	33 (19)	21 (24)	10 (45)	2 (11)	k. A.	k. A.
≥ 3	12 (7)	5 (6)	2 (9)	6 (32)	4 (15)	3 (13)
Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Studienbeginn, n (%)						
ja	30 (17)	17 (20)	3 (14)	5 (26)	9 (35)	5 (21)
nein	143 (83)	69 (80)	19 (86)	14 (74)	17 (65)	19 (79)
Begleitende Therapie mit NSAR zu Studienbeginn, n (%)						
ja	93 (54)	44 (51)	16 (73)	12 (63)	17 (65)	18 (75)
nein	80 (46)	42 (49)	6 (27)	7 (37)	9 (35)	6 (25)
Therapieabbruch, n (%)	13 (8)	9 (10)	0 (0)	6 (32)	1 (4)	6 (25)
Early Escape zu Woche 16, n (%)	36 (21)	41 (48)	2 (9)	6 (32)	3 (12)	6 (25)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten.						
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TNF: Tumornekrosefaktor; w: weiblich						

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den Studien und auch zwischen den Armen einer Studie weitgehend vergleichbar. Vereinzelt Schwankungen zwischen den Studien und auch zwischen den Armen einer Studie sind vermutlich durch die geringe Größe der relevanten Teilpopulationen, insbesondere in den Studien DISCOVER 1 und PSUMMIT 2 zu erklären. Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten war zwischen 45 und 65 Jahre alt, die Altersgruppe der über 65-jährigen war bis auf die Studie COSMOS nur mit Einzelpersonen vertreten. Der Anteil von Männern und Frauen war in etwa ausgeglichen, wenn auch mit deutlichem Überhang von Patientinnen in je einem Arm der Studien DISCOVER-1 und PSUMMIT 2.

Zur Abstammung und Herkunft der Studienteilnehmer gibt es in Modul 4 des Dossiers nur unvollständige Angaben. Für die Studie COSMOS liegen keine Angaben vor. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Studie DISCOVER 1 kamen etwa zur Hälfte aus Osteuropa, sonst aus Westeuropa und Nordamerika, in der Studie PSUMMIT 2 zu etwa gleichen Anteilen aus Europa und Nordamerika. In beiden Studien waren fast alle Patientinnen und Patienten weißer Abstammung.

Die große Mehrzahl der Patientinnen und Patienten war länger als 3 Jahre erkrankt. Das Krankheitsbild bestand am häufigsten in polyartikulärer Arthritis ohne rheumatoide Knoten, asymmetrischer peripherer Arthritis oder Spondylitis mit peripherer Arthritis. In DISCOVER 1 wurden, anders als in den anderen Studien, zu knapp 50 % Patientinnen und Patienten mit mutilierender Arthritis eingeschlossen. Die Anzahl geschwollener Gelenke lag bei über der Hälfte der Patientinnen und Patienten bei < 10, dagegen lag in teils weit mehr als der Hälfte der Fälle Druckschmerzempfindlichkeit bei > 15 Gelenken vor. In den Studien COSMOS und DISCOVER 1 wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit Daktylitis und solche mit Entesitis eingeschlossen (PSUMMIT 2: keine Angaben).

Alle Patientinnen und Patienten waren mit mindestens 1 TNF-Inhibitor vorbehandelt. Die Behandlung wurde zumeist wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen, Angaben zu Unverträglichkeit liegen nicht vor. Aus den Angaben im Dossier geht nicht hervor, ob Patientinnen und Patienten, die die Vortherapie mit Biologika aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen haben, eventuell unter „anderer Grund“ subsummiert sind. Für die Studie PSUMMIT 2 liegen gar keine Angaben vor. Somit ist nicht vollständig nachvollziehbar, ob alle Patientinnen und Patienten der Zulassungspopulation entsprechen. Nahezu alle Patientinnen und Patienten waren außerdem mit csDMARDs vorbehandelt. Eine Begleittherapie mit MTX zu Studienbeginn war häufig (bis über 70 %), in der Studie PSUMMIT 2 obligatorisch. Zu Studienbeginn wurden außerdem 20 bis 30 % der Patientinnen und Patienten mit oralen Kortikosteroiden behandelt und 50 bis 70 % mit NSARs.

2.4.1.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Der pU legt für alle 3 Studien einen Datenschnitt zu 24 Wochen vor. Die Beobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten ist damit in allen Studien identisch.

Ähnlichkeit des Brückenkomparators

Zu Studienbeginn ist die Vergleichbarkeit der Placeboarme in den 3 Studien gegeben. Durch die Early-Escape-Strategie wird die Vergleichbarkeit allerdings infrage gestellt, da in den 2 Studien zu Guselkumab ein Wechsel von Placebo zu Guselkumab (COSMOS) bzw. Start oder Dosiserhöhung einer Begleittherapie (DISCOVER 1) vorgesehen war, während in der PSUMMIT 2-Studie ein Wechsel zu Ustekinumab stattfand. Details zu den Konsequenzen aus dem Early Escape finden sich in Abschnitt 2.4.1.5.

Ähnlichkeit der Studienpopulationen

Die demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen sind zwischen den Studien größtenteils vergleichbar. Unterschiede bestehen insbesondere in der Ausprägung der Psoriasis-Arthritis nach Subtyp: In der Studie COSMOS waren 31 % Patientinnen und Patienten mit polyartikulärer Arthritis ohne rheumatoide Knoten vertreten, in DISCOVER 1 nahezu keine, und in PSUMMIT 2 50 %. Dagegen kam die mutilierende Arthritis fast ausschließlich in der Studie DISCOVER 1 vor. Spondylitis mit peripherer Arthritis trat in der Studie COSMOS etwas häufiger auf als in den anderen beiden Studien. Daktylitis trat in der Studie DISCOVER 1 bei etwa der Hälfte der Teilnehmerinnen und Teilnehmer auf, in der Studie COSMOS nur bei 36 %; Angaben zu PSUMMIT 2 fehlen im Dossier.

Für die Studie COSMOS gibt es im Dossier des pU keine Angaben zur Abstammung und Herkunft der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer nach Regionen. Für die Studie PSUMMIT 2 fehlen Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Enthesitis, Daktylitis, Vortherapie mit TNF-Inhibitoren und Grund für den Abbruch dieser Vorbehandlung. Als Grund für die Beendigung der Vortherapie wurde in der Studie COSMOS bei etwas mehr als 80 % der Patientinnen und Patienten mangelnde Wirksamkeit angegeben, in der Studie DISCOVER 1 bei 56 %.

Alle Patientinnen und Patienten der Studie PSUMMIT 2 erhielten eine Begleittherapie mit MTX, in den anderen 2 Studien belief sich der Anteil auf 59 % bzw. 74 %.

Die beobachteten Unterschiede stellen die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs nicht grundsätzlich infrage, allerdings ist dieser aus anderen Gründen nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.

Zusammenfassung der Ähnlichkeit

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 (siehe hierzu auch Abschnitt 2.4.1.2). Allerdings ist der vom pU durchgeführte indirekte Vergleich schon aus anderen Gründen nicht für die Nutzenbewertung geeignet (siehe Abschnitt 2.4.1.5). Daher wird auf die Überprüfung der Homogenitätsannahme der beiden eingeschlossenen Studien zu Guselkumab verzichtet.

2.4.1.4 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU geht davon aus, dass die eingeschlossenen Studien belastbare Ergebnisse im Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext liefern. Dies begründet er damit, dass alle 3 Studien unter anderem auch in Deutschland durchgeführt wurden, über 90 % der relevanten Teilpopulationen weißer Abstammung und Guselkumab bzw. Ustekinumab zulassungskonform eingesetzt worden seien.

Die Studie PSUMMIT 2 sei zwar einige Jahre früher durchgeführt worden als die Studien zu Guselkumab, der pU geht jedoch nicht davon aus, dass sich das Management der Erkrankung zwischen 2012 und 2019 bzw. 2020 in einem Ausmaß verändert habe, das die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie PSUMMIT 2 auf den heutigen Kontext infrage stelle. Er räumt jedoch ein, dass in diesem Zeitraum eine Weiterentwicklung des Versorgungsgeschehens stattgefunden habe, sodass ein Verzerrungspotenzial im Rahmen des indirekten Vergleichs nicht ausgeschlossen werden könne.

Insgesamt liegen nach Einschätzung des pU keine Einschränkungen vor, die grundsätzlich gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sprächen.

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

2.4.1.5 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienbene)

Tabelle 15 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab

Studie	Verblindung						Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	
COSMOS	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a	hoch
DISCOVER 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
PSUMMIT 2	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a	hoch

a. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten mit Wechsel von dem Kontrollarm auf den Interventionsarm zu Woche 16 (COSMOS: 47,7 %; PSUMMIT 2: 25,0 %). Dies betrifft alle Endpunkte.
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studien COSMOS und PSUMMIT 2 als hoch eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für beide Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial annimmt. Die Bewertung der Studie DISCOVER 1 stimmt mit der des pU überein.

Indirekter Vergleich aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials nicht verwertbar

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 indirekten 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial beider Studien mit niedrig bewertet und endpunktspezifisch den Behandlungswechsel nicht als verzerrenden Aspekt adressiert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat keine direkt vergleichende Studie zum Zusatznutzen im Vergleich zu Ustekinumab identifiziert. Er legt stattdessen einen adjustierten indirekten Vergleich mit 3 Studien über den Brückenkomparator Placebo vor. Insbesondere die einzige Studie auf der Ustekinumab-Seite (PSUMMIT 2) hat jedoch aufgrund der hohen Anzahl von Patientinnen und Patienten im Placeboarm, die bereits nach 16 Wochen zu einer Ustekinumab-Behandlung wechseln, eine eingeschränkte Aussagekraft. Da andere Studien zum Vergleich von Ustekinumab vs. Placebo nicht zur Verfügung stehen, ist der vom pU durchgeführte indirekte Vergleich nicht verwertbar. Daher liegen im Dossier des pU keine relevanten Daten zum Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Zusammenfassend ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Der pU hat keine Daten vorgelegt, die für die Ableitung eines Zusatznutzens bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, geeignet sind. Ein Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der den adjustierten indirekten Vergleich zwar heranzieht, aber auf Basis der Ergebnisse ebenfalls keinen Zusatznutzen von Guselkumab ableitet.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 16 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Guselkumab.

Tabelle 16: 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 Antirheumatikum; 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.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der Psoriasis-Arthritis stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation [39], wonach Guselkumab als Monotherapie oder in Kombination mit MTXMTX für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten indiziert ist, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien in 2 Fragestellungen:

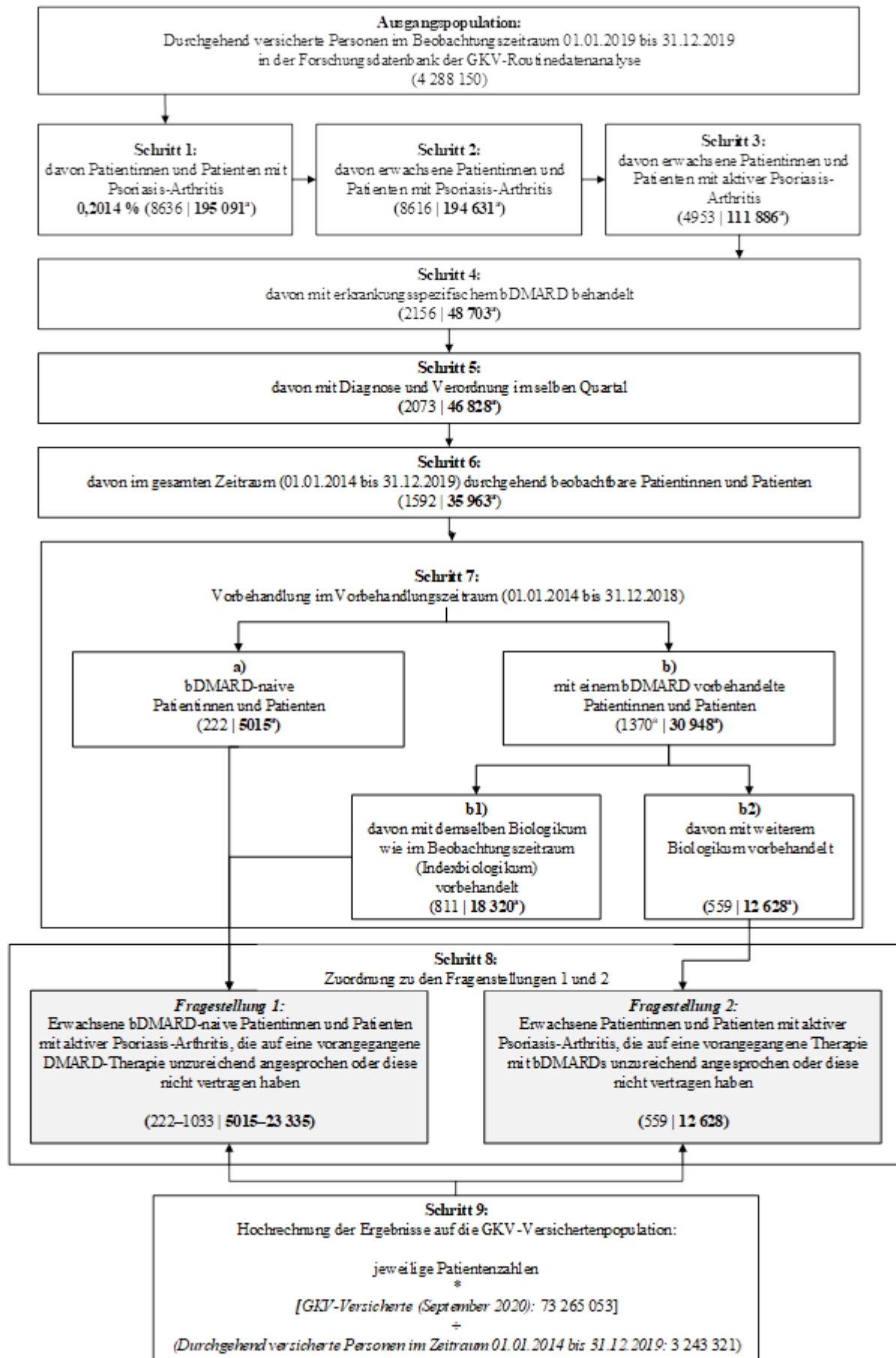
- Fragestellung 1: erwachsene bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht therapeutischer Bedarf in Hinsicht auf medikamentöse Therapien, die alle Krankheitsdomänen und im Besonderen die Gesamtentzündung adressieren, sodass die angestrebten Therapieziele zur Optimierung der Funktionalität und Lebensqualität der Patienten und die Verhinderung der strukturellen Gelenkschädigungen erreicht werden können. Laut pU erfüllt Guselkumab den therapeutischen Bedarf. Mit Guselkumab steht laut pU ein wirksames und sicheres Biologikum zur Verfügung.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Abbildung 2 zusammenfassend dargestellt sind.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ist jeweils zusätzlich hochgerechnet auf die GKV fettgedruckt mit angegeben.
a. Eigene Berechnung. Die Hochrechnung der Patientenzahlen auf die GKV-Versicherungsgemeinschaft erfolgte auf Basis der in Schritt 8 beschriebenen Methodik des pU.

Abbildung 2: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Ausgangspopulation:

Die Datengrundlage für die Ermittlung verschiedener und im Folgenden beschriebener Patientenzahlen stellt eine vom pU beauftragte GKV-Routinedatenanalyse basierend auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) dar. Die Forschungsdatenbank mit anonymisierten Abrechnungsdaten von rund 6 Millionen gesetzlich Versicherten aus ca. 60 verschiedenen Krankenkassen enthält neben soziodemografischen Angaben auch Informationen zu Arzneimittelverordnungen und ambulanten und stationären Behandlungen über einen Zeitraum von 6 aufeinanderfolgenden, longitudinal verknüpften Kalenderjahren (2014 bis 2019). Analysiert wurde nach Angaben des pU eine nach Alter und Geschlecht stratifizierte Stichprobe entsprechend der deutschen Bevölkerungsstruktur gemäß Statistischem Bundesamt. Davon waren 4 288 150 Personen (= Grundgesamtheit) durchgehend im Beobachtungszeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 versichert.

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis

Im 1. Schritt identifiziert der pU alle Patientinnen und Patienten im Beobachtungszeitraum 01.01.2019 bis 31.12.2019 mit mindestens 1 für Psoriasis-Arthritis relevanten, gesicherten ambulanten Diagnose oder 1 für diese Erkrankung relevanten stationären Haupt- oder Nebendiagnose gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM):

- L40.5† (Psoriasis Arthropathie) in Verbindung mit:
 - M07.0-* (Distale interphalangeale Arthritis psoriatica) oder
 - M07.1-* (Arthritis mutilans) oder
 - M07.2-* (Spondylitis psoriatica) oder
 - M07.3-* (Sonstige psoriatische Arthritiden).

Folglich ergeben sich aus diesem Schritt 8636 Patientinnen und Patienten.

Gemessen an der Grundgesamtheit der Patientinnen und Patienten in der Forschungsdatenbank (n = 4 288 150) schätzt der pU die 1-Jahres-Prävalenzrate der Psoriasis-Arthritis auf 0,2014 %. Laut pU liegt die geschätzte Prävalenzrate im Rahmen anderer publizierter Werte für Deutschland. Dazu verweist er auf 2 Literaturquellen mit Angaben zur 1-Jahres-Prävalenz der Psoriasis-Arthritis für Deutschland. Die Studie von Sondermann et al. (2018) [40], weist basierend auf einer Routinedatenanalyse von 2,8 Millionen Versicherten der Jahre 2010 bis

2014 bei der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Rheinland/Hamburg eine Prävalenzrate von 0,11 % aus. Der Arzneimittelreport der Barmer (Gmünder Ersatzkasse) GEK aus dem Jahr 2016 [41] mit circa 7 Millionen durchgängig im Jahr 2014 versicherten Personen weist eine Prävalenzrate von 0,30 % aus. Beide Studien nennen als Aufgreifkriterium die gestellten ICD-Diagnosen der Gruppe L40.5† in mindestens 2 aufeinanderfolgenden Quartalen (sogenanntes M2Q-Kriterium).

Schritt 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis

In diesem Schritt wird die Population auf Patientinnen und Patienten, die zum Stichtag 01.01.2019 \geq 18 Jahre gewesen sind, eingegrenzt. Der pU merkt an, dass hierbei eine geringe Unterschätzung der Patientenzahlen möglich ist, da Betroffene, die im Laufe des Jahres 2019 das 18. Lebensjahr erreicht haben, nicht einbezogen wurden.

Für diesen Schritt gibt der pU eine Anzahl von 8616 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 3: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis

Der pU weist darauf hin, dass mangels einer spezifischen Codierung für den Aktivitätszustand der Psoriasis-Arthritis der Routinedatenanalyse die Annahme zugrunde liegt, dass sich Patientinnen und Patienten mit einer aktiven Erkrankung durch eine generelle Behandlungsbedürftigkeit auszeichnen. Diese wird durch den Erhalt von systemischen antirheumatischen Therapien operationalisiert. Es werden in der Folge jene Patientinnen und Patienten aufgegriffen, die mindestens 1 eingelöste Verordnung im Zeitraum 01.01.2019 bis 31.12.2019 eines der folgenden NSARs, csDMARDs, PDE-4(Phosphodiesterase-4)-Inhibitoren, JAK(Januskinase)-Inhibitoren oder bDMARDs erhielten (mit Angabe des entsprechenden Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)-Codes in Klammern):

- Abatacept (L04AA24)
- Adalimumab (L04AB04)
- Apremilast (L04AA32)
- Certolizumab Pegol (L04AB05)
- Kortikosteroide (H02A/ H02B)
- Etanercept (L04AB01)
- Golimumab (L04AB06)
- Infliximab (L04AB02)
- Ixekizumab (L04AC13)
- Leflunomid (L04AA13)
- MTX (L04AX03/ M01CX01)
- NSAID (M01A)

- Secukinumab (L04AC10)
- Sulfasalazin (A07EC01/ M01CX02)
- Tofacitinib (L04AA29)
- Ustekinumab (L04AC05)

Aus diesem Schritt ermittelt der pU insgesamt 4953 Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis.

Schritt 4: Behandlung mit erkrankungsspezifischem bDMARD

In diesem Schritt werden die in Schritt 3 ermittelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer aktiven Psoriasis-Arthritis auf solche eingegrenzt, die eine für die Erkrankung spezifische Therapie mit einem bDMARD erhalten haben. Dabei wird für diese Analyse die Annahme getroffen, dass gemäß der Zulassung von bDMARDs nur Patientinnen und Patienten mit diesen Therapien behandelt werden, die auf eine zuvor erhaltene csDMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Der pU gibt an, dass die zur Behandlung einer aktiven Psoriasis-Arthritis zugelassenen bDMARDs in der Analyse über die zugehörigen Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS), die in Modul 3 A/B nicht beschrieben sind, und die nachfolgenden ATC-Codes identifiziert werden:

- Abatacept (L04AA24)
- Adalimumab (L04AB04)
- Certolizumab Pegol (L04AB05)
- Etanercept (L04AB01)
- Golimumab (L04AB06)
- Infliximab (L04AB02)
- Ixekizumab (L04AC13)
- Secukinumab (L04AC10)
- Ustekinumab (L04AC05)

Aus diesem Schritt ermittelt der pU somit 2156 Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die im Zeitraum 01.01.2019 bis 31.12.2019 ein bDMARD erhalten haben.

Schritt 5: Diagnose und Verordnung im selben Quartal

Um sicherzustellen, dass die Behandlung mit einem bDMARD nicht für etwaige Komorbiditäten, sondern für die Psoriasis-Arthritis selbst erfolgte, werden aus den in Schritt 4 ermittelten Patientinnen und Patienten jene eingeschlossen, die eine quartalsgleiche Diagnose

sowie eine Verordnung gemäß eingelöster Verordnung eines für die Erkrankung zugelassenen bDMARDs aufweisen.

Wie in Schritt 1 wird die Diagnose über eine ambulante gesicherte oder stationäre Haupt- oder Nebendiagnose und die Therapie über die in Schritt 4 genannten ATC-Codes und OPS identifiziert. Dabei bestimmt die erste im Jahr 2019 beobachtete Verordnung (Abgabedatum) eines für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis spezifischen bDMARDs, bei der im gleichen Quartal eine Psoriasis-Arthritis-Diagnose codiert wird, das Indexereignis.

Zur Validierung der ambulanten Diagnose der Psoriasis-Arthritis musste zusätzlich das M2Q-Kriterium erfüllt sein. Dabei werden neben den Quartalen des Beobachtungszeitraums (2019) auch der Vorbeobachtungszeitraum (2018) betrachtet. Des Weiteren werden 2 ambulante gesicherte Diagnosen der Psoriasis-Arthritis von 2 unterschiedlichen Fachärzten im selben Quartal in der Analyse ebenfalls als Erfüllung des M2Q-Kriteriums gezählt.

Aus diesem Schritt ermittelt der pU somit 2073 Patientinnen und Patienten.

Schritt 6: Im Vorbeobachtungszeitraum durchgehend beobachtbare Patientinnen und Patienten

Um die Vorbehandlungen der im Beobachtungszeitraum 2019 prävalenten Patientinnen und Patienten identifizieren zu können, bestimmt der pU einen 5-jährigen Vorbeobachtungszeitraum vom 01.01.2014 bis zum 31.12.2018. Von der im vorherigen Schritt ermittelten Patientenpopulation (n = 2073) waren 1592 Patientinnen und Patienten im Vorbeobachtungszeitraum sowie im Beobachtungszeitraum – also vom 01.01.2014 bis zum 31.12.2019 – durchgängig versichert und beobachtbar.

Schritt 7: Behandlung im Vorbeobachtungszeitraum

Um die Zielpopulationen in die vom G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Fragestellungen (siehe Abschnitt 3.1.1) einzuteilen, werden die im vorherigen Schritt ermittelten Patientinnen und Patienten vom pU weiter nach ihrer Vorbehandlung im Vorbeobachtungszeitraum (01.01.2014 bis 31.12.2018) differenziert.

Folgende Patientengruppen werden dabei vom pU unterschieden:

a) Patientinnen und Patienten, die im Vorbeobachtungszeitraum keine weitere Psoriasis-Arthritis-spezifische Verordnung (Abgabedatum) mit einem bDMARD erhalten haben (n = 222). Diese Patientengruppe wird vom pU zum Indexereignis als biologisch-naiv angesehen.

b) Patientinnen und Patienten, die im Vorbeobachtungszeitraum bereits eine Behandlung mit einem bDMARD erhalten haben. Diese unterteilt er weiter in:

b1) Patientinnen und Patienten, die ausschließlich mit dem bDMARD, welches zum Indexzeitpunkt in 2019 verordnet wurde (Indexbiologikum), vorbehandelt wurden (n = 811) und

b2) Patientinnen und Patienten, die eine Verordnung mit einem weiteren bDMARD – identifiziert über den ATC-Code und der OPS (entsprechend dem Vorgehen in Schritt 4) – als dem Indexbiologikum aufweisen. Dabei wird laut pU für die Analyse angenommen, dass nur diejenigen Patientinnen und Patienten mit einem weiteren bDMARD behandelt werden, die auf eine vorangehende Therapie mit einem bDMARD nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben (n = 559).

Schritt 8: Zuordnung zu den Fragestellungen 1 und 2

In diesem Schritt ordnet der pU die im vorherigen Schritt identifizierten Patientengruppen den Zielpopulationen der vom G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Fragestellungen (siehe Abschnitt 3.1.1) zu.

Fragestellung 1

Als Untergrenze verwendet der pU die in Schritt 7 identifizierte Patientengruppe a) mit 222 Patientinnen und Patienten aus der Forschungsdatenbank (bDMARD-naive Patientinnen und Patienten).

Da laut pU die Patientengruppe b1) zum Analysezeitpunkt weiterhin auf das Indexbiologikum anspricht, erfüllt es somit nicht das Kriterium der Zielpopulation für Fragestellung 2, das ein Nichtansprechen oder Unverträglichkeit voraussetzt. Des Weiteren räumt der pU zwar ein, dass diese Patientengruppe bereits vor dem Beobachtungszeitraum ein Biologikum erhalten hat, somit im Indexjahr 2019 nicht mehr biologisch-naiv und folglich auch nicht der Zielpopulation für Fragestellung 1 zugeordnet werden kann. Gleichzeitig geht der pU davon aus, dass sie bei einem Vorbeobachtungszeitraum > 1 Jahr und einem genügend großen Zeitraum in die Zielpopulation für Fragestellung 1 fallen würden. Folglich setzt der pU als Obergrenze die Summe aus den Patientengruppen a) und b1) mit 1033 (222 + 811) Patientinnen und Patienten an.

Für die Zielpopulation in Fragestellung 1 ermittelt der pU somit eine Spanne von 222 bis 1033 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Fragestellung 2

Für die Zielpopulation in Fragestellung 2 setzt der pU die in Schritt 7 ermittelte Patientengruppe b2) an und ermittelt so 559 erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Schritt 9: Hochrechnung der Ergebnisse auf die GKV-Versichertenpopulation

Der pU rechnet die in Schritt 8 ermittelten Zielpopulationen für Fragestellung 1 und 2 auf die GKV-Versichertenpopulation hoch. Die Hochrechnung basiert auf der in der Forschungsdatenbank durchgehend vom 01.01.2014 bis 31.12.2019 versicherten Grundgesamtheit von 3 243 321 und wird bezogen auf die Gesamtzahl der GKV-Versicherten (n = 73 265 053) gemäß amtlicher Mitgliederstatistik (Stand: September 2020) [42].

Demzufolge gibt der pU eine Spanne von 5015 bis 23 335 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 und 12 628 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 jeweils als GKV-Zielpopulation an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 aufgrund des methodischen Vorgehens mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sowie weitere relevante Aspekte werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis

Der pU ermittelt eine Anzahl von 8 636 Patientinnen und Patienten, hochgerechnet auf die GKV entsprechend einer Anzahl von 195 091 Patientinnen und Patienten, mit Psoriasis-Arthritis für das Jahr 2019. Im Abgleich mit Schätzungen in vorherigen Verfahren aus den letzten Jahren, die ebenfalls mittels beauftragten GKV-Routinedatenanalysen jedoch unterschiedlicher Datengrundlage Patientenzahlen im vergleichbaren Schritt ermittelten (z. B. [20]) liegt die Schätzung des pU in vergleichbarer Größenordnung.

Zu Schritt 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis

Wie vom pU selbst in Modul 3 A/B erwähnt, liegt hier aufgrund des Ausschlusses von Patientinnen und Patienten, die erst im Laufe des Jahres 2019 das 18. Lebensjahr erreicht haben eine geringe potenzielle Unterschätzung vor.

Zu Schritt 4: Behandlung mit erkrankungsspezifischem bDMARD

Die Eingrenzung des pU auf jene Patientinnen und Patienten, die im Beobachtungsjahr mit einem bDMARD behandelt werden, könnte einerseits zu einer Überschätzung führen. Dies liegt maßgeblich daran, dass die Behandlungsindikation für eine Gabe von bDMARDs nicht ausschließlich auf solche Patientinnen und Patienten beschränkt ist, welche auf eine zuvor erhaltene csDMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Beispielsweise sind die beiden bDMARDs Adalimumab und Etanercept laut Fachinformationen [43,44] nach unzureichendem Ansprechen auf eine vorherige Basistherapie zugelassen. Auch aus den Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) [45] geht hervor, dass bei Vorliegen einer Enthesitis und einer vorwiegend axialen Erkrankung bei Psoriasis-Arthritis bDMARDs unmittelbar nach Versagen einer Therapie mit NSARs

und / oder Kortikosteroiden, d. h. ohne vorheriges unzureichendes Ansprechen auf csDMARDs, eingesetzt werden können.

Andererseits sind Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf ein DMARD ansprechen oder dieses nicht vertragen und im Beobachtungszeitraum noch nicht auf ein bDMARD eingestellt worden sind, vom pU nicht berücksichtigt. Dies könnte zu einer Unterschätzung führen.

Zu Schritt 7: Behandlung im Vorbeobachtungszeitraum

Bei der Ermittlung der Patientengruppe a) ist nicht klar, wie der pU die anderen Psoriasis-Arthritis-spezifischen Verordnungen außer mit bDMARDs operationalisiert. Es wird lediglich darauf hingewiesen, dass es sich um biologisch-naive Patientinnen und Patienten handelt.

Einordnung in bisherige Verfahren

Im Vergleich zu der Dossierbewertung zu Ixekizumab aus dem Jahr 2018 im selben Anwendungsgebiet [20] liegt die vom pU hier als Untergrenze für Fragestellung 1 angegebene Anzahl von 5015 Patientinnen und Patienten deutlich unter der vergleichbaren Zielpopulation von 20 102 Betroffenen. Die angegebene Obergrenze für Fragestellung 1 von 18 320 Patientinnen und Patienten liegt hingegen in einer vergleichbaren Größenordnung. Die für Fragestellung 2 angegebene Anzahl von 12 628 Patientinnen und Patienten liegt oberhalb der Anzahl der vergleichbaren Zielpopulation aus der Dossierbewertung zu Ixekizumab von 9 031 Patientinnen und Patienten. Die Patientenzahlen wurden in der damaligen Bewertung trotz Unsicherheiten als in der Größenordnung plausibel bewertet [46].

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Aus der in Abschnitt 3.1.3 beschriebenen GKV-Routineanalyse extrahiert der pU analog des ebenda beschriebenen Vorgehens die jeweiligen Prävalenzraten für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis für die Jahre 2015 bis 2019. Auf Basis der mittleren Veränderungsrate von 8,04 % aus diesen Jahren schreibt der pU die Prävalenzraten für die Jahre 2020 bis 2024 fort. Der pU geht somit insgesamt von einer steigenden Prävalenzrate für erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer aktiven Psoriasis-Arthritis aus. Hiervon leitet er ebenfalls eine steigende Entwicklung für die Inzidenz ebenjener Patientinnen und Patienten ab.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe 4.2 in Verbindung mit Tabelle 17.

Der pU liefert für Fragestellung 1 zusätzlich Angaben zur Anzahl von Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit und ohne mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis. Diese Angaben werden jedoch nicht

kommentiert, da – abweichend von den Angaben des pU – in der vorliegenden Nutzenbewertung für Fragestellung 1 keine Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert wurden (siehe Abschnitt 2.5).

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A/B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A/B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der pU stellt entsprechend der Festlegung des G-BA die Kosten für folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen dar:

- Fragestellung 1: erwachsene bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben:
 - ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL(Interleukin)-17-Inhibitor (Ixekizumab), gegebenenfalls in Kombination mit MTX
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben
 - der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ixekizumab oder Ustekinumab), gegebenenfalls in Kombination mit MTX

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer basieren auf einer Berechnungsgrundlage von 365 Tagen pro Jahr, jeweils gerundet auf 1 Nachkommastelle.

Für Guselkumab und die zweckmäßigen Vergleichstherapien geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist [39,43,44,47-53] und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Berechnungen des pU zu den jährlichen Verbräuchen basieren – mit Ausnahme der von Infliximab – auf definierten Tagesdosen [Daily-Defined-Doses (DDD)], die der pU je Wirkstoff gemäß der ATC(Anatomisch-therapeutisch-chemischen)-Klassifikation der amtlichen Fassung für das Jahr 2020 des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) [54] entnimmt. Hieraus ergeben sich teilweise leichte Abweichungen im Vergleich

zu berechneten Verbräuchen auf Basis der Angaben der jeweiligen Fachinformationen. Nachfolgend werden lediglich Abweichungen mit maßgeblicher Auswirkung auf die Höhe der Arzneimittelkosten angegeben.

Für Certolizumab Pegol geht der pU von einem Jahresverbrauch von 5110 mg aus. Der Jahresverbrauch unter Zugrundelegung der Angaben in der Fachinformation [48] beträgt 5214,3 mg. Für Ixekizumab gibt der pU einen Jahresverbrauch von 1059 mg an. Der Jahresverbrauch unter Zugrundelegung der Angaben in der Fachinformation [50] beträgt 1042,9 mg. Für Ustekinumab gibt der pU einen Jahresverbrauch von 197 mg an. Der Jahresverbrauch unter Zugrundelegung der Angaben in der Fachinformation [39] ergibt 195,5 mg.

Für Secukinumab geht der pU auf Basis der amtlichen DDD von einem Jahresverbrauch von 3650 mg aus. Der Jahresverbrauch unter Zugrundelegung der Angaben in der Fachinformation [52] beträgt 3600 mg. Laut Fachinformation von Secukinumab [52] beträgt beim Wechsel von TNF-alpha Inhibitoren auf Secukinumab die monatliche Erhaltungsdosis 300 mg und für Patientinnen und Patienten mit anderen bDMARD-Vorbehandlungen sowie allen anderen Betroffenen nur 150 mg. Da Secukinumab vom G-BA nur für die Zielpopulation der Fragestellung 2 der mit Biologika vorbehandelten Patientinnen und Patienten als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt wurde, geht der pU davon aus, dass diese Patientinnen und Patienten bereits mit TNF-alpha-Inhibitoren vorbehandelt wurden und setzt für Secukinumab lediglich eine monatliche Dosierung von 300 mg an. Zu beachten ist jedoch, dass Patientinnen und Patienten auch mit bDMARDs vorbehandelt sein können, die keine TNF-alpha-Inhibitoren sind, wie IL-12/23-Inhibitoren oder IL-17A-Inhibitoren. Für diese Patientengruppe ist eine monatliche Erhaltungsdosis von 150 mg als Untergrenze für den Verbrauch von Secukinumab anzusetzen.

Für Etanercept legt der pU seinen Berechnungen eine Dosierung von 1-mal wöchentlich 50 mg zugrunde. Der Fachinformation [44] ist allerdings zu entnehmen, dass ebenfalls eine Dosierung von 2-mal wöchentlich 25 mg möglich ist.

Der pU geht für MTX von einem jährlichen Verbrauch von 913 mg pro Patientin bzw. Patient aus. Laut den eigenen Angaben des pU jedoch beträgt die mögliche Dosisspanne gemäß Fachinformation [53] 7,5 mg bis 30 mg täglich. Folglich ergibt sich ein abweichender Verbrauch von 391 mg bis 1564 mg.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Guselkumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2020 wieder.

Die Arzneimittelkosten enthalten dabei den abgesenkten und bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [55]).

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Adalimumab sind in einer plausiblen Größenordnung.

Für Certolizumab Pegol ergeben sich aufgrund des höher anzusetzenden Verbrauchs höhere Arzneimittelkosten.

Für Etanercept ergeben sich aufgrund nicht berücksichtigter Herstellerrabatte niedrigere Arzneimittelkosten. Zusätzlich sollte für die Arzneimittelkosten auf Basis der alternativ möglichen Dosierung (siehe Abschnitt 3.2.2) ebenfalls die Angabe einer Spanne erfolgen.

Für Infliximab sowie MTX ergeben sich aufgrund nicht berücksichtigter Herstellerrabatte niedrigere Arzneimittelkosten. Zudem ergeben sich für MTX auf Basis einer anzusetzenden Dosisspanne von täglich 7,5 mg bis 30 mg Arzneimittelkosten in Höhe von 50,83 € bis 175,95 €

Für Ixekizumab und Ustekinumab ergeben sich aufgrund niedriger anzusetzenden Verbräuchen geringere Arzneimittelkosten.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Secukinumab sind aufgrund des zu hoch angesetzten Verbrauchs als Obergrenze anzusehen. Für die Untergrenze des Verbrauches bei einer Dosierung von 150 mg (siehe Abschnitt 3.2.2) ergeben sich entsprechend niedrigere Arzneimittelkosten (10 082,60 €).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Guselkumab gibt der pU korrekt an, dass gemäß Fachinformation [56] zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen.

Für Infliximab setzt der pU korrekt einen Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an. Der pU vernachlässigt jedoch die laut Fachinformation [50] anfallenden Kosten für die Infusionstherapie.

Für Ustekinumab fallen laut Fachinformation [39] regelmäßige Untersuchungen auf Infektionen an, die der pU nicht berücksichtigt.

Für MTX fallen gemäß Fachinformation [53] zusätzlich zu den vom pU angesetzten Leistungen weitere Kosten beispielsweise für regelmäßige Leberfunktionsuntersuchungen an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 19 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Guselkumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 19 292,85 €. Sie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel. Die

Jahrestherapiekosten für Guselkumab in Kombination mit MTX sind in der Größenordnung plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Adalimumab bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und sind in einer plausiblen Größenordnung.

Die Jahrestherapiekosten für Certolizumab Pegol bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Certolizumab Pegol als Monotherapie sowie in Kombination mit MTX sind wegen zu niedrig angesetztem Verbrauch für Certolizumab Pegol geringfügig unterschätzt.

Die Jahrestherapiekosten für Etanercept bestehen aus Arzneimittelkosten. Sie sind wegen des nicht berücksichtigten Herstellerrabatts überschätzt. Es ergeben sich auf Basis einer anzusetzenden Dosisspanne von 25 mg bis 50 mg wöchentlich abweichende Jahrestherapiekosten in Höhe von 16 473,34 € bis 16 702,98 €

Die Jahrestherapiekosten für Golimumab bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Golimumab sind sie als Monotherapie in einer plausiblen Größenordnung.

Die Jahrestherapiekosten für Infliximab bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Sie sind für Infliximab als Monotherapie sowie in Kombination mit MTX trotz Vernachlässigung der Kosten für Infusionstherapien wegen des nicht berücksichtigten Herstellerrabatts überschätzt.

Die Jahrestherapiekosten für Ixekizumab bestehen aus Arzneimittelkosten. Sie sind für Ixekizumab als Monotherapie wegen zu hoch angesetztem Verbrauch geringfügig überschätzt.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Secukinumab setzen sich aus Arzneimittelkosten zusammen. Für Secukinumab als Monotherapie sind sie in Obergrenze geringfügig überschätzt. Angaben zur Untergrenze fehlen. Für Secukinumab + MTX sind die Jahrestherapiekosten in einer plausiblen Größenordnung. Sie sind für Secukinumab als Monotherapie sowie als Kombinationstherapie mit MTX dennoch als Obergrenze anzusehen. Auf Basis eines Verbrauches bei einer Dosierung von monatlich 150 mg ergeben sich als Untergrenze Jahrestherapiekosten in Höhe von 10 082,60 € für die Monotherapie bzw. in Höhe von 10 464,03 € für die Kombinationstherapie mit MTX.

Die Jahrestherapiekosten für Ustekinumab bestehen aus Arzneimittelkosten. Sie sind trotz nicht berücksichtigter zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen wegen zu hoch angesetztem Verbrauch geringfügig überschätzt.

Die Jahrestherapiekosten für MTX bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Es ergeben sich auf Basis einer anzusetzenden Dosisspanne von täglich 7,5 mg bis 30 mg Jahrestherapiekosten in Höhe von 381,43 € bis 506,55 €

Die Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapien Golimumab + MTX, Ustekinumab + MTX und Ixekizumab + MTX sind unter Berücksichtigung der abweichend anzulegenden Spannen der Arzneimittelkosten von MTX sind in der Untergrenze geringfügig überschätzt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU weist auf die zahlreich zur Verfügung stehenden und für die Indikation der Psoriasis-Arthritis zugelassenen Therapiealternativen hin. Weiterhin sei auch unter Berücksichtigung laufender Studienprogramme mit weiteren neuen Therapieoptionen zu rechnen. Eine Quantifizierung von Versorgungsanteilen für Guselkumab nimmt er nicht vor.

Auf Basis der üblichen Symptomatik geht der pU davon aus, dass die lebenslange Therapie mit konventionell systemischen Therapien und Biologika vorwiegend im ambulanten Sektor erfolgt.

Unter Berücksichtigung bereits vorliegender Daten zur Langzeitwirkung, -sicherheit und -verträglichkeit von Guselkumab, könne davon ausgegangen werden, dass Therapieabbrüche einen zu vernachlässigenden Aspekt darstellen und somit von einer geringen Verminderung der Patientenzahl durch Therapieabbrüche aller Art auszugehen sei.

Der pU gibt an, dass gemäß der Fachinformation von Guselkumab [56] die Gabe bei Überempfindlichkeit gegen den enthaltenen Wirkstoff oder einem anderen in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten Bestandteil oder mit klinisch relevanten aktiven Infektionen, z. B. einer aktiven Tuberkulose, kontraindiziert ist.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Guselkumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Guselkumab, als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 17: 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 Antirheumatikum; 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.

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

Tabelle 18: 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	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit DMARDs unzureichend gewesen ist ^b (Fragestellung 1 und 2)	17 643–35 963	In der Gesamtschau ist die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten aufgrund des methodischen Vorgehens mit Unsicherheit behaftet.
	erwachsene bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1)	5015–23 335	
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2)	12 628	
<p>a. Angabe des pU b. Eine DMARD-Therapie umfasst hierbei sowohl bDMARD-naive Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1) als auch Patientinnen und Patienten, die eine bDMARD-Therapie erhalten haben (Fragestellung 2). Gemäß G-BA sind in den Fragestellungen 1 und 2 auch Patientinnen und Patienten umfasst, die eine vorangegangene DMARD-Therapie nicht vertragen haben. bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel						
Guselkumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit DMARDs unzureichend gewesen ist ^b (Fragestellung 1 und 2)	19 292,85	k. A.	0	19 292,85	Die Jahrestherapiekosten für Guselkumab als Monotherapie und Guselkumab in Kombination mit MTX liegen in der Größenordnung plausibel.
Guselkumab + MTX		19 403,26 ^c	304,80 ^c	0 ^c	19 708,06 ^c	

Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Adalimumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit DMARDs unzureichend gewesen ist ^b (Fragestellung 1 und 2)	11 374,33	310,59	0	11 684,92	Die Jahrestherapiekosten für Adalimumab liegen in einer plausiblen Größenordnung.
Certolizumab Pegol		18 909,44	310,59	0	19 220,03	Die Jahrestherapiekosten für Certolizumab Pegol als Monotherapie sowie in Kombination mit MTX sind wegen zu niedrig angesetztem Verbrauch für Certolizumab Pegol geringfügig unterschätzt.
Certolizumab Pegol + MTX		19 019,85 ^c	615,39 ^c	0 ^c	19 635,24 ^c	
Etanercept		17 556,94	k. A.	0	17 556,94	Die Jahrestherapiekosten für Etanercept sind wegen des nicht berücksichtigten Herstellerrabatts überschätzt. Auf Basis einer anzusetzenden Dosisspanne von 25 mg bis 50 mg wöchentlich ergeben sich abweichend Jahrestherapiekosten in Höhe von 16 473,34 € bis 16 702,85 €
Golimumab		20 584,40 ^d	142,80	0	20 727,20 ^d	Die Jahrestherapiekosten für Golimumab als Monotherapie liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapie Golimumab + MTX sind unter Berücksichtigung abweichend anzulegender Spanne der Arzneimittelkosten von MTX im Vergleich zur berechneten Untergrenze geringfügig überschätzt.
Golimumab + MTX	20 694,81 ^{c, d}	447,60 ^c	0 ^c	21 142,41 ^{c, d}		

Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
Infliximab		17 682,86	393,71	461,50	18 538,07	Die Jahrestherapiekosten für Infliximab als Monotherapie sowie in Kombination mit MTX sind trotz Vernachlässigung der Kosten für Infusionstherapien wegen des nicht berücksichtigten Herstellerrabatts überschätzt.
Infliximab + MTX		17 793,27 ^c	698,51 ^c	461,50 ^c	18 953,28 ^c	
Ixekizumab		17 902,24	k. A.	0	17 902,24	Die Jahrestherapiekosten für Ixekizumab als Monotherapie sind wegen zu hoch angesetztem Verbrauch geringfügig überschätzt. Die Jahrestherapiekosten Ixekizumab + MTX sind unter Berücksichtigung abweichend anzulegenden Spanne der Arzneimittelkosten von MTX im Vergleich zur berechneten Untergrenze geringfügig überschätzt.
Ixekizumab + MTX		18 012,65 ^c	304,80 ^c	0 ^c	18 317,45 ^c	
Secukinumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorübergehende	20 417,35	k. A.	0	20 417,35	Die Jahrestherapiekosten für Secukinumab als Monotherapie sind in der Obergrenze geringfügig überschätzt. Angaben zur Untergrenze fehlen. Für Secukinumab + MTX sind die Jahrestherapiekosten in einer plausiblen Größenordnung.
Secukinumab + MTX	Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2)	20 527,76 ^c	304,80 ^c	0 ^c	20 832,56 ^c	Die Jahrestherapiekosten sind für Secukinumab als Monotherapie sowie als Kombinationstherapie mit MTX dennoch als Obergrenze anzusehen. Auf Basis eines Verbrauches bei einer Dosierung von monatlich 150 mg ergeben sich als Untergrenze Jahrestherapiekosten in Höhe von 10 082,60 € für die Monotherapie bzw. in Höhe von 10 464,03 € für die Kombinationstherapie mit MTX.

Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
Ustekinumab		21 239,02 ^d	k. A.	0	21 239,02 ^d	Die Jahrestherapiekosten für Ustekinumab sind trotz nicht berücksichtigter zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen wegen zu hoch angesetzter Arzneimittelkosten geringfügig überschätzt. Die Jahrestherapiekosten für Ustekinumab in Kombination mit MTX sind unter Berücksichtigung der abweichend anzulegenden Spanne der Arzneimittelkosten von MTX geringfügig überschätzt.
Ustekinumab + MTX		21 349,43 ^{c, d}	304,80 ^c	0 ^c	21 654,23 ^{c, d}	

a. Angaben des pU.
b. Eine DMARD-Therapie umfasst hierbei sowohl bDMARD-naive Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1) als auch Patientinnen und Patienten, die eine bDMARD-Therapie erhalten haben (Fragestellung 2). Gemäß G-BA sind in den Fragestellungen 1 und 2 auch Patientinnen und Patienten umfasst, die eine vorangegangene DMARD-Therapie nicht vertragen haben.
c. Eigene Berechnung auf Grundlage der Angaben des pU.
d. Basierend auf Angaben der jeweiligen Fachinformationen von Golimumab [49] und Ustekinumab [39] entsprechend einem Körpergewicht von ≤ 100 kg.
bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor

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.

„Guselkumab ist ein rein humaner monoklonaler Immunglobulin G1-Lambda (IgG1λ)-Antikörper (mAk) gegen das Interleukin(IL) 23-Protein, hergestellt durch rekombinante Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Technologie in einer Chinese-Hamster-Ovary (CHO)-Zelllinie.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Tremfya® ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaques Psoriasis indiziert, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Weiterhin ist Tremfya®, als Monotherapie oder in Kombination mit MTX, für die Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, die auf eine vorangegangene DMARD Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Anforderungen an die Diagnostik und die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals und an die Infrastruktur

Tremfya® ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes bestimmt, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen hat, für die Tremfya® indiziert ist. Es sind keine besonderen Erfordernisse in der Infrastruktur notwendig.

Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels und Aktivitäten zur Minimierung oder weiterer Charakterisierung der Risiken

Wichtige Risiken von Tremfya® zusammen mit Maßnahmen zur Minimierung solcher Risiken und den vorgeschlagenen klinischen Studien, um mehr über die Risiken von Tremfya® zu erfahren, werden im Folgenden beschrieben.

Maßnahmen zur Minimierung der für Arzneimittel ermittelten Risiken können sein:

- *Spezifische Informationen, wie Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Hinweise zur korrekten Anwendung, in der Packungsbeilage und in der Fachinformation, die an die Patienten und medizinisches Fachpersonal adressiert sind.*
- *Wichtige Hinweise auf der Verpackung des Arzneimittels*
- *Die zugelassene Packungsgröße – die Menge an Arzneimittel in einer Packung wurde so gewählt, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel korrekt angewendet wird;*

- *Der Rechtsstatus des Arzneimittels – die Art und Weise, wie ein Arzneimittel an den Patienten abgegeben wird (z. B. mit oder ohne Verschreibung) kann helfen, die Risiken zu minimieren.*

Zusammen bilden diese Maßnahmen routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung.

Zusätzlich zu diesen Maßnahmen werden kontinuierlich Informationen über Nebenwirkungen gesammelt, regelmäßig analysiert, einschließlich der Bewertung des PSUR, sodass bei Bedarf sofortige Maßnahmen ergriffen werden können. Diese Maßnahmen bilden routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten.“

Tabelle 1-20: Auflistung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Auflistung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen	
Wichtige identifizierte Risiken	keine
Wichtige potenzielle Risiken	Schwerwiegende Infektionen Malignität Serumkrankheit Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)
Fehlende Informationen	Anwendung während der Schwangerschaft Anwendung bei Patienten ≥ 65 Jahre Langfristige Sicherheit von Guselkumab

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]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Janssen Research & Development. A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis (VOYAGE 1) [online]. 2020 [Zugriff: 22.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207231>.
4. 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]. [Zugriff: 22.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000719-15.
5. Foley P, Gordon K, Griffiths CEM et al. Efficacy of Guselkumab Compared With Adalimumab and Placebo for Psoriasis in Specific Body Regions: A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol* 2018; 154(6): 676-683. <https://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.0793>.
6. Armstrong AW, Reich K, Foley P et al. Improvement in Patient-Reported Outcomes (Dermatology Life Quality Index and the Psoriasis Symptoms and Signs Diary) with Guselkumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results from the Phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 Studies. *Am J Clin Dermatol* 2019; 20(1): 155-164. <https://dx.doi.org/10.1007/s40257-018-0396-z>.
7. Reich K, Griffiths CEM, Gordon KB et al. Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous treatment with guselkumab: Results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82(4): 936-945. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.11.040>.
8. Reich K, Papp KA, Armstrong AW et al. Safety of guselkumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated through 100 weeks: a pooled analysis from the randomized VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. *Br J Dermatol* 2019; 180(5): 1039-1049. <https://dx.doi.org/10.1111/bjd.17454>.
9. Janssen-Cilag. Guselkumab (Tremfya): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Zugriff: 20.03.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/332/#tab/dossier>.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Guselkumab (Plaque-Psoriasis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 26.03.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/a17-60_guselkumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Guselkumab (Plaque-Psoriasis): Addendum zum Auftrag A17-60 [online]. 2018 [Zugriff: 22.05.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-24_guselkumab_addendum-zum-auftrag-a17-60_v1-0.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Guselkumab. Vom 17. Mai 2018 [online]. 2018 [Zugriff: 26.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3315/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_BAnz.pdf.
13. 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 – Guselkumab. Vom 17. Mai 2018 [online]. 2018 [Zugriff: 22.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4987/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_TrG.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Guselkumab. Vom 17. Mai 2018 [online]. 2018 [Zugriff: 22.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5570/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_ZD.pdf.
15. 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) [online]. 2020 [Zugriff: 22.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207244>.
16. 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]. [Zugriff: 22.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000720-18.
17. Reich K, Armstrong AW, Foley P 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.042>.

18. Janssen. Tremfya 100 mg Injektionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 04.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. Abbvie. Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2020 [Zugriff: 25.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ixekizumab (Psoriasis Arthritis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 22.06.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-14_ixekizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Secukinumab (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 08.12.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A20-80_Secukinumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
22. Xcenda. Prävalenz von Psoriasis Arthritis in der Zielpopulation von Guselkumab in Deutschland. Analyse von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Abschnitts zur Epidemiologie (Modul 3) im AMNOG-Dossier (§ 35a SGB V) für Guselkumab. 30. Oktober 2020.
23. Lee M, Desai RJ, Jin Y et al. Comparative risk of atrial fibrillation and cardiovascular events between TNF-inhibitors and ustekinumab in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: A population-based multi-database study. *Arthritis and Rheumatology* 2018; 70(Suppl. 9): 1789-1790. <https://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1002/art.40700>.
24. Eder L, Chandran V, Pellet F et al. Human leucocyte antigen risk alleles for psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(1): 50-55. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2011.155044>.
25. Busquets-Pérez N, Rodriguez-Moreno J, Gómez-Vaquero C et al. Relationship between psoriatic arthritis and moderate–severe psoriasis: analysis of a series of 166 psoriatic arthritis patients selected from a hospital population. *Clin Rheumatol* 2012; 31(1): 139-143. <https://dx.doi.org/10.1007/s10067-011-1787-1>.
26. Janssen Research & Development. Efficacy and Safety Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Active Psoriatic Arthritis (PsA) [online]. 2020 [Zugriff: 16.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319759>.
27. Janssen-Cilag International. A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis [online]. 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003697-17.

28. Janssen Pharmaceutica Belgium. A Study of Guselkumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha (Anti-TNF Alpha) Therapy (COSMOS) [online]. 2021 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03796858>.
29. Janssen-Cilag International. Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants with Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha (Anti-TNF α) Therapy [online]. [Zugriff: 16.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003214-41.
30. Janssen Research & Development. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants With Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated With Biologic Anti -Tumor Necrosis Factor (TNF) Alpha Agent(s) (Discover-1) [online]. 2021 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162796>.
31. Janssen-Cilag International. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s) [online]. [Zugriff: 16.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001163-37.
32. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395(10230): 1115-1125. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)29302-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)29302-8).
33. Janssen Biologics. A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated With Biologic Anti-TNF α Agent(s) [online]. [Zugriff: 16.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012265-60.
34. Janssen Research & Development. A Study of the Safety and Efficacy of Ustekinumab in Patients With Psoriatic Arthritis With and Without Prior Exposure to Anti-TNF Agents [online]. 2014 [Zugriff: 16.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077362>.

35. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB et al. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: Post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). *Ann Rheum Dis* 2016; 75(11): 1984-1988. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-209068>.
36. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: Results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(6): 1000-1006. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204741>.
37. Rahman P, Puig L, Gottlieb AB et al. Ustekinumab Treatment and Improvement of Physical Function and Health-Related Quality of Life in Patients With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care and Research* 2016; 68(12): 1812-1822. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.23000>.
38. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebocontrolled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(6): 990-999. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204655>.
39. Janssen. STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung; STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2020 [Zugriff: 04.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
40. Sondermann W, Ventzke J, Matusiewicz D et al. Analyse der pharmazeutischen Versorgungssituation von Patienten mit Psoriasis-Arthritis auf Basis von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16(3): 285-296. <https://dx.doi.org/10.1111/ddg.13464> g.
41. Barmer. Barmer GEK Arzneimittelreport 2016 [online]. 2016 [Zugriff: 29.09.2020]. URL: <https://www.barmer.de/presse/infotehek/studien-und-reports/arzneimittelreporte/report-2016-38486>.
42. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte. Januar - September 2020. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1). Stand: 30. September 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 28.10.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_September_2020.pdf.
43. AbbVie Deutschland. Fachinformation Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigen. Stand: November 2019 [online]. [Zugriff: 12.05.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

44. Pfizer Europe. Fachinformation Enbrel 25 mg/ 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze Stand: November 2019 [online]. [Zugriff: 12.05.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
45. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020; 79(6): 700-712. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217159>.
46. 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 (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) [online]. 2018 [Zugriff: 20.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3451/2018-08-16_AM-RL-XII_Ixekizumab_nAWG_D-343_BAnz.pdf.
47. Janssen-Cilag International. Fachinformation STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung. STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Februar 2020 [online]. [Zugriff: 20.08.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
48. U. C. B. Pharma. Fachinformation Cimzia 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Februar 2020 [online]. [Zugriff: 12.05.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
49. Msd Sharp & Dohme. Fachinformation Simponi 50 mg Injektionslösung. Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze Stand: April 2019 [online]. [Zugriff: 12.05.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
50. Janssen Biologics. Fachinformation REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: September 2019 [online]. [Zugriff: 12.05.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
51. Eli Lilly Nederland. Fachinformation Taltz. Stand: Mai 2018 [online]. [Zugriff: 11.05.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
52. Novartis Europharm. Cosentyx 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: Oktober 2019 [online]. [Zugriff: 20.08.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
53. Hexal. MTX Hexal Tabletten Stand: Mai 2018 [online]. [Zugriff: 20.08.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
54. Dimdi. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 20.08.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2020.pdf>.
55. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.
56. Janssen-Cilag International. Fachinformation Tremfya 100 mg Injektionslösung. Stand: Dezember 2020. (30.11.2020).

57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf.

58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Filgotinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 19.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-90_filgotinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

Anhang A – Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2

Tabelle 20: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung 1) (mehreseitige Tabelle)

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	25	0 (0)	24	0 (0)	–
VOYAGE 2	41	0 (0)	21	0 (0)	–
Morbidität					
PASI 100 (Remission) ^b					
VOYAGE 1	25	9 (36,0)	24	4 (16,7)	2,16 [0,77; 6,09]; 0,145
VOYAGE 2	41	18 (43,9)	21	4 (19,0)	2,30 [0,89; 5,94]; 0,084
Gesamt ^c					2,24 [1,11; 4,50]; 0,024
PASI 90 ^b					
VOYAGE 1	25	20 (80,0)	24	12 (50,0)	1,60 [1,02; 2,50]; 0,039
VOYAGE 2	41	32 (78,0)	21	10 (47,6)	1,64 [1,02; 2,64]; 0,042
Gesamt ^c					1,62 [1,17; 2,24]; 0,004
patientenberichtete Symptomatik (PSSD)		keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden			
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)		keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden			
Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0)		keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden			
Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0) ^{b, d}					
VOYAGE 1	25	8 (32,0)	24	6 (25,0)	1,28 [0,52; 3,14]; 0,590
VOYAGE 2	41	12 (29,3)	21	5 (23,8)	1,23 [0,50; 3,03]; 0,653
Gesamt ^c					1,25 [0,66; 2,37]; 0,485
Arthritisbezogene Symptomatik			keine Daten vorhanden		

Tabelle 20: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung 1) (mehrseitige Tabelle)

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 (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI 0 oder 1 ^b					
VOYAGE 1	25	12 (48,0)	24	8 (33,3)	1,44 [0,72; 2,89]; 0,306
VOYAGE 2	41	19 (46,3)	21	3 (14,3)	3,24 [1,08; 9,73]; 0,036
Gesamt ^c					1,82 [1,01; 3,28]; 0,047
SF-36	keine geeigneten Daten vorhanden ^e				
Arthritisbezogene gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine Daten vorhanden				
Nebenwirkungen^f					
UEs (ergänzend dargestellt)					
VOYAGE 1	25	17 (68,0)	24	13 (54,2)	–
VOYAGE 2	41	22 (53,7)	21	14 (66,7)	–
SUEs					
VOYAGE 1	25	0 (0)	24	0 (0)	–
VOYAGE 2	41	3 (7,3)	21	1 (4,8)	1,54 [0,17; 13,88]; 0,702
Abbruch wegen UEs					
VOYAGE 1	25	1 (4,0)	24	1 (4,2)	0,96 [0,06; 14,50]; 0,977
VOYAGE 2	41	0 (0)	21	0 (0)	–
<p>a. RR, 95 %-KI und p-Wert wurden mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierung bestimmt</p> <p>b. NRI-Analyse</p> <p>c. Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode)</p> <p>d. Laut Angaben im Dossier des pU zur Erstbewertung wurde der NAPSI nur bei Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn erhoben. Aus Angaben des pU im damaligen Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass es sich dabei nicht um die gesamte relevante Teilpopulation handelte [11]. Wie hoch der Anteil der Betroffenen in der hier betrachteten Teilpopulation ist, geht aus dem Dossier des pU nicht hervor. Die Angaben beziehen sich darum auf die gesamte Teilpopulation.</p> <p>e. Zum SF-36 liegt der pU Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung / Verschlechterung um 5 Punkte für die Studie VOYAGE 2 vor. Diese entsprechen nicht der aktuellen Methodik des IQWiG, wonach ein Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen muss (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite) [57], spezifisch zum SF-36 siehe die Nutzenbewertung A20-90 [58].</p> <p>f. Auswertung zu Woche 28</p>					

Tabelle 20: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung 1) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert^a
Studie					
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; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Serverty Index; NRI: Non- Responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Detert, Jaqueline	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. 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	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Herr Marius Grosser Deutscher Psoriasis Bund e. V.	ja	nein	nein	ja	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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