

I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.12.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Guselkumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	Adalimumab oder Etanercept oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab
a. Dargestellt ist 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 gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert.	
b. Adalimumab und Etanercept sind nur für die Behandlung einer schweren Plaque-Psoriasis zugelassen. Etanercept und Ustekinumab sind nur für Patientinnen und Patienten indiziert, die unzureichend auf andere systemische Therapien oder Phototherapien angesprochen oder sie nicht vertragen haben.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die vom pU in Modul 3 A und Modul 4 A dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie weicht in einer einzelnen der genannten alternativen Therapieoptionen von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Der pU berücksichtigt die Option Ixekizumab nicht, da er sich an dem Verfahren zum Wirkstoff Apremilast vom 15.05.2025 orientiert. In diesem Verfahren war Ixekizumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie genannt. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

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

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine zusätzliche relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Die vom pU identifizierte Studie PROTOSTAR wird im Folgenden beschrieben und es wird erläutert, aus welchen Gründen die Daten für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet sind.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie PROTOSTAR

Die Studie PROTOSTAR ist eine RCT, in der Guselkumab mit Etanercept und Placebo verglichen wird. In die Studie wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit chronischer Plaque-Psoriasis eingeschlossen. Die Kinder und Jugendlichen sollten seit mindestens 6 Monaten erkrankt sein und eine Phototherapie oder systemische Therapie sollte für sie angezeigt sein. Es konnten therapie-naive und auch vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, deren Plaque-Psoriasis gemäß Einschätzung der Prüferin / des Prüfers trotz angemessener Behandlung mit Phototherapie und / oder topischer Therapie unzureichend kontrolliert ist. Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche mit einem Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 , einem Investigator's Global Assessment (IGA) Score ≥ 3 und einer betroffenen Körperoberfläche (BSA) von $\geq 10\%$. Zudem sollten die Kinder und Jugendlichen eines der folgenden Merkmale bei Studieneinschluss aufweisen: sehr ausgeprägte (dicke) Läsionen oder klinisch relevante Beteiligung von Gesicht, Genitalbereich, Händen oder Füßen oder PASI ≥ 20 oder BSA $> 20\%$ oder einen IGA = 4 (schwere Psoriasis).

Die Studie PROTOSTAR besteht aus 2 Teilen. Der 1. Teil gliederte sich in eine 16-wöchige randomisierte, kontrollierte Behandlungsphase mit Guselkumab, Placebo oder Etanercept sowie eine offene 1-armige Behandlungsphase mit Guselkumab bis Woche 52. In den offenen, 1-armigen 2. Teil der Studie wurden 28 Patientinnen und Patienten von Beginn an bis Woche 52 mit Guselkumab behandelt. In Teil 2 liegt somit kein Vergleichsarm vor.

In Teil 1 wurden 92 Kinder und Jugendliche zufällig einer Behandlung mit Guselkumab (N = 41), Placebo (N = 25) oder Etanercept (N = 26) zugeteilt. Die Behandlung im Guselkumab- und Placeboarm erfolgte doppelblind. Die Behandlung mit Etanercept war hingegen nur für die Erheberin oder den Erheber von PASI, IGA und BSA verblindet. Die Patientinnen und Patienten sowie die behandelnden Ärztinnen und Ärzte wussten, ob mit Etanercept behandelt wurde. Im Etanercept-Arm war die Behandlung ab Woche 16 mit Guselkumab unabhängig von

dem Ansprechen zu Woche 16. Im Guselkumab-Arm wurde bei einer Verbesserung im PASI von mindestens 90 % gegenüber dem Wert zu Studienbeginn (PASI 90) zu Woche 16 Guselkumab abgesetzt. Dabei war eine erneute Gabe von Guselkumab vorgesehen, wenn eine Reduktion um 50 % des initialen PASI-Ansprechens vorlag. Bei Nichtansprechen zu Woche 16 wurde die Behandlung mit Guselkumab im Guselkumab-Arm fortgesetzt und im Placeboarm initiiert. Bei einem PASI 90 im Placeboarm zu Woche 16 wurde Guselkumab erst gegeben, wenn eine Reduktion um 50 % des initialen PASI-Ansprechens vorlag.

Die Behandlung mit Guselkumab und Etanercept erfolgte nicht vollständig entsprechend der Fachinformation. Guselkumab wurde zu Woche 0, 4 und anschließend alle 8 Wochen bis Woche 52 in einer von der Fachinformation abweichenden Dosierung gegeben. Die Fachinformation von Etanercept sieht vor, dass bei Patientinnen und Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, die Behandlung abgebrochen werden sollte. Dies war in der Studie nicht vorgesehen. Details zu Intervention und Kontrolle in der Studie PROTOSTAR sind im nachfolgenden Abschnitt zu den Limitationen der Studie ausgeführt.

Ko-primäre Endpunkte der Studie sind:

- PASI-75-Ansprechen, d. h. eine Verbesserung des Psoriasis-Scores um mindestens 75 % zu Woche 16 gegenüber dem Ausgangsbefund
- IGA-Wert von 0 (keine Psoriasis) oder 1 (minimale Psoriasis) zu Woche 16

Darüber hinaus wurden Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Limitationen der Studie PROTOSTAR

Definition des Schweregrads der Erkrankung in der Studie stellt nicht die Eignung für eine Therapie mit Etanercept sicher

Im Vergleich zu Guselkumab ist das Anwendungsgebiet von Etanercept enger gefasst. Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen oder sie nicht vertragen haben. Der pU legt daher Auswertungen der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten vor, die bereits eine systemische Therapie bzw. eine Phototherapie erhalten hatten.

Für die Schwere der Plaque-Psoriasis nimmt der pU keine weitere Einschränkung der Studienpopulation vor. Gemäß S3-Leitlinie für Erwachsene ergibt sich eine besondere Schwere der Psoriasis unter anderem bei Vorliegen einer besonders schweren Ausprägung (PASI \geq 20) oder einer besonders schweren Beeinträchtigung der Lebensqualität (Dermatology Life Quality Index [DLQI] \geq 15) oder bei rascher Befundverschlechterung, schwerer Beteiligung der Hände und / oder Füße, der Kopfhaut, des Gesichts, der Nägel oder des Genitalbereichs.

Anhand der im Dossier dargestellten Patientencharakteristika der Teilpopulation kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein relevanter Anteil der vorgelegten Teilpopulation eine moderate Plaque-Psoriasis hatte und somit für eine Therapie mit Etanercept nicht infrage käme. In der Teilpopulation hatten zu Studienbeginn im Etanercept-Arm nur 29 % der Patientinnen und Patienten einen PASI-Wert von ≥ 20 . Der Children's-Dermatology-Life Quality-Index(CDLQI)-Wert lag im Median bei 10 und nur bei ca. 36 % der Patientinnen und Patienten lag der IGA-Wert bei 4 (schwere Psoriasis). Es bleibt unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten weitere Merkmale einer besonderen Schwere der Psoriasis, wie eine rasche Befundverschlechterung, schwere Beteiligung der Hände und / oder Füße, der Kopfhaut, des Gesichts, der Nägel oder des Genitalbereichs zu Studienbeginn vorlagen. Für die vorgelegte Teilpopulation ist somit unklar, ob ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten nicht den Vorgaben der Zulassung von Etanercept hinsichtlich der Schwere der Erkrankung entspricht.

Guselkumab-Behandlung nicht gemäß Vorgaben der Fachinformation

Laut Fachinformation soll bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht unter 40 kg eine gewichtsabhängige abgestufte Dosierung von mindestens 20 mg bei 12 kg bis maximal 45 mg bis 39 kg erfolgen. Für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg soll die Dosis gemäß Fachinformation 100 mg (entsprechend der Dosierung bei Erwachsenen) betragen. In der Studie PROTOSTAR erhielten die Kinder und Jugendlichen eine Dosis von 1,3 mg/kg und erst ab einem Körpergewicht von ≥ 70 kg die Maximaldosis von 100 mg. Daraus ergibt sich, dass die Dosis bis zu einem Körpergewicht von 40 kg zwar weitgehend der zugelassenen Dosierung entsprach, die Dosierung für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 40 kg und 70 kg jedoch deutlich unter der Dosierung gemäß Fachinformation liegt. In der vom pU vorgelegten Teilpopulation hatten im Guselkumab-Arm lediglich 32 % der Patientinnen und Patienten ein Körpergewicht von mindestens 70 kg zu Studienbeginn und wurden somit entsprechend der Dosierung gemäß Fachinformation behandelt. Der Median lag bei 60 kg. Insgesamt ist davon auszugehen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten eine bedeutend niedrigere Dosis als gemäß Fachinformation vorgesehen verabreicht wurde. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist daher eingeschränkt. Neben Endpunkten zu Morbidität und Nebenwirkungen, ist auch in Endpunkten zu Lebensqualität der Einfluss einer zu niedrigen Dosierung der Intervention nicht abschätzbar, da unklar bleibt inwiefern ggf. weniger Nebenwirkungen bzw. ggf. reduzierte Wirksamkeit die erhobenen Daten zugunsten bzw. zuungunsten der Intervention beeinflussen.

Etanercept-Behandlung nicht gemäß Vorgaben der Fachinformation

Gemäß Fachinformation von Etanercept werden Kinder und Jugendliche für maximal 24 Wochen mit Etanercept behandelt. Bei Patientinnen und Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, sieht die Fachinformation vor, dass die Behandlung abgebrochen

werden sollte. Im Studienprotokoll war eine derartige Überprüfung der Therapie jedoch nicht vorgesehen. Minimales Therapieziel gemäß S3-Leitlinie bei Erwachsenen ist PASI 75. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten im Etanercept-Arm der Teilpopulation zu Woche 12 kein Ansprechen gemäß PASI 75 erreicht hatten, zu Woche 16 waren es 43 %. Es kann somit von einem relevanten Anteil Kinder und Jugendlichen ausgegangen werden, die über Woche 12 hinaus außerhalb der Zulassung weiter mit Etanercept behandelt wurden, anstatt auf eine andere, möglicherweise wirksamere Therapie zu wechseln. Gemäß S2k-Leitlinie ist Guselkumab dabei lediglich eine nachrangig empfohlene systemische Therapie.

Mindestdauer von 24 Wochen nicht umgesetzt

Die Analysen von Guselkumab gegenüber Etanercept zu Woche 16 berücksichtigen einen für das vorliegende Anwendungsgebiet zu kurzen Beobachtungszeitraum.

In der Studie wurden ab Woche 16 alle Patientinnen und Patienten sowohl im Guselkumab-Arm (in Abhängigkeit eines Ansprechens) als auch im Etanercept-Arm (unabhängig von einem Ansprechen) mit Guselkumab behandelt. Das Studiendesign erlaubt somit keinen Vergleich einer Behandlung mit Guselkumab gegenüber Etanercept über eine für die vorliegende Fragestellung relevante Mindestdauer von 24 Wochen.

Zusammenfassung

In der Gesamtschau der Limitationen sind die Daten der Studie PROTOSTAR nicht geeignet, um die vorliegende Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	Adalimumab oder Etanercept oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist 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 gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Adalimumab und Etanercept sind nur für die Behandlung einer schweren Plaque-Psoriasis zugelassen. Etanercept und Ustekinumab sind nur für Patientinnen und Patienten indiziert, die unzureichend auf andere systemische Therapien oder Phototherapien angesprochen oder sie nicht vertragen haben.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.