



## **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

#### **Inhalt**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekosten.....	24
4.	Verfahrensablauf .....	24
5.	Beschluss.....	26
6.	Anhang.....	45
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	45
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>60</b>
1.	Bewertungsgrundlagen.....	60
2.	Bewertungsentscheidung .....	60
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
2.2	Nutzenbewertung.....	60
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	60
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	60
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	60
2.2.4	Therapiekosten .....	60
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....</b>	<b>61</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	62
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	66
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	67
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	67
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	69
5.1	Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH .....	69

5.2	Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG.....	135
5.3	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGa.....	147
5.4	Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH.....	153
5.5	Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH.....	160
	Stellungnahme: Almirall Hermal GmbH.....	165
5.6	Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	185
5.7	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	199
5.8	Stellungnahme: Prof. Dr. Matthias Augustin für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG).....	207
5.9	Stellungnahme: Dr. med. Ralph von Kiedrowski.....	232
5.10	Stellungnahme: Prof. Dr. Diamant Thaçi.....	240
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>250</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	250
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	270

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Guselkumab ist der 1. Dezember 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 21. November 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2018 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in

5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Guselkumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Guselkumab (Tremfya®) gemäß Fachinformation**

Tremfya wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### Patientenpopulation A

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Guselkumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (NB<sup>2</sup>-UV-B oder Photosoletherapie) oder Secukinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

#### Patientenpopulation B

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Guselkumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA<sup>3</sup> (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

- Adalimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

#### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

<sup>2</sup> Schmalband-UVB (311 nm)

<sup>3</sup> Seit September 2017 sind in Deutschland alle Fertigarzneimittel mit einem Psoralen-Derivat, die die Anwendung einer oralen PUVA-Therapie ermöglichen, außer Vertrieb gemeldet. Dennoch sind Patienten, die auf eine orale PUVA-Therapie nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber der oralen PUVA-Therapie vorliegt, vom Anwendungsgebiet der Patientenpopulation B umfasst.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. A) Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, sind grundsätzlich die Wirkstoffe Acitretin, Adalimumab, Ciclosporin, Dimethylfumarat, Fumarsäureester, Guselkumab, Ixekizumab, Methotrexat, Secukinumab und Brodalumab zugelassen.
- B) Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, sind grundsätzlich die TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab, Infliximab und Etanercept, die Interleukin-Antagonisten Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab, der IL-17-Rezeptor-Antagonist Brodalumab, der PDE-Antagonist Apremilast, sowie der Wirkstoff Dimethylfumarat zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine Phototherapie geeignet sind, die phototherapeutischen Verfahren NB-UV-B-Bestrahlungen und Photosoletherapie in Betracht.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- Beschluss zur Balneophototherapie vom 13. März 2008.
  - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Apremilast vom 6. August 2015.
  - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 27. November 2015.
  - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 17. August 2017.
  - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ixekizumab vom 17. August 2017.
  - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Brodalumab vom 1. März 2018.
  - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dimethylfumarat vom 16. März 2018.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

- A) Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, liegt beurteilbare Evidenz für die zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zugelassenen Wirkstoffe Acitretin, Adalimumab, Ciclosporin, Fumarsäureester, Dimethylfumarat, Ixekizumab, Methotrexat, Secukinumab, Brodalumab, sowie für Verfahren der Phototherapie vor. Es wird vorausgesetzt, dass Patienten behandelt werden, für die eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.

Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische Verfahren<sup>4</sup> in Form der Photosoletherapie bzw. NB-UV-B-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen dar. Patientenindividuell kann es auch in Einzelfällen angezeigt sein, betroffene Hautareale mit phototherapeutischen Verfahren ergänzend zu einer systemischen Therapie zu behandeln (soweit dies gemäß Fachinformation nicht kontraindiziert ist). Im Rahmen einer klinischen Studie könnte eine solche Option in beiden Armen eingesetzt werden. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht.

Acitretin zeigt hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Therapieoptionen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Empfehlungen aus den Leitlinien sehen übereinstimmend den Einsatz der Biologika erst nach Versagen einer systemischen Nicht-Biologika-Therapie vor, weshalb sowohl der TNF-alpha-Inhibitor Adalimumab als auch der Interleukin-17-Antagonist Ixekizumab nach Bewertung des derzeitigen anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in der systemischen Firstline-Therapie benannt werden. Der Interleukin-17-Antagonist Secukinumab hingegen erhielt im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 17. August 2017) im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Basis einer vergleichenden Studie in dieser Therapiesituation einen Zusatznutzen im Ausmaß beträchtlich. Zudem ist Secukinumab seit Juni 2015 auf dem deutschen Markt verfügbar, sodass davon auszugehen ist, dass sich dieser Wirkstoff im Versorgungsalltag etabliert und in der Anwendung bewährt hat. Aus diesen Gründen ist auch der Interleukin-17-Antagonist Secukinumab von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Analog wurde zwar auch der Interleukin-17-Antagonist Ixekizumab im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 17. August 2017) in der vorliegenden Patientenpopulation mit einem Zusatznutzen im Ausmaß beträchtlich bewertet, jedoch wurde der Wirkstoff Ixekizumab erst vor kurzem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen und hat sich daher im Versorgungsalltag noch nicht bewährt. Weiterhin werden auch der Interleukin-17-Rezeptor-Antagonist Brodalumab (im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 1. März 2018) in der vorliegenden Patientenpopulation ohne Zusatznutzen bewertet) sowie der Wirkstoff Dimethylfumarat (im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 16. März 2018) in der vorliegenden Patientenpopulation ohne Zusatznutzen bewertet), die beide erst seit kurzem in der Versorgung zur Verfügung stehen, derzeit als noch nicht etabliert angesehen.

---

<sup>4</sup> Sowohl für die Durchführung der Balneophototherapie als auch der oralen PUVA-Therapie ist die Anwendung eines Psoralen-Derivates erforderlich. Seit 15. September 2017 sind jedoch alle Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Methoxsalen in Deutschland außer Vertrieb gemeldet. Da derzeit keine weiteren Psoralen-Derivate auf dem deutschen Markt erhältlich sind, stehen die Bade-PUVA und die orale PUVA-Therapie derzeit nicht zur Verfügung.

Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel in Verbindung mit dem klinischen Verlauf werden vor dem Hintergrund des vorliegenden Evidenzkörpers Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat, Phototherapie (NB-UV-B oder Photosoletherapie) sowie Secukinumab als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Methotrexat und Ciclosporin nur zur Behandlung von Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist, zugelassen sind und somit nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten zugelassen sind. Bei der Auswahl der Therapie im Vergleichsarm sind die Komorbiditäten und der Schweregrad der Erkrankung der eingeschlossenen Patienten sowie ggf. auftretende Nebenwirkungen der Arzneimittel zu berücksichtigen. Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden.

- B) Zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nur unzureichend angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, zeigt sich anhand der vorliegenden Evidenz für Etanercept hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Biologika. Vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit von wirksameren Alternativen mit guter Evidenzlage wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen. Der Interleukin-17-Antagonist Secukinumab ist seit Juni 2015 auf dem deutschen Markt verfügbar und erhielt zudem im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 27. November 2015) für das Anwendungsgebiet der Patientenpopulation B einen Zusatznutzen, sodass davon auszugehen ist, dass sich Secukinumab im Versorgungsalltag etabliert und in der Anwendung bewährt hat. Der Phosphodiesterase-Hemmer Apremilast ist zwar auch bereits seit Januar 2015 im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen, jedoch konnte für diesen Wirkstoff im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V kein Zusatznutzen gegenüber den als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Biologika festgestellt werden (Beschluss vom 6. August 2015). Der seit 2017 für die Plaque-Psoriasis zugelassene Wirkstoff Dimethylfumarat wurde im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 15. März 2018) gegenüber den als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Biologika ohne Zusatznutzen bewertet. Der therapeutische Stellenwert des Interleukin-17-Antagonisten Ixekizumab (im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 1. März 2018) in der vorliegenden Patientenpopulation mit einem geringen Zusatznutzen bewertet) sowie des erst seit 2017 zugelassenen IL-17-Rezeptor-Antagonisten Brodalumab (im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 1. März 2018) in der vorliegenden Patientenpopulation mit einem nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen bewertet) lässt sich hingegen derzeit noch nicht abschließend beurteilen, da diese Wirkstoffe erst seit kurzem als Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Demzufolge umfasst vor dem Hintergrund der verfügbaren Evidenz die zweckmäßige Vergleichstherapie für die hier zu betrachtende Patientengruppe die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab, Secukinumab sowie Ustekinumab.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Guselkumab wie folgt bewertet:

#### Patientenpopulation A

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester vor.

#### Begründung:

Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte randomisierte, kontrollierte Studie POLARIS (n=119) mit einer primären Studiendauer von 24 Wochen (Teil 1 der Studie). Dabei handelt es sich um eine zweiarmige, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Guselkumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Die Studie schloss demnach Patienten ein, die entweder durch vorhergehende topische Therapien unzureichend therapiert worden sind, diese nicht vertragen haben oder aufgrund der Erkrankungsschwere zu Studieneinschluss für eine alleinige topische Therapie nicht (mehr) in Frage kamen. Der Schweregrad der Psoriasis wurde in der Studie definiert über einen Psoriasis Area Severity Index (PASI) >10 oder eine betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area (BSA)) von >10 % und einen Dermatology Life Quality Index (DLQI) von >10.

Die Patienten der POLARIS-Studie wurden 1:1 auf die zwei Studienarme randomisiert. Im Fumarsäureester-Arm (n=59) erhielten fachinformationskonform nach festgelegtem Titrationsschema täglich oral Fumarsäureester, beginnend mit einer niedrigen Dosis und einer Steigerung der Dosis bis zum Erreichen des Therapieziels. Die Patienten im Guselkumab-Arm (n=60) wurden subkutan mit 100 mg Guselkumab in den Wochen 0, 4, 12 und 20 behandelt. Als primärer Endpunkt wurde in POLARIS der PASI 90 erhoben sowie als sekundäre Endpunkte Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), Endpunkte zur Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen untersucht.

Da Teil 2 der Studie POLARIS, an der ausschließlich Patienten, die in Teil 1 nicht abgebrochen hatten, teilnehmen konnten, zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen war, wird für die vorliegende Nutzenbewertung die vorgelegte Interimsanalyse zu Woche 24 berücksichtigt.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

##### **Mortalität**

In der Kategorie Mortalität sind bis Behandlungswoche 24 in der Studie POLARIS keine Ereignisse aufgetreten.

##### **Morbidität**

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (PASI 100) sowie Response (PASI 75 bzw. PASI 90) dargestellt.

##### *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)*



Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Der PASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis-Erkrankung. Die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der PASI-Score kann zwischen 0 (keine Psoriasis-Anzeichen) und 72 liegen.

Für die vorliegende Bewertung für Patientenpopulation A wurde der PASI als Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90 oder 100 operationalisiert und herangezogen.

#### *Remission (PASI 100)*

Eine Remission (PASI 100) wird als patientenrelevant betrachtet. Zu Woche 24 erreichten 33,5 % der Patienten im Guselkumab-Arm den PASI 100 und damit eine vollständige Remission; im Fumarsäureester-Arm waren es hingegen nur 4,9 %. Bei Betrachtung der medianen Zeit bis zum Erreichen eines PASI 100 liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Guselkumab vor (HR 10,50 [95%-KI 2,48; 44,56]; p-Wert = 0,001).

Die Remission wurde lediglich zu einem Stichtag erhoben. Eine auf feste Analysezeitpunkte limitierte Operationalisierung kann den fluktuierenden Verlauf dieser Erkrankung allerdings nicht adäquat abbilden. Eine Operationalisierung, die Rückschlüsse über den Zeitverlauf der Symptomlast zuließe, würde dem fluktuierenden Krankheitsverlauf eher entsprechen und könnte zudem umfangreichere Informationen liefern.

#### *PASI 75- und PASI 90-Response*

Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet. Für beide Response-Schwellenwerte (PASI 75 und PASI 90) zeigen sich hinsichtlich der medianen Zeit bis zum Erreichen einer PASI 75- bzw. 90-Response statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab (PASI 75: HR 7,47 [95 %-KI 3,87; 14,41]; p-Wert < 0,001; PASI 90: HR 4,51 [95 %-KI 2,80; 7,25]; p-Wert < 0,001). Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten sind somit gleichgerichtet zum PASI 100.

#### *Patientenberichtete Symptomatik – erhoben mittels PSSD, Symptomatik Erscheinungsfreiheit Kopfhaut (ss-IGA 0)*

Sowohl die patientenberichtete Symptomatik mittels Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD) als auch das Vorliegen einer Plaque-Psoriasis auf der Kopfhaut wurden in der Studie POLARIS erfasst; zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung wurden jedoch weder zur patientenrelevanten Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0), noch zur patientenrelevanten Psoriasis-Symptomatik Auswertungen vorgelegt. Die im Stellungnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten hätten schon mit Einreichung des Dossiers vorgelegt werden können; diese werden daher für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

## **Lebensqualität**

### *Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Response*

Beim DLQI handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Erfasst werden 10 Items zu 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung; der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Jedes Item hat 4 Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark) gehen. Daraufhin wird ein Gesamtscore gebildet (Werte von 0 bis 30). Je niedriger der Score, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Aus den Analysen zur medianen Zeit bis zum Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 lässt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester ableiten (133 Tage im Guselkumab-Arm vs. 173 Tage im Fumarsäureester-Arm; HR 3,29 [95 %-KI 1,75; 6,16], p-Wert < 0,001). Die Analysen zum Anteil der Patienten, die zu Woche 24 einen DLQI von 0 oder 1 erreichten, zeigen einen gleichgerichteten Vorteil ähnlicher Effektgröße zugunsten von Guselkumab (67 % im Guselkumab -Arm vs. 28 % im Fumarsäureester-Arm).

#### *Health Survey Short Form 36 (SF-36)*

Beim Health Survey Short Form 36 (SF-36) handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus 8 Domänen und insgesamt 36 Fragen. In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des SF-36, jeweils zur mittleren Veränderung des Summenscores mit mittels multipler Imputation (MI) ersetzter Werte, herangezogen. Responderanalysen wurden nicht vorgelegt.

#### *SF-36 körperlicher Summenscore*

Die Auswertungen zur mittleren Veränderung des körperlichen Summenscores des SF-36 von Studienbeginn zu Behandlungswoche 24 zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil von Guselkumab gegenüber der Vergleichsintervention Fumarsäureester (MD 4,80 [2,09; 7,52]; p-Wert < 0,001). Das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 (SMD: 0,63 [0,26; 1,00]), so dass der Vorteil von Guselkumab bezüglich einer Verbesserung im körperlichen Summenscore gegenüber Fumarsäureester als klinisch relevant zu betrachten ist.

#### *SF-36 psychischer Summenscore*

Aus den Auswertungen zur mittleren Veränderung des psychischen Summenscores des SF-36 von Studienbeginn zu Woche 24 lässt sich, abweichend von den Ergebnissen zum körperlichen Summenscores des SF-36, kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten eines der beiden Therapieregime ableiten.

### **Nebenwirkungen**

#### *SUE*

Für den patientenrelevanten Endpunkt SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Guselkumab gegenüber der Vergleichsintervention in der Studie POLARIS.

#### *Abbruch wegen UE*

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Abbruch wegen UE“ ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester (0 % im Guselkumab-Arm vs. 28 % im Fumarsäureester-Arm (RR 0,03 [95 %-KI 0,00; 0,48], p-Wert < 0,001).

#### *Spezifische UE*

Für den Endpunkt „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für weitere spezifische UE - für die Endpunkte „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie für „Hitzegefühl“ - zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester.

#### Gesamtbewertung für Patientenpopulation A

Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, zeigt sich in den Endpunktkategorien Remission sowohl anhand des PASI 100, als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90 % ein beträchtlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich ebenfalls deutliche positive Effekte, die einen Vorteil von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester belegen. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile für Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester neben der Betrachtung des Sicherheitsendpunkts „Abbruch wegen UE“ auch für die spezifischen UEs „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie für „Hitzegefühl“.

In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Guselkumab auf die untersuchten Morbiditäts-Endpunkte, auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie auf das Nebenwirkungsprofil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patientenpopulation A

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer Gesamtmortalität als hoch eingestuft. Im Rahmen der randomisierten, offenen Studie erfolgte ausschließlich die Endpunkterhebung des PASI durch einen verblindeten Prüfarzt. Die Erhebung von patientenrelevanten, subjektiv erhobenen Endpunkten erfolgte nicht verblindet: dies betrifft insbesondere die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1), SF-36 und Nebenwirkungen (außer SUE) zu.

In der zugrundeliegenden Studie sind die Effekte zugunsten von Guselkumab sowohl im PASI 75, 90 und 100 als auch im DLQI und SF-36 PCS sehr groß, sodass sich im Bereich der Morbidität und der Lebensqualität eine deutliche Besserung zeigt. Ebenso verhält es sich in der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen: eine Verringerung von Abbrüchen wegen UE sowie von UEs im Endpunkt „Hitzegefühl“ wird trotz hohem Verzerrungspotential auf Endpunktebene aufgrund der Größe der Effekte als geringerer Schaden von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester eingeschätzt. Die Ergebnissicherheit wird folglich als hoch angesehen, weil nicht davon ausgegangen wird, dass die Beobachtung derart großer Effekte allein auf die Verzerrungsaspekte zurückzuführen ist.

Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.

## Patientenpopulation B

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, liegt für Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

### Begründung:

Basis der Nutzenbewertung für Patientenpopulation B sind die beiden doppelblinden, randomisierten Studien VOYAGE1 und VOYAGE2 sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 24.

Bei den Studien VOYAGE1 und VOYAGE2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien mit Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie oder Fototherapie infrage kommt und die entweder systemtherapienaiv waren oder bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt wurden. In den relevanten Studienarmen wurde Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab untersucht.

Das Design beider Studien umfasste eine je 4-wöchige Screeningphase, der sich eine 24- (VOYAGE2) bzw. 48-wöchige (VOYAGE1), verblindete Behandlungsphase anschloss, gefolgt von einer offenen Verlängerungsphase. In die Studie VOYAGE1 wurden insgesamt 837 und in die Studie VOYAGE2 992 Patienten im Zuteilungsverhältnis 2:1:2 (VOYAGE1) beziehungsweise 2:1:1 (VOYAGE2) auf die Studienarme Guselkumab (VOYAGE1: n = 329; VOYAGE2: n = 496), Placebo (VOYAGE1: n = 174; VOYAGE 2: n = 248) und Adalimumab (VOYAGE1: n= 334; VOYAGE2: n = 248) randomisiert. Der Schweregrad der Erkrankung wurde in beiden Studien anhand der Kriterien BSA  $\geq 10$ , PASI  $\geq 12$  und Static Physician's Global Assessment (sPGA)  $\geq 3$  definiert. Als primäre Endpunkte erhoben beide Studien den PASI 90 sowie den IGA-Wert von 0 oder 1. Als Sekundäre Endpunkte wurden u.a. Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erfasst. Die Behandlung erfolgte in beiden Studien sowohl im Guselkumab- als auch im Adalimumab-Arm im Wesentlichen entsprechend der jeweiligen Fachinformation.

Sowohl in der VOYAGE1-, als auch in der VOYAGE 2-Studie erfolgte im Anschluss an die Behandlungs- bzw. Rerandomisierungsphase eine offene Verlängerungsphase bis Woche 160. In dieser wurden Patientinnen und Patienten aller Studienarme mit Guselkumab behandelt. Sowohl die Rerandomisierungsphase als auch die offene Verlängerungsphase sind aufgrund des fehlenden Vergleichs zu Adalimumab nicht für die Bewertung relevant und werden im Folgenden nicht weiter betrachtet. Analog wird auch der Placeboarm nicht herangezogen.

In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine systemische Therapie oder Fototherapie infrage kommt und die entweder systemtherapienaiv waren oder bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt wurden. Die Einschlusskriterien waren in beiden Studien nicht auf Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung B beschränkt, nämlich diejenigen, bei denen eine systemische Therapie (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und Psoralen und Ultraviolett

A-Licht [PUVA]) unzureichend angesprochen hat oder unverträglich beziehungsweise kontraindiziert ist. Demnach sind für beide Studien für die Nutzenbewertung jeweils nur Teilpopulationen relevant. Der seitens des pharmazeutischen Unternehmers mit Dossiereinreichung vorgelegte Zuschnitt der relevanten Teilpopulationen schloss alle Patientinnen und Patienten mit einem DLQI  $\leq 10$  zu Studienbeginn aus; auch bestanden Unsicherheiten, ob die vom pU gebildete Teilpopulation bezüglich Vortherapie die durch den G-BA definierte Teilpopulation in Gänze abbildet.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Informationen sowie ein Neuzuschnitt der Patientenpopulation vorgelegt, so dass auf Basis der Diskussion in der mündlichen Anhörung diese neu vorgelegten Auswertungen für die Ableitung des Zusatznutzens für die Patientenpopulation B herangezogen wird.

Für die Studie VOYAGE1 basieren die Ergebnisse auf der Teilpopulation aus 170 Patienten im Guselkumab-Arm sowie 179 Patienten im Adalimumab-Arm, wohingegen aus der Studie VOYAGE2 294 Patienten unter Guselkumab-Behandlung sowie 138 Patienten unter Adalimumab-Therapie für die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

Ergänzend zur metaanalytischen Zusammenfassung der VOYAGE-Studien zu Woche 24 werden für die Nutzenbewertung auch die Woche 48-Daten der Studie VOYAGE1 abgebildet und ergänzend herangezogen.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

##### **Mortalität**

In der Kategorie Mortalität sind bis Behandlungswoche 24 bzw. 28 in den Studien VOYAGE1 und 2 keine Ereignisse aufgetreten.

##### **Morbidität**

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (PASI 100), Response (PASI 75 bzw. PASI 90) sowie anhand der Symptomatik dargestellt.

#### *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)*

Für die allgemeinen Ausführungen zum PASI wird auf Population A verwiesen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des PASI herangezogen. Zum einen die Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90 oder 100, und zum anderen der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores von Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75).

#### *Remission (PASI 100)*

Eine Remission (PASI 100) wird als patientenrelevant betrachtet. Zu Woche 24 erreichten im Durchschnitt 45% der Patienten im Guselkumab-Arm den PASI 100 und damit eine vollständige Remission; im Adalimumab-Arm waren es hingegen nur 24 bzw. 28 %. Der Effekt ist sowohl für die Einzelstudien, als auch für die Metaanalyse beider Studien statistisch signifikant zugunsten von Guselkumab (Gesamt-RR 1,70 [95%-KI 1,37; 2,11]; p-Wert  $< 0,01$ ). Auch bei Betrachtung der medianen Zeit bis zum Erreichen eines PASI 100 liegt sowohl auf Einzelstudien-ebene, als auch auf Basis der Metaanalyse beider Studien zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Guselkumab vor (Gesamt-HR 1,89 [95%-KI 1,48; 2,42]; p-Wert  $< 0,01$ ).

Ergänzend lässt sich aus den Woche 48-Daten der Studie VOYAGE1 erkennen, dass die beobachteten positiven Effekte von Guselkumab gegenüber Adalimumab über Woche 24 hinaus in ihrer Größenordnung bis Woche 48 anhalten (RR 1,90 [95%-KI 1,45; 2,49]; p-Wert < 0,001).

#### *PASI 75-und PASI 90-Response*

Auch eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet. Über den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores von Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 75 % (PASI 75) bzw. 90 % (PASI 90) sind sowohl auf Ebene der Einzelstudien, als auch in der Metaanalyse statistisch signifikante Vorteile für Guselkumab gegenüber Adalimumab abzuleiten (PASI 75: Gesamt-RR 1,23 [95 %-KI 1,15; 1,32]; p-Wert < 0,01; PASI 90: Gesamt-RR 1,35 [95 %-KI 1,22; 1,49]; p-Wert < 0,01). Analog zeigen sich für beide Response-Schwellenwerte (PASI 75 und PASI 90) auch hinsichtlich der medianen Zeit bis zum Erreichen einer PASI 75- bzw. 90-Response sowohl für die Einzelstudien, als auch für die Metaanalyse zu Woche 24 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab (PASI 75: Gesamt-HR 1,26 [95 %-KI 1,07; 1,49]; p-Wert < 0,01; PASI 90: Gesamt-HR 1,62 [95 %-KI 1,35; 1,95]; p-Wert < 0,01). Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten sind somit gleichgerichtet zum PASI 100.

Auch für die Analysen des PASI 90 und PASI 75 ist unterstützend anzumerken, dass die PASI-Daten zu Woche 48 aus VOYAGE 1 (PASI 75: HR 1,28 [95 %-KI 1,45; 2,57]; p-Wert < 0,001; PASI 90: HR 1,44 [95 %-KI 1,12; 1,84]; p-Wert < 0,001) die Ergebnisse der Metaanalyse zugunsten von Guselkumab bekräftigen.

#### *Patientenberichtete Symptomatik – erhoben mittels PSSD*

Die patientenberichtete Symptomatik der Plaque-Psoriasis wurde in den VOYAGE-Studien mit Hilfe der Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD) erfasst. Der PSSD ist ein validierter Fragebogen zur Erhebung der patientenberichteten Symptomatik bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Das Instrument besteht aus 11 Komponenten, die die Symptome Juckreiz, Schmerz, Stechen, Brennen und Hautspannung und die Anzeichen Trockenheit der Haut, Rissbildung der Haut, Schuppenbildung, Abschuppung oder Abschälung, Rötung und Blutungen abfragen. Die Komponenten werden anhand einer numerischen Bewertungsskala von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmster möglicher Wert) für den Schweregrad erfasst. Die Ergebnisse werden in jeweils einen Gesamtwert für die Symptome (Symptom Score) und für die Anzeichen (Sign Score) der Psoriasis aggregiert, mit einem möglichen Wert zwischen 0 und 100, wobei höhere Werte für eine schwerere Krankheitsausprägung stehen. Aufgrund der im PSSD abgebildeten relevanten Symptomatik von Psoriasis, deren Beurteilung durch die Patientinnen und Patienten selbst erfolgt, wird der PSSD als patientenrelevant erachtet.

Es werden für die Nutzenbewertung einerseits Analysen zu den Anteilen der Patienten, die einen PSSD Symptom bzw. Sign Score von 0 erreichen (entspricht dem Anteil der Patienten, die zu einem bestimmten Beobachtungszeitpunkt keine Symptome/Anzeichen der Psoriasis haben) und andererseits Analysen über die Zeit bis zum Erreichen des PSSD Symptom bzw. Sign Score Werts von 0 herangezogen. Aufgrund eines großen Anteils an ersetzten Werten wurde neben der NRI-Analyse zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse zum PSSD abgebildet.

Zu Woche 24 ergeben sich sowohl auf Ebene der Einzelstudien, als auch für die Metaanalyse beider Studien statistisch signifikante Unterschiede im PSSD Score zugunsten von Guselkumab, die sich zu Woche 24 sowohl über die Auswertungen zu den Anteilen der Patienten mit Symptom- bzw. Sign-Score von 0, als auch über die Zeit bis zum Erreichen eines Sign- bzw. Symptom Scores von 0 zeigen (PSSD Symptom Score: Gesamt-RR (NRI) 1,73 [95 %-KI 1,31; 2,31]; p-Wert < 0,01; PSSD Sign Score: Gesamt-RR (NRI) 2,31 [95 %-KI 1,61; 3,31]; p-Wert < 0,01). Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt; für beide PSSD Scores zeigen die Sensitivitätsanalysen trotz reduzierter Größenordnung statistisch signifikante Vorteile für Guselkumab gegenüber der Vergleichsintervention mit Adalimumab. Des Weiteren bleibt der statistisch signifikante Vorteil von Guselkumab im PSSD zu Woche 48 (Studie VOYAGE1) erhalten (PSSD Symptom Score: RR (NRI) 1,55 [95 %-KI 1,07; 2,24]; p-Wert = 0,016; PSSD Sign Score: RR (NRI) 1,70 [95 %-KI 1,12; 2,57]; p-Wert = 0,009).

#### *Symptomatik Erscheinungsfreiheit Kopfhaut (ss-IGA 0)*

Das Vorliegen einer Plaque-Psoriasis im Bereich der Kopfhaut wurde mittels ss-IGA erhoben. Dabei handelt sich um eine standardisierte globale Einschätzung und Bewertung der Schwere der Symptome Rötung, Dicke und Abschuppung der Kopfhautpsoriasis auf einer numerischen Skala von 0 (gar nicht) bis 4 (sehr stark) durch den Prüfarzt. Die Erfassung der Beteiligung im Bereich der Kopfhaut wird als patientenrelevant eingeschätzt, insbesondere die Erscheinungsfreiheit an der Kopfhaut (ss-IGA von 0). Bei anderen Ausprägungen der Skala bleibt die Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten durch die restlichen Symptome unklar.

Eine Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut erreichten zu Woche 24 in den beiden VOYAGE-Studien 57-61 % der Patienten im Guselkumab-Arm gegenüber 44-51% im Adalimumab-Arm (Gesamt-RR 1,16 [95%-KI 1,05; 1,27]; p-Wert < 0,01). Es zeigt sich auch in der Time-to-Event-Auswertung für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Adalimumab zu Woche 24 (Gesamt-HR 1,30 [95 %-KI 1,05; 1,60]; p-Wert = 0,02).

In der Studie VOYAGE1 bilden sich die positiven Effekte von Guselkumab zu Woche 48 zwar in den Time-to-Event Auswertungen des ss-IGA nicht länger ab, jedoch zeigt sich zu Woche 48 für den Anteil der Patienten, die eine Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut erreichen, nachwievor ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Adalimumab (RR 1,30 [95 %-KI 1,11; 1,51]; p-Wert < 0,001).

#### *Symptomatik Erscheinungsfreiheit Hände und Füße (hf-PGA 0)*

Das Vorliegen einer Plaque-Psoriasis im Bereich der Hände und Füße wurde mittels hf-PGA erhoben. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen werden derzeit nicht berücksichtigt, da zur Beurteilung des Endpunkts zum jetzigen Zeitpunkt keine ausreichenden Informationen vorliegen.

#### *Symptomatik Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)*

Der NAPSI ist ein validiertes Instrument zur Bewertung und Schweregradeinteilung einer Nagel-Psoriasis durch den Prüfarzt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des NAPSI herangezogen. In beiden Studien erfolgte eine Erhebung der Erscheinungsfreiheit der Nägel mittels des NAPSI. Der Endpunkt wurde im Studienverlauf ausschließlich bei Patientinnen und Patienten erhoben, die Nagelpsoriasis zu Studienbeginn hatten. Zum einen der Anteil an Patienten, die zu Woche 24 einen NAPSI-

Score von 0 erreichen und zum anderen die Time-to-Event-Auswertung zur medianen Zeit bis zum Erreichen eines NAPSIScores von 0.

Die Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI von 0) wird als patientenrelevant eingeschätzt. Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0) zeigt sich weder auf Ebene der VOYAGE-Einzelstudien, noch in der metaanalytischen Auswertung beider Studien und weder für die Auswertung über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem NAPSI 0 noch für die Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI 0 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Studie VOYAGE1 zeigt sich zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Nachteil von Guselkumab gegenüber Adalimumab (HR 0,59 [95 %-KI 0,38; 0,92]; p-Wert = 0,019); diesem Effekt stehen jedoch zu Woche 48 nicht-signifikante Unterschiede der Time-to-Event Auswertung zum NAPSI sowie die nicht-signifikanten Ergebnisse der Einzelstudien wie auch der Metaanalyse zu Woche 24 entgegen.

## **Lebensqualität**

### *Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Response*

Für die allgemeinen Ausführungen zum DLQI wird auf Population A verwiesen. Aus den Analysen zur medianen Zeit bis zum Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 lässt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab zu Woche 24 ableiten, sowohl für die VOYAGE-Einzelstudien, als auch für die Metaanalyse beider Studien (Gesamt-HR 1,44 [95 %-KI 1,16; 1,78], p-Wert < 0,01). Die Analysen zum Anteil der Patienten, die zu Woche 24 einen DLQI von 0 oder 1 erreichten, zeigen analog sowohl für die Einzelstudien, als auch für die Metaanalyse einen gleichgerichteten Vorteil für Guselkumab gegenüber der Behandlung mit Adalimumab (Gesamt-RR 1,47 [95 %-KI 1,25; 1,72], p-Wert < 0,01).

Auch zu Woche 48 bestätigen die Analysen aus VOYAGE1 einen anhaltenden Vorteil ähnlicher Effektgröße zugunsten von Guselkumab: Der Anteil der Patienten, die zu Woche 48 einen DLQI von 0 oder 1 erreichten (61 % im Guselkumab -Arm vs. 45 % im Adalimumab-Arm), ist statistisch signifikant zugunsten von Guselkumab (RR 1,36 [95 %-KI 1,11; 1,66], p-Wert = 0,002).

### *Health Survey Short Form 36 (SF-36)*

In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des SF-36, jeweils zur mittleren Veränderung des Summenscores mit mittels multipler Imputation (MI) ersetzter Werte, herangezogen. Responderanalysen wurden nicht vorgelegt. Dieser Endpunkt wurde im Gegensatz zum DLQI nur in der Studie VOYAGE2 erhoben.

### *SF-36 körperlicher und psychischer Summenscore*

Sowohl die Auswertungen zur mittleren Veränderung des körperlichen Summenscores, als auch die des psychischen Summenscores des SF-36 zeigten von Studienbeginn zu Behandlungswoche 24 einen statistisch signifikanten Vorteil von Guselkumab gegenüber der Vergleichsintervention Adalimumab. Die 95 % Konfidenzintervalle der standardisierten Mittelwertdifferenzen liegen jedoch weder für den MCS, noch für den PCS vollständig



außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, so dass der Vorteil von Guselkumab bezüglich einer Verbesserung im SF-36 gegenüber Adalimumab derzeit nicht als klinisch relevant einordnen lässt.

## **Nebenwirkungen**

### *SUE*

Für den patientenrelevanten Endpunkt SUE zeigte sich in beiden Studien zu Woche 28 kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Guselkumab gegenüber der Vergleichsintervention. Auch zu Woche 48 liegen auf Basis der Auswertungen der VOYAGE1-Studie keine Hinweise auf Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

### *Abbruch wegen UE*

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Abbruch wegen UE“ ließen sich zu Woche 28 ebenfalls in beiden Studien weder Vor-, noch Nachteile für Guselkumab gegenüber der Adalimumab ableiten. Auch die Ergebnisse der Studie VOYAGE1 zu Woche 48 zeigen keine signifikanten Unterschiede.

### *Spezifische UE*

Für den Endpunkt „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigt sich sowohl für die Einzelstudien, als auch für die Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

## Gesamtbewertung für Patientenpopulation B

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, zeigt sich in den Endpunktkategorien Remission sowohl anhand des PASI 100, als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90 % ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab. Dieser Effekt wird durch weitere statistisch signifikante Effekte zugunsten von Guselkumab in der patientenberichteten Symptomatik ergänzt, die sich sowohl aus den Ergebnissen der NRI-Analyse, als auch auf Basis der (konservativeren) Sensitivitätsanalysen ableiten lassen. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich ebenfalls deutliche positive Effekte, die einen Vorteil von Guselkumab gegenüber Adalimumab belegen. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich derzeit für Guselkumab gegenüber Adalimumab weder ein Vor- noch ein Nachteil.

In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Guselkumab auf die untersuchten Morbiditäts-Endpunkte sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ohne Nachteile im Nebenwirkungsprofil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.

## Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patientenpopulation B

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 auf Basis von zwei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studien. Aus den Studien war jedoch jeweils nur ein Teil der eingeschlossenen Patienten für die

Nutzenbewertung relevant, die aufgrund der Vortherapien die Charakteristika der Patientenpopulation B erfüllten.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer der patientenberichteten Symptomatik (Endpunkt PSSD) sowie der Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut ss-IGA als niedrig eingestuft. Für die beiden Endpunkte mit hohem Verzerrungspotential liegen zwar hohe Anteile an ersetzten Werten zu Grunde, jedoch wurde durch zusätzliche Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse für die patientenberichtete Symptomatik (PSSD) gezeigt. Das Verzerrungspotential des Endpunktes ss-IGA kann nicht abschließend beurteilt werden.

Die Ergebnissicherheit wird folglich als hoch angesehen. Insgesamt erfolgt auf Basis zweier randomisierter, doppelblinder und direktvergleichender Studien eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Beleg.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Diese stützen sich auf den Beschluss des G-BA zu Secukinumab im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015<sup>5</sup>.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tremfya® (Wirkstoff: Guselkumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. April 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/004271/WC500239625.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004271/WC500239625.pdf)

Bei Patienten, die nach 16 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung mit Guselkumab in Erwägung gezogen werden.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Mai 2018).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nichtansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

---

<sup>5</sup> Beschluss vom 27. November 2015 zu Secukinumab.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Guselkumab	alle 8 Wochen	kontinuierlich	6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A			
Fumarsäureester	1-3 x täglich	kontinuierlich	365
Ciclosporin	2 x täglich	kontinuierlich	365
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	52
Photosoletherapie <sup>6,7</sup>	patientenindividuell unterschiedlich		
NB <sup>2</sup> -UV-B	patientenindividuell unterschiedlich		
Secukinumab	1 x monatlich	kontinuierlich	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B			
Adalimumab	alle 2 Wochen	kontinuierlich	26
Infliximab	alle 8 Wochen	kontinuierlich	6,5
Ustekinumab	alle 12 Wochen	kontinuierlich	4,3
Secukinumab	1 x monatlich	kontinuierlich	12

### Verbrauch:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zu Grunde gelegt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen

<sup>6</sup> Der Behandlungsmodus für die Balneophototherapie beträgt gem. § 3 Abs. 1 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung 3-5x pro Woche; die Behandlung ist auf maximal 35 Einzelanwendungen beschränkt; ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens sechs Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Zyklus erfolgen.

<sup>7</sup> Für die Photosoletherapie stehen die synchrone und die asynchrone Anwendung zur Verfügung.

Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg<sup>8</sup>, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis über dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von Guselkumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis beträgt 100 mg und wird als subkutane Injektion in Woche 0 und 4, gefolgt von 100 mg alle 8 Wochen, verabreicht. Die Kosten der Induktionstherapie während der ersten Behandlungswochen werden für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

Fumarsäureester können patientenindividuell je nach Therapieansprechen dosiert werden. Demnach können 1 – 6 Tabletten am Tag verteilt als 1 – 3malige Gabe eingenommen werden. Bei dem Verbrauch und den Jahrestherapiekosten wird jeweils eine Spanne angegeben.

Cyclosporin wird körperrgewichtabhängig dosiert. Gemäß Fachinformation wird eine Tagesdosis von 2,5 – 5 mg/kg Körpergewicht empfohlen. Daher ergeben sich eine Tagesdosis von 190,8 – 381,5 mg bei einem angesetzten Körpergewicht von 76,3 kg. Aus diesem Grund wird für den Verbrauch und die Kosten eine Tagesdosis von 200 – 375 mg angesetzt, welche mittels Wirkstärken von 25, 50 und 100 mg erreicht werden.

Die empfohlene Dosis von Methotrexat umfasst eine mögliche Dosierung von 7,5 mg/ Woche bis maximal 30 mg/ Woche. Auch wenn patientenindividuell geringere Dosierungen verwendet werden, so entspricht eine Spanne von 7,5 – 30 mg/ Woche der Zulassung von Methotrexat in dieser Indikation.

Die empfohlene Dosis von Secukinumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis beträgt 300 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2 und 3, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen beginnend ab Woche 4. Jede 300 mg Dosis wird in Form von zwei subkutanen Injektionen zu je 150 mg verabreicht. Die Kosten der Induktionstherapie während der ersten vier Behandlungswochen werden für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

Die empfohlene Dosierung von Adalimumab beträgt 40 mg subkutan jede zweite Woche. Die Induktionsdosis von 80 mg, welche für die erste Behandlung mit Adalimumab erforderlich ist, wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht Infliximab wird als intravenöse Infusion alle 8 Wochen verabreicht. Die Induktionsphase (Infusionen mit 5 mg/kg Körpergewicht 2 und 6 Wochen nach der ersten Gabe), welche für die Behandlung mit Infliximab erforderlich ist, bleibt für die Kostendarstellung unberücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von Ustekinumab in der Indikation Plaque-Psoriasis beträgt 45 mg alle 12 Wochen. Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden. Die Dosierungsempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt, da auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ abgestellt wird.

---

<sup>8</sup> Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013. [[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile)]

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Guselkumab	100 mg	100 mg	6 FS	6,5 FS
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				
Fumarsäureester	120 mg	120 – 720 mg/Tag	180 Tab	365 – 2.190 Tab
Ciclosporin	25 – 100 mg	2,5 – 5 mg/kg KG/Tag	100 Kap	730 – 1.825 Kap <sup>9</sup>
Methotrexat	7,5 – 15 mg	7,5 – 30 mg/Woche	30 Tab	52 – 104 Tab
Secukinumab	150 mg	300 mg/Monat	6 FP/FS	24 FP/FS
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Adalimumab	40 mg	40 mg	6 FP/FS	26 FP/FS
Infliximab	100 mg	5 mg/kg KG	5 DF	26 DF
Ustekinumab	45 mg	45 mg	1 FS	4,3 FS
Secukinumab	150 mg	300 mg/Monat	6 FP/FS	24 FP/FS

Verwendete Abkürzungen: DF: Durchstechflaschen; FP: Fertigpen; FS: Fertigspritze; Kap: Kapseln; KG: Körpergewicht; Tab: Tabletten

### Phototherapie

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				
Photosoletherapie	Balneophototherapie (GOP 10350) <sup>10</sup>	patienten-individuell	42,40 € <sup>11</sup>	patienten-individuell
NB <sup>2</sup> -UV-B	Sitzung Schmalband-UV-B (GOP 30430)	patienten-individuell	5,86 € <sup>11</sup>	patienten-individuell

<sup>9</sup> Basierend auf einem Körpergewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).

<sup>10</sup> Die Leistungserbringung ist an die G-BA Vorgaben zur Balneophototherapie gebunden (Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung).

<sup>11</sup> Betrag nur einmal am Behandlungstag.

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Guselkumab	4.387,74 €	1,77 €	247,31 €	4.138,66 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				
Fumarsäureester	511,65 €	1,77 €	27,72 €	482,16 €
Ciclosporin 25 mg <sup>12</sup>	105,85 €	1,77 €	7,50 €	96,58 €
Ciclosporin 50 mg <sup>12</sup>	202,04 €	1,77 €	15,11 €	185,16 €
Ciclosporin 100 mg <sup>12</sup>	395,71 €	1,77 €	30,43 €	363,51 €
Methotrexat 7,5 mg <sup>12</sup>	33,42 €	1,77 €	1,77 €	29,88 €
Methotrexat 15 mg <sup>12</sup>	57,45 €	1,77 €	3,68 €	52,00 €
Secukinumab	5277,83 €	1,77 €	0,00 €	5.276,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Adalimumab	5.231,36 €	1,77 €	295,49 €	4.934,10 €
Infliximab <sup>12</sup>	3649,77 €	1,77 €	293,10 €	3.354,90 €
Ustekinumab	5.021,41 €	1,77 €	283,50 €	4.736,14 €
Secukinumab	5277,83 €	1,77 €	0,00 €	5.276,06 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2018

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

<sup>12</sup> Festbetrag (Stufe I)

Für die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)). Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab oder Infliximab eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Guselkumab, Secukinumab und Ustekinumab nicht erforderlich.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich<sup>13</sup>. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Adalimumab Infliximab Ustekinumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
Adalimumab Infliximab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,19 €	16,19 €
Adalimumab Infliximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) <sup>14</sup>	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) <sup>15</sup>	1	89,50 €	89,50 €

<sup>13</sup> „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ [http://www.dgvs.de/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/Hepatitis\\_B/Leitlinie\\_Hepatitis\\_B.pdf](http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf)

<sup>14</sup> Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

<sup>15</sup> Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 12. Februar 2016, eingegangen am 16. Februar 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. April 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 14. April 2016 statt.

Am 21. November 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Guselkumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 23. November 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Guselkumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Januar 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 9. April 2018 statt.

Mit Schreiben vom 9. April 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. April 2018 übermittelt.



Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Mai 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Mai 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. April 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. April 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung; Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. April 2018 2. Mai 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Mai 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Mai 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

Vom 17. Mai 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Mai 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. Juni 2018 (BAnz AT 25.06.2018 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Guselkumab wie folgt ergänzt:

## **Guselkumab**

Beschluss vom: 17. Mai 2018

In Kraft getreten am: 17. Mai 2018

BAnz AT 04.07.2018 B2

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 10. November 2017):**

Tremfya wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

#### Patientenpopulation A

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Guselkumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (NB<sup>16</sup>-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fumarsäureester:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

#### Patientenpopulation B

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Guselkumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA<sup>17</sup> (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

- Adalimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:**

Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:**

#### Patientenpopulation A

---

<sup>16</sup> Schmalband-UVB (311 nm)

<sup>17</sup> Seit September 2017 sind in Deutschland alle Fertigarzneimittel mit einem Psoralen-Derivat, die die Anwendung einer oralen PUVA-Therapie ermöglichen, außer Vertrieb gemeldet. Dennoch sind Patienten, die auf eine orale PUVA-Therapie nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber der oralen PUVA-Therapie vorliegt, vom Anwendungsgebiet der Patientenpopulation B umfasst.

**Ergebnisse der Studie POLARIS für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt zu Woche 24)**

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Fumarsäureester		Guselkumab vs. Fumarsäure- ester
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>POLARIS</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität (Woche 24)	60	0 (0)	59	0 (0)	—
Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Fumarsäureester		Guselkumab vs. Fumarsäure- ester
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95% KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95% KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>Morbidität</b>					
<b>PASI</b>					
Remission (PASI 100)	60	173,0 [170,0; n. b.] 20,1 (33,5) <sup>c</sup>	59	n. e.  2,9 (4,9) <sup>c</sup>	10,50 [2,48; 44,56]; 0,001
Response (PASI 90)	60	112,0 [84,0; 113,0] 52,6 (87,6) <sup>c</sup>	59	n. e.  13,1 (22,2) <sup>c</sup>	7,47 [3,87; 14,41]; < 0,001
Response (PASI 75)	60	61,0 [57,0; 82,0] 57,9 (96,6) <sup>c</sup>	59	140,0 [112,0; n. b.] 27,3 (46,3) <sup>c</sup>	4,51 [2,80; 7,25]; < 0,001
<b>Sonstiges</b>					
Patientenberichtete Symptomatik (PSSD)	keine Daten <sup>d</sup>				
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)	keine Daten <sup>d</sup>				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
DLQI (0 oder 1)	60	133,0 [112,0; 168,0] 40,1 (66,9) <sup>c</sup>	59	173,0 [169,0; n. b.] 16,7 (28,2) <sup>c</sup>	3,29 [1,75; 6,16]; < 0,001

Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab			Fumarsäureester			Guselkumab vs. Fumarsäure- ester
	N <sup>e</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	N <sup>e</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>f</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
SF-36							
körperlicher Summenscore (PCS) <sup>g</sup>	60	49,1 (7,2)	57,1 (5,3)	59	48,9 (7,4)	52,2 (6,7)	4,80 [2,09; 7,52]; < 0,001 SMD: 0,63 [0,26; 1,00] <sup>h</sup>
	körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung: keine Daten <sup>d</sup>						
psychischer Summenscore (MCS) <sup>g</sup>	60	44,8 (10,2)	50,8 (9,7)	59	40,1 (12,1)	48,6 (8,6)	-0,15 [-3,50; 3,21]; 0,931
	Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden: keine Daten <sup>d</sup>						
Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab			Fumarsäureester			Guselkumab vs. Fumarsäure- ester
	N <sup>a</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95% KI]		N <sup>a</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95% KI]		HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
		<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>			<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		
<b>Nebenwirkungen</b>							
UEs (ergänzend dargestellt)	60	28,0 [14,0; 56,0] 44 (73,3)		58	14,0 [9,0; 20,0] 57 (98,3)		---
SUEs	60	n. e. 3 (5,0)		58	n. e. 2 (3,4)		1,23 [0,21; 7,35]; 0,823
Abbruch wegen UE	60	0 (0)		58	16 (27,6)		0,03 [0,00; 0,48] <sup>i</sup> ; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	60	30 (50,0)		58	25 (43,1)		1,16 [0,79; 1,71]; 0,467
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	60	13 (21,7)		58	47 (81,0)		0,27 [0,16; 0,44]; < 0,001 <sup>j</sup>
Hitzegefühl	60	0 (0)		58	18 (31,0)		0,03 [0,00; 0,42]; < 0,001 <sup>k</sup>

a: 2-seitiges asymptotisches 95 %-KI, p-Wert ermittelt anhand des Chi-Quadrat-Tests nach Wald  
b: Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell  
c: Es liegen keine Angaben zur Anzahl oder zum Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis Woche 24 vor, die in die Ereigniszeitanalyse eingegangen sind. Daher wird eine Schätzung der Anzahlen und Anteile der Patientinnen und Patienten mit Ereignis zu Woche 24 ergänzend dargestellt; die Ersetzung fehlender Werte erfolgte dabei mittels multipler Imputation unter nicht verifizierbarer MAR-Annahme.  
d: Der pU legt keine Auswertungen vor.  
e: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.  
f: Effekt, KI und p-Wert: Kovarianzanalyse (ANCOVA) der Änderungen von Studienbeginn zu Studienende mit multipler Imputation zur Ersetzung fehlender Werte. ANCOVA Modell schloss dabei die Baselinewerte als Kovariablen ein.  
g: höhere Werte bedeuten eine Verbesserung.  
h: eigene Berechnung von standardisierter Mittelwertdifferenz und KI  
i: Effektschätzung und KI berechnet per Stetigkeitskorrektur um 0,5  
j: eigene Berechnung RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter, exakter Test: CSZ-Methode nach Martín Andrés A. et al, Computat Stat Data Anal 1994; 17(5):555-574)  
k: eigene Berechnung RR, KI (asymptotisch) per Stetigkeitskorrektur um 0,5 und p-Wert (unbedingter, exakter Test: CSZ-Methode nach Martín Andrés A. et al, 1994.

DLQI: Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MAR: Missing at random; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PCS: Physical Component Summary; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

## Patientenpopulation B

### **Ergebnisse der Studien VOYAGE1 und VOYAGE2 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt zu Woche 24 bzw. für die Nebenwirkungen zu Woche 28)**

Endpunkt-kategorie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Endpunkt Studie					
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtmortalität</b>					
VOYAGE1	170	0 (0)	179	0 (0)	---
VOYAGE2	294	0 (0)	138	0 (0)	---
<b>Morbidität</b>					
<b>Remission (PASI 100)</b>					
NRI-Analyse					
VOYAGE1	170	77 (45,3)	179	50 (27,9)	1,61 [ 1,21; 2,15]; < 0,001
VOYAGE2	294	131 (44,6)	138	33 (23,9)	1,83 [1,33; 2,54]; < 0,001
Gesamt					1,70 [1,37; 2,11]; < 0,01 <sup>b</sup>

Endpunkt- kategorie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Endpunkt Studie					
<b>Response (PASI 90)</b>					
NRI-Analyse					
VOYAGE1	170	139 (81,8)	179	104 (58,1)	1,38 [1,20; 1,59]; < 0,001
VOYAGE2	294	228 (77,6)	138	81 (58,7)	1,31 [1,13; 1,52]; < 0,001
Gesamt					1,35 [1,22; 1,49]; < 0,01 <sup>b</sup>
<b>Response (PASI 75)</b>					
NRI-Analyse					
VOYAGE1	170	158 (92,9)	179	133 (74,3)	1,23 [1,12; 1,35]; < 0,001
VOYAGE2	294	273 (92,9)	138	103 (74,6)	1,23 [1,11; 1,37]; < 0,001
Gesamt					1,23 [1,15; 1,32]; < 0,01 <sup>b</sup>

Endpunkt- kategorie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95% KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95% KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Endpunkt Studie		<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Remission (PASI 100)</b>					
VOYAGE1	170	4,67 [3,94; n. b.] k. A.	179	n. e. k. A.	1,76 [1,26; 2,45]; < 0,001
VOYAGE2	294	n. e. [4,67; n. b.] k. A.	138	n. e. k. A.	2,06 [1,44; 2,95]; < 0,001
Gesamt					1,89 [1,48; 2,42]; < 0,01 <sup>d</sup>
<b>Response (PASI 90)</b>					
VOYAGE1	170	2,79 [2,79; 2,89] k. A.	179	3,02 [2,79; 3,71] k. A.	1,43 [1,11; 1,85]; 0,006
VOYAGE2	294	2,79 [2,79; 2,86] k. A.	138	3,71 [2,89; 4,63] k. A.	1,85 [1,42; 2,40]; < 0,001
Gesamt					1,62 [1,35; 1,95]; < 0,01 <sup>d</sup>
<b>Response (PASI 75)</b>					

Endpunkt- kategorie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95% KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95% KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Endpunkt Studie					
VOYAGE1	170	1,87 [1,87; 1,91] k. A.	179	1,87 [1,87; 2,00] k. A.	1,24 [0,98; 1,58]; 0,075
VOYAGE2	294	1,87 [1,87; 1,91] k. A.	138	1,97 [1,87; 2,76] k. A.	1,28 [1,01; 1,62]; 0,040
Gesamt					1,26 [1,07; 1,49]; <0,01 <sup>d</sup>

Endpunkt- kategorie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p- Wert <sup>a</sup>
Endpunkt Studie					
<b>Morbidität</b>					
<b>Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) – Symptom Score 0</b>					
NRI-Analyse					
VOYAGE1	170	53 (31,2)	179	32 (17,9)	1,73 [1,17; 2,56]; 0,005
VOYAGE2	294	79 (26,9)	138	22 (15,9)	1,74 [1,15; 2,63]; 0,007
Gesamt					1,73 [1,31; 2,31]; < 0,01 <sup>b</sup>
Sensitivitätsanalyse <sup>e</sup>					
VOYAGE1					1,32 [0,93; 1,88]; n. b.
VOYAGE2					1,28 [0,86; 1,91]; n. b.
Gesamt					1,30 [1,00; 1,70]; 0,049 <sup>f</sup>
<b>Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) – Sign Score 0</b>					
NRI-Analyse					
VOYAGE1	170	46 (27,1)	179	19 (10,6)	2,47 [1,50; 4,08]; < 0,001
VOYAGE2	294	64 (21,8)	138	14 (10,1)	2,14 [1,27; 3,59]; 0,003
Gesamt					2,31 [1,61; 3,31]; < 0,01 <sup>b</sup>
Sensitivitätsanalyse <sup>e</sup>					
VOYAGE1					1,73 [1,07; 2,80]; n.b.



Endpunkt- kategorie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p- Wert <sup>a</sup>
Endpunkt Studie					
VOYAGE2					1,54 [0,91; 2,61]; n.b.
Gesamt					1,64 [1,15; 2,34]; 0,006 <sup>f</sup>

Endpunkt- kategorie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95% KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95% KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Endpunkt Studie		<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Morbidität</b>					
<b>Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) – Symptom Score 0</b>					
VOYAGE1	170	n. e. k. A.	179	n. e. k. A.	1,82 [1,16; 2,86]; 0,009
VOYAGE2	294	n. e. k. A.	138	n. e. k. A.	2,10 [1,30; 3,40]; 0,003
Gesamt					1,95 [1,40; 2,70]; < 0,01 <sup>d</sup>
<b>Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) – Sign Score 0</b>					
VOYAGE1	170	n. e. k. A.	179	n. e. k. A.	2,57 [1,49; 4,44]; < 0,001
VOYAGE2	294	n. e. k. A.	138	n. e. k. A.	2,48 [1,38; 4,45]; 0,002
Gesamt					2,53 [1,70; 3,77]; < 0,01 <sup>d</sup>

Endpunktkategorie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Endpunkt Studie					
<b>Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA0)<sup>g</sup></b>					
NRI-Analyse					
VOYAGE1	170	104 (61,2)	179	91 (50,8)	1,24 [1,07; 1,44]; 0,003
VOYAGE2	294	167 (56,8)	138	61 (44,2)	1,10 [0,97; 1,25]; 0,145
Gesamt					1,16 [1,05; 1,27];

< 0,01 <sup>b</sup>					
Endpunkt- kategorie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95% KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95% KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)<sup>g</sup></b>					
VOYAGE1	170	3,84 [n. b.; n. b.] k. A.	179	3,75 [n. b.; n. b.] k. A.	1,23 [0,92; 1,66]; 0,167
VOYAGE2	294	3,94 [n. b.; n. b.] k. A.	138	3,78 [n. b.; n. b.] k. A.	1,37 [1,01; 1,87]; 0,044
Gesamt					1,30 [1,05; 1,60]; 0,02 <sup>b</sup>

Endpunktkategorie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)</b>					
NRI-Analyse					
VOYAGE1	108 <sup>h</sup>	27 (25,0 <sup>i</sup> )	112 <sup>h</sup>	32 (28,6 <sup>i</sup> )	0,88 [0,56; 1,36]; n.b. <sup>j</sup>
VOYAGE2	182 <sup>h</sup>	64 (35,2 <sup>i</sup> )	88 <sup>h</sup>	30 (34,1 <sup>i</sup> )	1,03 [0,73; 1,47]; n.b. <sup>j</sup>
Gesamt					0,97 [0,74; 1,27]; 0,812 <sup>k</sup>
Endpunkt- kategorie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95% KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95% KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)</b>					
VOYAGE1	170 <sup>h</sup>	n. e. k. A.	179 <sup>h</sup>	n. e. k. A.	0,69 [0,40; 1,20]; 0,192
VOYAGE2	294 <sup>h</sup>	n. e. k. A.	138 <sup>h</sup>	n. e. k. A.	0,99 [0,63; 1,55]; 0,950
					0,86 [0,60; 1,21]; 0,38 <sup>d</sup>

Gesamt
--------

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>DLQI (0 oder 1)</b>					
NRI-Analyse					
VOYAGE1	170	100 (58,8)	179	76 (42,5)	1,39 [1,13; 1,71]; 0,002
VOYAGE2	294	166 (56,5)	138	49 (35,5)	1,58 [1,24; 2,02]; < 0,001
Gesamt					1,47 [1,25; 1,72]; < 0,01 <sup>b</sup>

Endpunkt- kategorie  Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95% KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95% KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>DLQI (0 oder 1)</b>					
VOYAGE1	170	3,78 [3,71; 5,52] k. A.	179	n. e. [3,94; n. b.]	1,48 [1,08; 2,02]; 0,014
VOYAGE2	294	3,78 [3,71; 5,49] k. A.	138	n. e. [3,91; n. b.]	1,40 [1,04; 1,89]; 0,143
Gesamt					1,44 [1,16; 1,78]; < 0,01 <sup>b</sup>

Endpunktkategorie Studie Endpunkt Skala	Guselkumab			Adalimumab			Guselku mab vs. Adalimu mab
	N <sup>l</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	N <sup>l</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	MD [95 %- KI]; p-Wert <sup>m</sup>
<b>VOYAGE 2</b>							
<b>SF-36</b>							
körperlicher Summenscore (PCS) <sup>o</sup>	285	46,59 (9,08)	53,20 (7,23)	129	47,94 (8,57)	52,30 (7,84)	1,8 [0,5; 3,1]; 0,006 SMD: 0,27 [0,1; 0,5]
körperliche Funktions- fähigkeit	285	48,12 (9,40)	53,12 (6,84)	129	49,66 (8,79)	52,49 (7,62)	1,6 [0,4; 2,8]
körperliche Rollenfunktion	285	45,35 (9,97)	51,68 (6,95)	129	45,23 (9,56)	50,44 (7,58)	1,3 [0,0; 2,7]
körperliche Schmerzen	285	43,39 (10,74)	53,61 (8,91)	129	45,11 (11,13)	52,00 (10,46)	2,2 [0,4; 4,0]
allgemeine Gesundheits- wahrnehmung	285	44,37 (9,85)	49,97 (9,28)	129	44,64 (9,35)	47,80 (9,70)	2,4 [0,9; 3,9]
psychischer Summenscore (MCS) <sup>o</sup>	285	43,41 (11,53)	49,74 (8,50)	129	42,54 (11,31)	47,21 (10,47)	2,1 [0,5; 3,7]; 0,010

Endpunktkategorie Studie Endpunkt Skala	Guselkumab			Adalimumab			Guselku mab vs. Adalimu mab
	N <sup>l</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	N <sup>l</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	MD [95 %- KI]; p-Wert <sup>m</sup>
							SMD: 0,25 [0,0; 0,5]
Vitalität	285	47,13 (9,53)	53,38 (8,70)	129	46,89 (10,34)	52,10 (10,15)	1,2 [-0,4; 2,8]
soziale Funktions- fähigkeit	285	42,63 (11,47)	51,33 (7,76)	129	42,57 (10,71)	48,35 (9,56)	2,9 [1,3; 4,5]
emotionale Rollenfunktion	285	44,62 (11,84)	50,36 (7,90)	129	44,37 (10,86)	48,94 (9,47)	1,5 [-0,0; 3,0]
psychisches Wohlbefinden	285	43,13 (10,70)	49,40 (8,46)	129	42,76 (11,16)	46,72 (9,96)	2,4 [0,8; 4,0]

Endpunktkategorie Studie Endpunkt	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>UEs (ergänzend dargestellt)</b>					
VOYAGE1	170	113 (66,5)	178	118 (66,3)	–
VOYAGE2	294	175 (59,5)	138	84 (60,9)	–
<b>SUEs</b>					
VOYAGE1	170	5 (2,9)	178	6 (3,4)	0,87 [0,27; 2,81]; > 0,999
VOYAGE2	294	12 (4,1)	138	6 (4,3)	0,94 [0,36; 2,45]; > 0,999
Gesamt					0,91 [0,43; 1,91]; 0,81 <sup>b</sup>
<b>Abbruch wegen UEs</b>					
VOYAGE1	170	0 (0)	178	5 (2,8)	0,10 [0,01; 1,71] <sup>p</sup> ; n. b.
VOYAGE2	294	4 (1,4)	138	2 (1,4)	0,94 [0,17; 5,06]; > 0,999
Gesamt					0,52 [0,12; 2,25]; 0,385 <sup>q</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
VOYAGE1	170	62 (36,5)	178	64 (36,0)	1,01 [0,77; 1,34] <sup>p</sup> ; n. b.

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
VOYAGE2	294	94 (32,0)	138	48 (34,8)	0,92 [0,69; 1,22] <sup>p</sup> ; n. b.
Gesamt					0,97 [0,79; 1,18]; 0,735 <sup>q</sup>

a: RR, 95 %-KI und p-Wert wurden mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, bei der die Stratifizierung bezüglich der Studienzentren berücksichtigt wurde, bestimmt.

b: Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode)

c: Es wird davon ausgegangen, dass die Berechnung für HR, KI und p-Wert folgendermaßen erfolgte: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Studienzentren

d: Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode)

e: Aufgrund des hohen Anteils ersetzter Werte wurde eine eigene Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Fehlende Werte wurden gemäß der in der Kontrollgruppe beobachteten Ansprechrate ersetzt. Für die Anteile fehlender Werte wurden die Angaben zu den Rückläufen verwendet. Es wurde eine Varianzkorrektur gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach (Ansatz W3 in Higgins et al., 2008) vorgenommen.

f: eigene Berechnung des IQWiG; Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode)

g: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Kopfhaut zu Studienbeginn. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation ist unklar, bezogen auf die Gesamtpopulation der Studien beträgt er etwa 88 % (VOYAGE 1) und 84 % (VOYAGE 2).

h: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn. Die Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation zu Studienbeginn betroffen waren, wurden vom pU im Rahmen der mündlichen Anhörung erläutert.

i: eigene Berechnung des IQWiG

j: eigene Berechnung des IQWiG von RR und KI (asymptotisch)

k: eigene Berechnung des IQWiG; Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode)

l: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientinnen und Patientenzahlen basieren.

m: Effekt, KI und p-Wert: MMRM

o: höhere Werte bedeuten eine Verbesserung

p: eigene Berechnung des IQWiG von RR und KI (asymptotisch); im Fall von 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde bei der Berechnung der Korrekturfaktor 0,5 verwendet (Addition vom Wert 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit)

q: eigene Berechnung des IQWiG; Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode)

DLQI: Dermatology Life Quality Index; hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MAR: Missing at random; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; n. b.: nicht berechenbar; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; NRI: Non-responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Summary; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

**Ergebnisse der Studie VOYAGE1 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt zu Woche 48)**

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>VOYAGE 1</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität (Woche 48)	170	0 (0)	179	0 (0)	---
<b>Morbidität</b>					
<b>PASI</b>					
NRI-Analyse					
Remission (PASI 100)	170	85 (50,0)	179	48 (26,8)	1,90 [1,45; 2,49]; < 0,001
Response (PASI 90)	170	132 (77,6)	179	104 (58,1)	1,31 [1,13; 1,52]; < 0,001
Response (PASI 75)	170	155 (91,2)	179	128 (71,5)	1,25 [1,13; 1,38]; < 0,001

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95% KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95% KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>VOYAGE1</b>					
<b>PASI</b>					
Remission (PASI 100)	170	4,67 [3,94; 5,65] k. A.	179	n. e. [7,39; n. b.] k. A.	1,93 [1,45; 2,57]; < 0,001
Response (PASI 90)	170	2,79 [2,79; 2,89] k. A.	179	3,02 [2,79; 3,71] k. A.	1,44 [1,12; 1,84]; 0,004
Response (PASI 75)	170	1,87 [1,87; 1,91] k. A.	179	1,87 [1,87; 2,00] k. A.	1,28 [1,01; 1,62]; 0,043

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>VOYAGE 1</b>					
<b>Sonstiges</b>					
NRI-Analyse					
Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) – Symptom Score 0	170	56 (32,9) <sup>c</sup>	179	38 (21,2) <sup>c</sup>	1,55 [1,07; 2,24]; 0,016
Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) – Sign Score 0	170	49 (28,8) <sup>c</sup>	179	30 (16,8) <sup>c</sup>	1,70 [1,12; 2,57]; 0,009
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) <sup>c</sup>	170	101 (59,4)	179	84 (46,9)	1,30 [1,11; 1,51]; < 0,001
Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)	108 <sup>d</sup>	49 (45,4) <sup>e</sup>	112 <sup>d</sup>	56 (50,0) <sup>e</sup>	0,91 [0,69; 1,20]; 0,532 <sup>f</sup>

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95% KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95% KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>VOYAGE1</b>					
<b>Morbidität</b>					
<b>Sonstiges</b>					
Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) – Symptom Score 0	170	n. e. k. A.	179	n. e. k. A.	1,63 [1,06; 2,49]; 0,025
Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) – Sign Score 0	170	n. e. k. A.	179	n. e. k. A.	1,97 [1,24; 3,13]; 0,004
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) <sup>c</sup>	170	3,84 [n. b.; n. b.] k. A.	179	5,55 [n. b.; n. b.] k. A.	1,29 [0,98; 1,69]; 0,066
Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)	170 <sup>d</sup>	11,11 [11,07; n. b.] k. A.	179 <sup>d</sup>	11,11 [11,07; 11,24] k. A.	0,59 [0,38; 0,92]; 0,019



Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>VOYAGE1</b>					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
NRI-Analyse					
DLQI (0 oder 1)	170	104 (61,2)	179	81 (45,3)	1,36 [1,11; 1,66]; 0,002
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95% KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95% KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>f</sup>
DLQI (0 oder 1)	170	3,78 [3,71; 5,52] k. A.	179	5,62 [3,94; 11,07] k. A.	1,57 [1,18; 2,07]; 0,002

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
<b>VOYAGE1</b>					
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	170	136 (80,0)	178	131 (73,6)	---
SUEs	170	7 (4,1)	178	8 (4,5)	0,92 [0,34; 2,47]; > 0,999
Abbruch wegen UE	170	1 (0,6)	178	7 (3,9)	0,15 [0,02; 1,20]; 0,068
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	170	96 (56,5)	178	85 (47,8)	1,18 [0,97; 1,45]; 0,109

a: RR, 95 %-KI und p-Wert wurden mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, bei der die Stratifizierung bezüglich der Studienzentren berücksichtigt wurde, bestimmt.

b: Es wird davon ausgegangen, dass die Berechnung für HR, KI und p-Wert folgendermaßen erfolgte: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Studienzentren.

c: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Kopfhaut zu Studienbeginn. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation ist unklar, bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie beträgt er etwa 88 %.

d: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (ca. 63 % der Patientinnen und Patienten). Die übrigen Patientinnen und Patienten wurden in der Analyse des pU zu Studienbeginn zensiert.

e: eigene Berechnung des IQWiG.

f: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés A. et al, Computat Stat Data Anal 1994; 17(5):555-574)

DLQI: Dermatology Life Quality Index; hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NAPS: Nail Psoriasis Severity Index; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; NRI: Non-responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment; vs.: versus

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

### Patientenpopulation A

ca. 19.800 – 137.300 Patienten

### Patientenpopulation B

ca. 32.400 – 97.100 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tremfya® (Wirkstoff: Guselkumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. April 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/004271/WC500239625.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004271/WC500239625.pdf)

Bei Patienten, die nach 16 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung mit Guselkumab in Erwägung gezogen werden.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

#### Patientenpopulation A

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Guselkumab	26.901,29 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A	
Fumarsäureester	977,71 – 5.866,28 €
Ciclosporin	2.653,62 – 5.008,79 €
Methotrexat	51,79 – 180,27 €
NB <sup>2</sup> -UV-B	patientenindividuell unterschiedlich
Photosoletherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Secukinumab	21.104,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 01.05.2018)

Patientenpopulation B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Guselkumab	26.901,29 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B	
Adalimumab	21.381,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	21.561,69 €
Infliximab	17.445,48 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	17.626,07 €
Ustekinumab	20.523,27 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58,00 €
Gesamt	20.581,27 €
Secukinumab	21.104,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.05.2018)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Mai 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 17. Mai 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Mittwoch, 4. Juli 2018  
BANz AT 04.07.2018 B2  
Seite 1 von 15

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Guselkumab**

**Vom 17. Mai 2018**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Mai 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. Juni 2018 (BANz AT 25.06.2018 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Guselkumab wie folgt ergänzt:

**Guselkumab**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 10. November 2017):

Tremfya wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientenpopulation A

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Guselkumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:

– Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (NB<sup>1</sup>-UV-B, Phototherapie) oder Secukinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fumarsäureester:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Patientenpopulation B

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Guselkumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA<sup>2</sup> (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

– Adalimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Patientenpopulation A

Ergebnisse der Studie POLARIS für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt zu Woche 24)

<sup>1</sup> Schmalband-UVB (311 nm)

<sup>2</sup> Seit September 2017 sind in Deutschland alle Fertigarzneimittel mit einem Psoralen-Derivat, die die Anwendung einer oralen PUVA-Therapie ermöglichen, außer Vertrieb gemeldet. Dennoch sind Patienten, die auf eine orale PUVA-Therapie nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber der oralen PUVA-Therapie vorliegt, vom Anwendungsgebiet der Patientenpopulation B umfasst.



Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Fumarsäureester		Guselkumab vs. Fumarsäureester		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>		
<b>POLARIS</b>							
<b>Mortalität</b>							
Gesamtmortalität (Woche 24)	60	0 (0)	59	0 (0)	–		
Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Fumarsäureester		Guselkumab vs. Fumarsäureester		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>		
<b>Morbidität</b>							
<b>PASI</b>							
Remission (PASI 100)	60	173,0 [170,0; n. b.] 20,1 (33,5) <sup>c</sup>	59	n. e. 2,9 (4,9) <sup>c</sup>	10,50 [2,48; 44,56]; 0,001		
Response (PASI 90)	60	112,0 [84,0; 113,0] 52,6 (87,6) <sup>c</sup>	59	n. e. 13,1 (22,2) <sup>c</sup>	7,47 [3,87; 14,41]; < 0,001		
Response (PASI 75)	60	61,0 [57,0; 82,0] 57,9 (96,6) <sup>c</sup>	59	140,0 [112,0; n. b.] 27,3 (46,3) <sup>c</sup>	4,51 [2,80; 7,25]; < 0,001		
<b>Sonstiges</b>							
Patientenberichtete Symptomatik (PSSD)	keine Daten <sup>d</sup>						
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)	keine Daten <sup>d</sup>						
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
DLQI (0 oder 1)	60	133,0 [112,0; 168,0] 40,1 (66,9) <sup>c</sup>	59	173,0 [169,0; n. b.] 16,7 (28,2) <sup>c</sup>	3,29 [1,75; 6,16]; < 0,001		
Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Fumarsäureester		Guselkumab vs. Fumarsäureester		
	N <sup>e</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	N <sup>e</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>f</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<b>SF-36</b>							
körperlicher Summenscore (PCS) <sup>g</sup>	60	49,1 (7,2)	57,1 (5,3)	59	48,9 (7,4)	52,2 (6,7)	4,80 [2,09; 7,52]; < 0,001 SMD: 0,63 [0,26; 1,00] <sup>h</sup>
körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung: keine Daten <sup>d</sup>							



Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab			Fumarsäureester			Guselkumab vs. Fumarsäureester
	N <sup>e</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	N <sup>e</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>f</sup>
psychischer Summscore (MCS) <sup>g</sup>	60	44,8 (10,2)	50,8 (9,7)	59	40,1 (12,1)	48,6 (8,6)	-0,15 [-3,50; 3,21]; 0,931
Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden: keine Daten <sup>d</sup>							

Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Fumarsäureester		Guselkumab vs. Fumarsäureester
	N <sup>a</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	60	28,0 [14,0; 56,0] 44 (73,3)	58	14,0 [9,0; 20,0] 57 (98,3)	-
SUEs	60	n. e. 3 (5,0)	58	n. e. 2 (3,4)	1,23 [0,21; 7,35]; 0,823
Abbruch wegen UE	60	0 (0)	58	16 (27,6)	0,03 [0,00; 0,48] <sup>j</sup> ; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	60	30 (50,0)	58	25 (43,1)	1,16 [0,79; 1,71]; 0,467
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	60	13 (21,7)	58	47 (81,0)	0,27 [0,16; 0,44]; < 0,001 <sup>l</sup>
Hitzgefühl	60	0 (0)	58	18 (31,0)	0,03 [0,00; 0,42]; < 0,001 <sup>k</sup>

a: 2-seitiges asymptotisches 95 %-KI, p-Wert ermittelt anhand des Chi-Quadrat-Tests nach Wald.

b: Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell.

c: Es liegen keine Angaben zur Anzahl oder zum Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis Woche 24 vor, die in die Ereigniszeitanalyse eingegangen sind. Daher wird eine Schätzung der Anzahlen und Anteile der Patientinnen und Patienten mit Ereignis zu Woche 24 ergänzend dargestellt; die Ersetzung fehlender Werte erfolgte dabei mittels multipler Imputation unter nicht verifizierbarer MAR-Annahme.

d: Der pU legt keine Auswertungen vor.

e: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

f: Effekt, KI und p-Wert: Kovarianzanalyse (ANCOVA) der Änderungen von Studienbeginn zu Studienende mit multipler Imputation zur Ersetzung fehlender Werte. ANCOVA Modell schloss dabei die Baselinewerte als Kovariablen ein.

g: Höhere Werte bedeuten eine Verbesserung.

h: Eigene Berechnung von standardisierter Mittelwertdifferenz und KI.

i: Effektschätzung und KI berechnet per Stetigkeitskorrektur um 0,5.

j: Eigene Berechnung RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter, exakter Test: CSZ-Methode nach Martín Andrés A. et al., Computat Stat Data Anal 1994; 17(5):555-574).

k: Eigene Berechnung RR, KI (asymptotisch) per Stetigkeitskorrektur um 0,5 und p-Wert (unbedingter, exakter Test: CSZ-Methode nach Martín Andrés A. et al., 1994).

DLQI: Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MAR: Missing at random; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PCS: Physical Component Summary; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus



## Patientenpopulation B

Ergebnisse der Studien VOYAGE1 und VOYAGE2 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt zu Woche 24 bzw. für die Nebenwirkungen zu Woche 28)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab  RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtmortalität</b>					
VOYAGE1	170	0 (0)	179	0 (0)	-
VOYAGE2	294	0 (0)	138	0 (0)	-
<b>Morbidität</b>					
<b>Remission (PASI 100)</b>					
<b>NRI-Analyse</b>					
VOYAGE1	170	77 (45,3)	179	50 (27,9)	1,61 [1,21; 2,15]; < 0,001
VOYAGE2	294	131 (44,6)	138	33 (23,9)	1,83 [1,33; 2,54]; < 0,001
Gesamt					1,70 [1,37; 2,11]; < 0,01 <sup>b</sup>
<b>Response (PASI 90)</b>					
<b>NRI-Analyse</b>					
VOYAGE1	170	139 (81,8)	179	104 (58,1)	1,38 [1,20; 1,59]; < 0,001
VOYAGE2	294	228 (77,6)	138	81 (58,7)	1,31 [1,13; 1,52]; < 0,001
Gesamt					1,35 [1,22; 1,49]; < 0,01 <sup>b</sup>
<b>Response (PASI 75)</b>					
<b>NRI-Analyse</b>					
VOYAGE1	170	158 (92,9)	179	133 (74,3)	1,23 [1,12; 1,35]; < 0,001
VOYAGE2	294	273 (92,9)	138	103 (74,6)	1,23 [1,11; 1,37]; < 0,001
Gesamt					1,23 [1,15; 1,32]; < 0,01 <sup>b</sup>





Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>Remission (PASI 100)</b>					
VOYAGE1	170	4,67 [3,94; n. b.] k. A.	179	n. e. k. A.	1,76 [1,26; 2,45]; < 0,001
VOYAGE2	294	n. e. [4,67; n. b.] k. A.	138	n. e. k. A.	2,06 [1,44; 2,95]; < 0,001
Gesamt					1,89 [1,48; 2,42]; < 0,01 <sup>d</sup>
<b>Response (PASI 90)</b>					
VOYAGE1	170	2,79 [2,79; 2,89] k. A.	179	3,02 [2,79; 3,71] k. A.	1,43 [1,11; 1,85]; 0,006
VOYAGE2	294	2,79 [2,79; 2,86] k. A.	138	3,71 [2,89; 4,63] k. A.	1,85 [1,42; 2,40]; < 0,001
Gesamt					1,62 [1,35; 1,95]; < 0,01 <sup>d</sup>
<b>Response (PASI 75)</b>					
VOYAGE1	170	1,87 [1,87; 1,91] k. A.	179	1,87 [1,87; 2,00] k. A.	1,24 [0,98; 1,58]; 0,075
VOYAGE2	294	1,87 [1,87; 1,91] k. A.	138	1,97 [1,87; 2,76] k. A.	1,28 [1,01; 1,62]; 0,040
Gesamt					1,26 [1,07; 1,49]; < 0,01 <sup>d</sup>
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>Morbidität</b>					
<b>Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) – Symptom Score 0</b>					
<b>NRI-Analyse</b>					
VOYAGE1	170	53 (31,2)	179	32 (17,9)	1,73 [1,17; 2,56]; 0,005
VOYAGE2	294	79 (26,9)	138	22 (15,9)	1,74 [1,15; 2,63]; 0,007
Gesamt					1,73 [1,31; 2,31]; < 0,01 <sup>b</sup>



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>Sensitivitätsanalyse<sup>e</sup></b>					
VOYAGE1					1,32 [0,93; 1,88]; n. b.
VOYAGE2					1,28 [0,86; 1,91]; n. b.
Gesamt					1,30 [1,00; 1,70]; 0,049 <sup>f</sup>
<b>Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) – Sign Score 0</b>					
<b>NRI-Analyse</b>					
VOYAGE1	170	46 (27,1)	179	19 (10,6)	2,47 [1,50; 4,08]; < 0,001
VOYAGE2	294	64 (21,8)	138	14 (10,1)	2,14 [1,27; 3,59]; 0,003
Gesamt					2,31 [1,61; 3,31]; < 0,01 <sup>b</sup>
<b>Sensitivitätsanalyse<sup>e</sup></b>					
VOYAGE1					1,73 [1,07; 2,80]; n. b.
VOYAGE2					1,54 [0,91; 2,61]; n. b.
Gesamt					1,64 [1,15; 2,34]; 0,006 <sup>f</sup>
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>Morbidität</b>					
<b>Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) – Symptom Score 0</b>					
VOYAGE1	170	n. e. k. A.	179	n. e. k. A.	1,82 [1,16; 2,86]; 0,009
VOYAGE2	294	n. e. k. A.	138	n. e. k. A.	2,10 [1,30; 3,40]; 0,003
Gesamt					1,95 [1,40; 2,70]; < 0,01 <sup>d</sup>



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) – Sign Score 0					
VOYAGE1	170	n. e. k. A.	179	n. e. k. A.	2,57 [1,49; 4,44]; < 0,001
VOYAGE2	294	n. e. k. A.	138	n. e. k. A.	2,48 [1,38; 4,45]; 0,002
Gesamt					2,53 [1,70; 3,77]; < 0,01 <sup>d</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) <sup>g</sup>					
NRI-Analyse					
VOYAGE1	170	104 (61,2)	179	91 (50,8)	1,24 [1,07; 1,44]; 0,003
VOYAGE2	294	167 (56,8)	138	61 (44,2)	1,10 [0,97; 1,25]; 0,145
Gesamt					1,16 [1,05; 1,27]; < 0,01 <sup>b</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) <sup>g</sup>					
VOYAGE1	170	3,84 [n. b.; n. b.] k. A.	179	3,75 [n. b.; n. b.] k. A.	1,23 [0,92; 1,66]; 0,167
VOYAGE2	294	3,94 [n. b.; n. b.] k. A.	138	3,78 [n. b.; n. b.] k. A.	1,37 [1,01; 1,87]; 0,044
Gesamt					1,30 [1,05; 1,60]; 0,02 <sup>b</sup>



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)					
NRI-Analyse					
VOYAGE1	108 <sup>h</sup>	27 (25,0 <sup>i</sup> )	112 <sup>h</sup>	32 (28,6 <sup>i</sup> )	0,88 [0,56; 1,36]; n. b. <sup>j</sup>
VOYAGE2	182 <sup>h</sup>	64 (35,2 <sup>i</sup> )	88 <sup>h</sup>	30 (34,1 <sup>i</sup> )	1,03 [0,73; 1,47]; n. b. <sup>j</sup>
Gesamt					0,97 [0,74; 1,27]; 0,812 <sup>k</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)					
VOYAGE1	170 <sup>h</sup>	n. e. k. A.	179 <sup>h</sup>	n. e. k. A.	0,69 [0,40; 1,20]; 0,192
VOYAGE2	294 <sup>h</sup>	n. e. k. A.	138 <sup>h</sup>	n. e. k. A.	0,99 [0,63; 1,55]; 0,950
Gesamt					0,86 [0,60; 1,21]; 0,38 <sup>d</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)					
NRI-Analyse					
VOYAGE1	170	100 (58,8)	179	76 (42,5)	1,39 [1,13; 1,71]; 0,002
VOYAGE2	294	166 (56,5)	138	49 (35,5)	1,58 [1,24; 2,02]; < 0,001
Gesamt					1,47 [1,25; 1,72]; < 0,01 <sup>b</sup>



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
DLQI (0 oder 1)					
VOYAGE1	170	3,78 [3,71; 5,52] <i>k. A.</i>	179	n. e. [3,94; n. b.]	1,48 [1,08; 2,02]; 0,014
VOYAGE2	294	3,78 [3,71; 5,49] <i>k. A.</i>	138	n. e. [3,91; n. b.]	1,40 [1,04; 1,89]; 0,143
Gesamt					1,44 [1,16; 1,78]; < 0,01 <sup>b</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt Skala	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab
	N <sup>i</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	N <sup>i</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
VOYAGE 2							
SF-36							
körperlicher Summenscore (PCS) <sup>o</sup>	285	46,59 (9,08)	53,20 (7,23)	129	47,94 (8,57)	52,30 (7,84)	1,8 [0,5; 3,1]; 0,006 SMD: 0,27 [0,1; 0,5]
körperliche Funktionsfähigkeit	285	48,12 (9,40)	53,12 (6,84)	129	49,66 (8,79)	52,49 (7,62)	1,6 [0,4; 2,8]
körperliche Rollenfunktion	285	45,35 (9,97)	51,68 (6,95)	129	45,23 (9,56)	50,44 (7,58)	1,3 [0,0; 2,7]
körperliche Schmerzen	285	43,39 (10,74)	53,61 (8,91)	129	45,11 (11,13)	52,00 (10,46)	2,2 [0,4; 4,0]
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	285	44,37 (9,85)	49,97 (9,28)	129	44,64 (9,35)	47,80 (9,70)	2,4 [0,9; 3,9]
psychischer Summenscore (MCS) <sup>p</sup>	285	43,41 (11,53)	49,74 (8,50)	129	42,54 (11,31)	47,21 (10,47)	2,1 [0,5; 3,7]; 0,010 SMD: 0,25 [0,0; 0,5]
Vitalität	285	47,13 (9,53)	53,38 (8,70)	129	46,89 (10,34)	52,10 (10,15)	1,2 [-0,4; 2,8]
soziale Funktionsfähigkeit	285	42,63 (11,47)	51,33 (7,76)	129	42,57 (10,71)	48,35 (9,56)	2,9 [1,3; 4,5]
emotionale Rollenfunktion	285	44,62 (11,84)	50,36 (7,90)	129	44,37 (10,86)	48,94 (9,47)	1,5 [-0,0; 3,0]
psychisches Wohlbefinden	285	43,13 (10,70)	49,40 (8,46)	129	42,76 (11,16)	46,72 (9,96)	2,4 [0,8; 4,0]



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>UEs (ergänzend dargestellt)</b>					
VOYAGE1	170	113 (66,5)	178	118 (66,3)	–
VOYAGE2	294	175 (59,5)	138	84 (60,9)	–
<b>SUEs</b>					
VOYAGE1	170	5 (2,9)	178	6 (3,4)	0,87 [0,27; 2,81]; > 0,999
VOYAGE2	294	12 (4,1)	138	6 (4,3)	0,94 [0,36; 2,45]; > 0,999
Gesamt					0,91 [0,43; 1,91]; 0,81 <sup>b</sup>
<b>Abbruch wegen UEs</b>					
VOYAGE1	170	0 (0)	178	5 (2,8)	0,10 [0,01; 1,71] <sup>p</sup> ; n. b.
VOYAGE2	294	4 (1,4)	138	2 (1,4)	0,94 [0,17; 5,06]; > 0,999
Gesamt					0,52 [0,12; 2,25]; 0,385 <sup>g</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
VOYAGE1	170	62 (36,5)	178	64 (36,0)	1,01 [0,77; 1,34] <sup>p</sup> ; n. b.
VOYAGE2	294	94 (32,0)	138	48 (34,8)	0,92 [0,69; 1,22] <sup>p</sup> ; n. b.
Gesamt					0,97 [0,79; 1,18]; 0,735 <sup>g</sup>

a: RR, 95 %-KI und p-Wert wurden mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, bei der die Stratifizierung bezüglich der Studienzentren berücksichtigt wurde, bestimmt.

b: Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode).

c: Es wird davon ausgegangen, dass die Berechnung für HR, KI und p-Wert folgendermaßen erfolgte: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Studienzentren.

d: Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode).

e: Aufgrund des hohen Anteils ersetzter Werte wurde eine eigene Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Fehlende Werte wurden gemäß der in der Kontrollgruppe beobachteten Ansprechrate ersetzt. Für die Anteile fehlender Werte wurden die Angaben zu den Rückläufen verwendet. Es wurde eine Varianzkorrektur gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach (Ansatz W3 in Higgins et al., 2008) vorgenommen.

f: Eigene Berechnung des IQWiG; Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode).

g: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Kopfhaut zu Studienbeginn. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation ist unklar, bezogen auf die Gesamtpopulation der Studien beträgt er etwa 88 % (VOYAGE 1) und 84 % (VOYAGE 2).

h: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn. Die Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation zu Studienbeginn betroffen waren, wurden vom pU im Rahmen der mündlichen Anhörung erläutert.

i: Eigene Berechnung des IQWiG.

j: Eigene Berechnung des IQWiG von RR und KI (asymptotisch).



k: Eigene Berechnung des IQWiG; Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode).  
 l: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientinnen und Patientenzahlen basieren.  
 m: Effekt, KI und p-Wert: MMRM.  
 o: Höhere Werte bedeuten eine Verbesserung.  
 p: Eigene Berechnung des IQWiG von RR und KI (asymptotisch); im Fall von 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde bei der Berechnung der Korrekturfaktor 0,5 verwendet (Addition vom Wert 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit).  
 q: Eigene Berechnung des IQWiG; Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode).  
 DLQI: Dermatology Life Quality Index; hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MAR: Missing at random; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; NAPS: Nail Psoriasis Severity Index; n. b.: nicht berechenbar; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; NRI: Non-responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Summary; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Ergebnisse der Studie VOYAGE1 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt zu Woche 48)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>VOYAGE 1</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität (Woche 48)	170	0 (0)	179	0 (0)	–
<b>Morbidität</b>					
<b>PASI</b>					
<b>NRI-Analyse</b>					
Remission (PASI 100)	170	85 (50,0)	179	48 (26,8)	1,90 [1,45; 2,49]; < 0,001
Response (PASI 90)	170	132 (77,6)	179	104 (58,1)	1,31 [1,13; 1,52]; < 0,001
Response (PASI 75)	170	155 (91,2)	179	128 (71,5)	1,25 [1,13; 1,38]; < 0,001

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>VOYAGE1</b>					
<b>PASI</b>					
Remission (PASI 100)	170	4,67 [3,94; 5,65] k. A.	179	n. e. [7,39; n. b.] k. A.	1,93 [1,45; 2,57]; < 0,001
Response (PASI 90)	170	2,79 [2,79; 2,89] k. A.	179	3,02 [2,79; 3,71] k. A.	1,44 [1,12; 1,84]; 0,004
Response (PASI 75)	170	1,87 [1,87; 1,91] k. A.	179	1,87 [1,87; 2,00] k. A.	1,28 [1,01; 1,62]; 0,043



Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab  RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
VOYAGE 1					
Sonstiges					
NRI-Analyse					
Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) – Symptom Score 0	170	56 (32,9) <sup>c</sup>	179	38 (21,2) <sup>c</sup>	1,55 [1,07; 2,24]; 0,016
Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) – Sign Score 0	170	49 (28,8) <sup>c</sup>	179	30 (16,8) <sup>c</sup>	1,70 [1,12; 2,57]; 0,009
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) <sup>c</sup>	170	101 (59,4)	179	84 (46,9)	1,30 [1,11; 1,51]; < 0,001
Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)	108 <sup>d</sup>	49 (45,4) <sup>e</sup>	112 <sup>d</sup>	56 (50,0) <sup>e</sup>	0,91 [0,69; 1,20]; 0,532 <sup>f</sup>

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab  HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
VOYAGE1					
Morbidity					
Sonstiges					
Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) – Symptom Score 0	170	n. e. k. A.	179	n. e. k. A.	1,63 [1,06; 2,49]; 0,025
Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) – Sign Score 0	170	n. e. k. A.	179	n. e. k. A.	1,97 [1,24; 3,13]; 0,004
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) <sup>c</sup>	170	3,84 [n. b.; n. b.] k. A.	179	5,55 [n. b.; n. b.] k. A.	1,29 [0,98; 1,69]; 0,066
Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)	170 <sup>d</sup>	11,11 [11,07; n. b.] k. A.	179 <sup>d</sup>	11,11 [11,07; 11,24] k. A.	0,59 [0,38; 0,92]; 0,019

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab  RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
VOYAGE1					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
NRI-Analyse					
DLQI (0 oder 1)	170	104 (61,2)	179	81 (45,3)	1,36 [1,11; 1,66]; 0,002





	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) k. A.	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) k. A.	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
DLQI (0 oder 1)	170	3,78 [3,71; 5,52] k. A.	179	5,62 [3,94; 11,07] k. A.	1,57 [1,18; 2,07]; 0,002

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert

**VOYAGE1****Nebenwirkungen**

UEs (ergänzend dargestellt)	170	136 (80,0)	178	131 (73,6)	–
SUEs	170	7 (4,1)	178	8 (4,5)	0,92 [0,34; 2,47]; > 0,999
Abbruch wegen UE	170	1 (0,6)	178	7 (3,9)	0,15 [0,02; 1,20]; 0,068
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	170	96 (56,5)	178	85 (47,8)	1,18 [0,97; 1,45]; 0,109

a: RR, 95 %-KI und p-Wert wurden mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, bei der die Stratifizierung bezüglich der Studienzentren berücksichtigt wurde, bestimmt.

b: Es wird davon ausgegangen, dass die Berechnung für HR, KI und p-Wert folgendermaßen erfolgte: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Studienzentren.

c: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Kopfhaut zu Studienbeginn. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation ist unklar, bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie beträgt er etwa 88 %.

d: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (ca. 63 % der Patientinnen und Patienten). Die übrigen Patientinnen und Patienten wurden in der Analyse des pU zu Studienbeginn zensiert.

e: Eigene Berechnung des IQWiG.

f: Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés A. et al, Computat Stat Data Anal 1994; 17(5):555-574).

DLQI: Dermatology Life Quality Index; hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; NRI: Non-responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment; vs.: versus

**2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Patientenpopulation A

ca. 19 800 bis 137 300 Patienten

Patientenpopulation B

ca. 32 400 bis 97 100 Patienten

**3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tremfya® (Wirkstoff: Guselkumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. April 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/004271/WC500239625.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004271/WC500239625.pdf)



Bei Patienten, die nach 16 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung mit Guselkumab in Erwägung gezogen werden.

#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientenpopulation A

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Guselkumab	26 901,29 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A</b>	
Fumarsäureester	977,71 – 5 866,28 €
Ciclosporin	2 653,62 – 5 008,79 €
Methotrexat	51,79 – 180,27 €
NB <sup>1</sup> -UV-B	patientenindividuell unterschiedlich
Photosoletherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Secukinumab	21 104,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2018)

Patientenpopulation B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Guselkumab	26 901,29 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B</b>	
Adalimumab	21 381,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	21 561,69 €
Infliximab	17 445,48 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	17 626,07 €
Ustekinumab	20 523,27 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58,00 €
Gesamt	20 581,27 €
Secukinumab	21 104,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2018)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
entfällt				
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B</b>				
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Mai 2018 in Kraft.  
Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 17. Mai 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

---

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 21. November 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Guselkumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 27. April 2018 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Guselkumab



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Guselkumab

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Guselkumab
- **Handelsname:** Tremfya®
- **Therapeutisches Gebiet:** Plaque-Psoriasis (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2018
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-12-01-D-330)

- [Modul 1 \(576,4 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2208/2017-11-21\\_Modul1\\_Guselkumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2208/2017-11-21_Modul1_Guselkumab.pdf))
- [Modul 2 \(460,8 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2209/2017-11-21\\_Modul2\\_Guselkumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2209/2017-11-21_Modul2_Guselkumab.pdf))
- [Modul 3 \(1,3 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2210/2017-11-21\\_Modul3A\\_Guselkumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2210/2017-11-21_Modul3A_Guselkumab.pdf))
- [Modul 4 \(12,2 MB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2211/2017-11-21\\_Modul4A\\_Guselkumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2211/2017-11-21_Modul4A_Guselkumab.pdf))

- [Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO \(55,1 kB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2214/2017-12-01\\_Unterlage-nach-Kapitel5\\_%C2%A717-Abs1-VerfO\\_Guselkumab-D-330.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2214/2017-12-01_Unterlage-nach-Kapitel5_%C2%A717-Abs1-VerfO_Guselkumab-D-330.pdf))

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### [Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(1,6 MB, PDF\)](#)

([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2213/2017-12-01\\_Informationen-zVT\\_Guselkumab-D-330.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2213/2017-12-01_Informationen-zVT_Guselkumab-D-330.pdf))

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Guselkumab (Tremfya®):

Tremfya wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Guselkumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis,

1. die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (NB-UV-B oder Photosoletherapie) oder Secukinumab.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

2. die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

- Adalimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Stand der Information: Februar 2018

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.3 SGB V erfolgt.*

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(1,3 MB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2212/2017-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Guselkumab-D-330.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2212/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Guselkumab-D-330.pdf))

### Stellungnahmeverfahren

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2018
- Mündliche Anhörung: 09.04.2018



Bitte melden Sie sich bis zum 02.04.2018 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Guselkumab%20-%202017-12-01-D-330>) mit Betreffzeile

*Stellungnahme - Guselkumab - 2017-12-01-D-330*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.04.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.04.2018 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.04.2018 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Guselkumab**

Stand: 28.03.2018

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	22.03.2018
AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG	19.03.2018
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	19.03.2018
MSD SHARP & DOHME GMBH	20.03.2018
Novartis Pharma GmbH	21.03.2018
Almirall Hermal GmbH	22.03.2018
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	19.03.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.03.2018
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	22.03.2018
Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) e.V.	22.03.2018
"Prof. Dr. Diamant Thaçi Leiter der klinischen Prüfung für die Studiengruppe Institut und Exzellenzzentrum für Entzündungsmedizin Universität zu Lübeck"	23.03.2018

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Janssen-Cilag GmbH</b>						
Eisele, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ludwig Gruppe, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mensch, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sindern, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co.KG</b>						
Drechsler, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Lupp, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Friedrich, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Ebner, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>MSD SHARP &amp; DOHME GMBH</b>						

Weißflog, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Steck, Fr. Dr.	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH						
Hacker, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Almirall Hermal GmbH						
Dykukha, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sickold, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Erdmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bahr, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)						
Augustin, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) e.V.						
von Kiedrowski, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
"Prof. Dr. Diamant Thaçi Leiter der klinischen Prüfung für die Studiengruppe Institut und Exzellenzzentrum für Entzündungsmedizin Universität zu Lübeck"						
Thaçi, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH

Datum	22.03.2018
Stellungnahme zu	Guselkumab/Tremfya®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt als Zulassungsinhaber im Folgenden zu der am 01. März 2018 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu Guselkumab (Tremfya®) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung. Guselkumab ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.</p> <p>Guselkumab ist der derzeit einzig zugelassene reine IL-23 Inhibitor und inhibiert einen frühen Schlüsselmechanismus der psoriatischen Entzündungskaskade.</p> <p>Janssen wird zu den folgenden Punkten aus der Nutzenbewertung des IQWiG Stellung nehmen:</p> <p><b>Zur Teilpopulation B</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hinsichtlich der Teilpopulation B wird ein <u>neuer Zuschnitt vorgelegt, der die vom IQWiG in der Nutzenbewertung angesprochenen Punkte bezüglich der Unsicherheit der Zusammensetzung der Teilpopulation B adressiert</u>. Für den neuen Zuschnitt werden umfassende Analysen inklusive entsprechender Meta-Analysen zu Woche 24 und Analysen der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 sowie Subgruppenanalysen eingereicht. Der neue Zuschnitt (Teilpopulation B) besteht ausschließlich aus Patienten der Studien VOY-AGE 1 und VOYAGE 2, für die eine Therapie mit systemischen Wirkstoffen unzureichend oder kontraindiziert ist,</li></ul>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oder die diese nicht vertragen haben. Patienten, die die Vortherapien aus anderen als den oben genannten Gründen abgebrochen haben, werden in dem Zuschnitt nicht berücksichtigt. Außerdem werden Patienten mit einem DLQI <math>\leq 10</math> im neuen Zuschnitt nicht ausgeschlossen.</p> <p><b>In der Gesamtschau bestätigen die Ergebnisse auch für die <u>neu zugeschnittene Teilpopulation B</u> den bereits im Dossier abgeleiteten Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der ZVT Adalimumab.</b> Zudem ergeben sich zusätzliche Vorteile für UEs auf Ebene der Systemorganklassen (SOC).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Zudem werden auch für den <u>im Dossier eingereichten Zuschnitt der Teilpopulation B</u> Meta-Analysen zu Woche 24 sowie Analysen der VOYAGE 1 zu Woche 48 für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA von 0), Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA von 0) sowie UEs auf Ebene der SOC ergänzend im Rahmen der Stellungnahme vorgelegt.</li></ul> <p>Diese Analysen belegen zusätzlich die überlegene Wirksamkeit von Guselkumab gegenüber Adalimumab in der Kategorie Morbidität sowie signifikante Vorteile bei UEs auf Ebene der UEs in diesem Zuschnitt.</p> <p><b>In der Gesamtschau bestätigen diese Ergebnisse den im Dossier bereits abgeleiteten Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der ZVT Adalimumab mit zusätzlichen Vorteilen in UEs auf Ebene der SOC.</b></p> <p><b>Zur Teilpopulation A:</b></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>Mit der Stellungnahme werden die patientenrelevanten Endpunkte patientenberichtete Symptomatik (PSSD Sign Score und PSSD Symptom Score von jeweils 0) und die Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA von 0) für die <u>Teilpopulation A</u> nachgereicht. Diese Analysen belegen die überlegene Wirksamkeit von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester in den beiden Endpunkten. <b>In der Gesamtschau bestätigen die zusätzlichen Ergebnisse den im Dossier bereits abgeleiteten Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der ZVT Fumarsäureester.</b></li></ul>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 8, 9 S. 47, 48 S. 10, S. 55	<p><b>Teilpopulation B</b></p> <p>Nutzenbewertung IQWiG:</p> <p><i>„Für die Beantwortung der Fragestellung B sind entsprechend der Festlegung des G-BA lediglich Teilpopulationen der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 relevant, nämlich diejenigen Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit systemischen Wirkstoffen unzureichend oder kontraindiziert ist, oder die diese nicht vertragen. [...] Sollten in der Teilpopulation des pU Patientinnen und Patienten enthalten sein, die aus anderen Gründen die Behandlung wechselten, liegt deren Anteil möglicherweise bei über 20 %. Die genaue Zusammensetzung der vom pU gebildeten Teilpopulation kann anhand der vom pU im Dossier dargestellten Patientencharakteristika nicht nachvollzogen werden, unter anderem auch deshalb nicht, weil der pU gleichzeitig diejenigen Patientinnen und Patienten ausgeschlossen hat, die zu Studienbeginn einen DLQI ≤ 10 hatten. Es bleibt daher insgesamt unklar, ob der pU sein Vorhaben, ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber systemischen Therapien einzuschließen, umgesetzt hat. Wie oben beschrieben grenzt der pU seine Population weiter ein, indem er Patientinnen und Patienten mit einem DLQI ≤ 10 von der Studienpopulation beider Studien ausschließt.“</i></p>	<p>Basis der Nutzenbewertung für Patientenpopulation B sind die beiden doppelblinden, randomisierten Studien VOYAGE1 und VOYAGE2 sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 24.</p> <p>Bei den Studien VOYAGE1 und VOYAGE2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien mit Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie oder Fototherapie infrage kommt und die entweder systemtherapienaiv waren oder bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt wurden. In den relevanten Studienarmen wurde Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab untersucht.</p> <p>Das Design beider Studien umfasste eine je 4-wöchige Screeningphase, der sich eine 24-(VOYAGE2) bzw. 48-wöchige (VOYAGE1), verblindete Behandlungsphase anschloss, gefolgt von einer offenen Verlängerungsphase. In die Studie VOYAGE1 wurden insgesamt 837 und in die Studie VOYAGE2 992 Patienten im Zuteilungsverhältnis 2:1:2 (VOYAGE1) beziehungsweise 2:1:1 (VOYAGE2) auf</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Für die Endpunkte PSSD und Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI 0) liegt zusätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen oder unbekanntem Anteils an ersetzten Werten beziehungsweise potenziell informativer Zensierung vor.“</i></p> <p><i>„Für die Auswertungen des PSSD über den Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial wegen des hohen Anteils ersetzter Werte (&gt; 15 %) beziehungsweise wegen des großen Unterschieds an ersetzten Werten zwischen den Behandlungsgruppen (VOYAGE 2: &gt; 10 Prozentpunkte). Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NAPSI 0 sind die Anteile ersetzter Werte unbekannt, weswegen auch hier ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. Für die Auswertungen NAPSI 0 und PSSD über die Zeit bis zum Ereignis liegt ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial vor, das durch einen möglicherweise hohen Anteil potenziell informativer Zensierungen zu begründen ist.“</i></p> <p><b>Anmerkungen:</b></p> <p>Der im Dossier verwendete Zuschnitt der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ist aus Sicht von Janssen schon dazu geeignet die relevanten Patienten für die vom G-BA definierte Teilpopulation B abzubilden. Und auch das IQWiG bewertet den Zuschnitt als eine hinreichende Annäherung an die relevante Patientenpopulation, die allerdings mit Unsicherheit behaftet sei. Um diese aus Sicht des IQWiG vorliegende</p>	<p>die Studienarme Guselkumab (VOYAGE1: n = 329; VOYAGE2: n = 496), Placebo (VOYAGE1: n = 174; VOYAGE 2: n = 248) und Adalimumab (VOYAGE1: n= 334; VOYAGE2: n = 248) randomisiert. Der Schweregrad der Erkrankung wurde in beiden Studien anhand der Kriterien BSA <math>\geq 10</math>, PASI <math>\geq 12</math> und Static Physician's Global Assessment (sPGA) <math>\geq 3</math> definiert. Als primäre Endpunkte erhoben beide Studien den PASI 90 sowie den IGA-Wert von 0 oder 1. Als Sekundäre Endpunkte wurden u.a. Gesamt mortalität, Remission (PASI 100), Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erfasst. Die Behandlung erfolgte in beiden Studien sowohl im Guselkumab- als auch im Adalimumab-Arm im Wesentlichen entsprechend der jeweiligen Fachinformation.</p> <p>Sowohl in der VOYAGE1-, als auch in der VOYAGE 2-Studie erfolgte im Anschluss an die Behandlungs- bzw. Rerandomisierungsphase eine offene Verlängerungsphase bis Woche 160. In dieser wurden Patientinnen und Patienten aller Studienarme mit Guselkumab behandelt. Sowohl die Rerandomisierungsphase als auch die offene Verlängerungsphase sind aufgrund des fehlenden</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<p>Unsicherheit auszuräumen, wurden nun zusätzlich die Gründe für den Abbruch der vorherigen systemischen Therapie betrachtet. In der Teilpopulation der systemisch vorbehandelten Patienten ist der Anteil der Patienten, die eine vorherige systemische Therapie aus anderen Gründen als unzureichendes Ansprechen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit abgebrochen haben, zum Teil größer als 20% (siehe nachfolgende Tabelle 1). Patienten, die eine vorherige systemische Therapie aus anderen Gründen als den drei vom G-BA definierten Gründen abgebrochen haben, sind laut Zulassung grundsätzlich für eine Therapie mit Guselkumab geeignet und kommen aufgrund ihrer systemischen Vortherapie für Teilpopulation B in Frage. Zur Untersuchung der Konsistenz und Robustheit der Daten im Dossier erfolgte ein erneuter Zuschnitt der Teilpopulation B, der im Folgenden beschrieben wird.</p> <p>Da Teilpopulation B gemäß der Definition des G-BA nur Patienten umfasst, die eine vorherige systemische Therapie aufgrund von unzureichendem Ansprechen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit abgebrochen haben, werden Patienten, die die vorherige Therapie aus anderen Gründen abgebrochen haben, nun zur Bildung der neu zugeschnittenen Teilpopulation B ausgeschlossen. Außerdem werden Patienten mit einem DLQI <math>\leq 10</math> im neuen Zuschnitt nicht ausgeschlossen.</p> <p>Tabelle 1: Übersicht der Populationen in den VOYAGE 1 und 2 Studien</p> <table border="1" data-bbox="280 1268 1243 1380"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Population</th> <th></th> <th>Guselkumab</th> <th>Adalimumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VOYAG</td> <td>ITT</td> <td>N – Anzahl der Patienten</td> <td>329</td> <td>334</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Population		Guselkumab	Adalimumab	VOYAG	ITT	N – Anzahl der Patienten	329	334	<p>Vergleichs zu Adalimumab nicht für die Bewertung relevant und werden im Folgenden nicht weiter betrachtet. Analog wird auch der Placeboarm nicht herangezogen.</p> <p>In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine systemische Therapie oder Fototherapie infrage kommt und die entweder systemtherapienaiv waren oder bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt wurden. Die Einschlusskriterien waren in beiden Studien nicht auf Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung B beschränkt, nämlich diejenigen, bei denen eine systemische Therapie (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und Psoralen und Ultraviolett A-Licht [PUVA]) unzureichend angesprochen hat oder unverträglich beziehungsweise kontraindiziert ist. Demnach sind für beide Studien für die Nutzenbewertung jeweils nur Teilpopulationen relevant. Der seitens des pharmazeutischen Unternehmers mit Dossiereinreichung vorgelegte Zuschnitt der relevanten Teilpopulationen schloss alle Patientinnen und Patienten mit einem DLQI <math>\leq 10</math> zu Studienbeginn aus; auch bestanden Unsicherheiten, ob die vom pU gebildete Teilpopulation bezüglich Vortherapie die</p>
Studie	Population		Guselkumab	Adalimumab								
VOYAG	ITT	N – Anzahl der Patienten	329	334								

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
VOYAG E 2	E 1	Ausschluss von Patienten, die noch keine systemische Vortherapie erhalten haben („exclude treatment naive subjects“)	N – Anzahl der Patienten	229	233	<p>durch den G-BA definierte Teilpopulation in Gänze abbildet.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Informationen sowie ein Neuzuschnitt der Patientenpopulation vorgelegt, so dass auf Basis der Diskussion in der mündlichen Anhörung diese neu vorgelegten Auswertungen für die Ableitung des Zusatznutzens für die Patientenpopulation B herangezogen wird.</p> <p>Für die Studie VOYAGE1 basieren die Ergebnisse auf der Teilpopulation aus 170 Patienten im Guselkumab-Arm sowie 179 Patienten im Adalimumab-Arm, wohingegen aus der Studie VOYAGE2 294 Patienten unter Guselkumab-Behandlung sowie 138 Patienten unter Adalimumab-Therapie für die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.</p> <p>Ergänzend zur metaanalytischen Zusammenfassung der VOYAGE-Studien zu Woche 24 werden für die Nutzenbewertung auch die Woche 48-Daten der Studie VOYAGE1 abgebildet und ergänzend herangezogen.</p> <p>[...] <u>Gesamtbewertung für Patientenpopulation B</u></p>
	n – Anzahl der Patienten mit Therapieabbrüchen (aus anderen Gründen als unzureichendes Ansprechen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit)		59 (25,8%)	54 (23%)		
	<b>N – Teilpopulation B*</b>		<b>170</b>	<b>179</b>		
	ITT		N – Anzahl der Patienten	496	248	
		Ausschluss von Patienten, die noch keine systemische Vortherapie erhalten haben („exclude treatment naive subjects“)	N – Anzahl der Patienten	361	179	
			n – Anzahl der Patienten mit Therapieabbrüchen (aus anderen Gründen als unzureichendes Ansprechen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit)	67 (18,6%)	41 (22,9%)	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						
			<b>N – Teilpopulation B*</b>	<b>294</b>	<b>138</b>		
	<p>* Entspricht der Teilpopulation B, die sich aus allen Patientinnen und Patienten zusammensetzt, die eine vorherige systemische Vortherapie erhalten haben und diese aufgrund von unzureichendem Ansprechen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit abgebrochen haben. ITT: Intention-to-treat</p>						
	<p>In den folgenden Tabellen sind demografische und krankheitsspezifische Charakteristika und Angaben zur medizinischen Vorgeschichte aufgeführt.</p>						
	<p>Tabelle 2: Charakterisierung der Teilpopulation B in VOYAGE 1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (demografische Charakteristika)</p>						
	<b>Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Geschlecht W/M, n (%)</b>	<b>Geographische Lage, n (%)</b>	<b>Alter zu Baseline (Jahre), n (%)</b>	<b>Gewicht zu Baseline (kg), n (%)</b>	
	<b>Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*</b>						
	Guselkumab	170	W: 46 (27,1) M: 124 (72,9)	Nordamerika: 33 (19,4) Nicht Nordamerika: 137 (80,6)	<45: 94 (55,3) ≥45 bis <65: 65 (38,2) ≥65: 11 (6,5)	≤90: 106 (62,4) >90: 64 (37,6)	
	Adalimumab	179	W: 42 (23,5) M: 137 (76,5)	Nordamerika: 38 (21,2) Nicht Nordamerika: 141	<45: 95 (53,1) ≥45 bis <65: 76 (42,5)	≤90: 108 (60,3) >90: 70 (39,1) Unbekannt: 1 (0,6)	
						<p>Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, zeigt sich in den Endpunktkategorien Remission sowohl anhand des PASI 100, als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90 % ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab. Dieser Effekt wird durch weitere statistisch signifikante Effekte zugunsten von Guselkumab in der patientenberichteten Symptomatik ergänzt, die sich sowohl aus den Ergebnissen der NRI-Analyse, als auch auf Basis der (konservativeren) Sensitivitätsanalysen ableiten lassen. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich ebenfalls deutliche positive Effekte, die einen Vorteil von Guselkumab gegenüber Adalimumab belegen. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich derzeit für Guselkumab gegenüber Adalimumab weder ein Vor- noch ein Nachteil.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
			(78,8)	≥65: 8 (4,5)		In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Guselkumab auf die untersuchten Morbiditäts-Endpunkte sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ohne Nachteile im Nebenwirkungsprofil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.
	Gruppe	N	Gewicht zu Baseline (Quartile) (kg), n (%)	BMI zu Baseline (kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	Ethnische Gruppe, n (%)	
	Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*					
	Guselkumab	170	<75: 41 (24,1) ≥75 bis <86,5: 52 (30,6) ≥86,5 bis <100: 40 (23,5) ≥100: 37 (21,8)	Normal (<25): 39 (22,9) Übergewichtig (25 bis <30): 61 (35,9) Adipös (≥30): 70 (41,2)	Weiß: 137 (80,6) Andere: 33 (19,4)	
	Adalimumab	179	<75: 42 (23,5) ≥75 bis <86,5: 47 (26,3) ≥86,5 bis <100: 43 (24,0) ≥100: 46 (25,7) Unbekannt: 1 (0,6)	Normal (<25): 41 (22,9) Übergewichtig (25 bis <30): 65 (36,3) Adipös (≥30): 72 (40,2) Unbekannt: 1 (0,6)	Weiß: 144 (80,4) Andere: 35 (19,6)	
	<p>* Entspricht der Teilpopulation B, die sich aus allen Patientinnen und Patienten zusammensetzt, die eine systemische Vortherapie erhalten haben und aufgrund von unzureichendem Ansprechen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit abgebrochen haben.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-treat; BMI: Body Mass Index; M: männlich; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Ausprägung; N: Anzahl der Patienten; W: weiblich</p>					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																																	
	<p>Tabelle 3: Charakterisierung der Teilpopulation B in VOYAGE 1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (krankheitsspezifische Charakteristika)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>N</th> <th>Alter bei Diagnose (Jahre), n (%)</th> <th>Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre), n (%)</th> <th>PASI Wert zu Baseline (0 bis 72), n (%)</th> <th>IGA-Wert zu Baseline, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><b>Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*</b></td> </tr> <tr> <td>Guselkumab</td> <td>170</td> <td>&lt;25: 90 (52,9) ≥25: 80 (47,1)</td> <td>&lt;15: 74 (43,5) ≥15: 96 (56,5)</td> <td>&lt;20: 97 (57,1) ≥20: 73 (42,9)</td> <td>&lt;4: 136 (80,0) 4: 34 (20,0)</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab</td> <td>179</td> <td>&lt;25: 101 (56,4) ≥25: 78 (43,6)</td> <td>&lt;15: 73 (40,8) ≥15: 106 (59,2)</td> <td>&lt;20: 74 (41,3) ≥20: 105 (58,7)</td> <td>&lt;4: 122 (68,2) 4: 57 (31,8)</td> </tr> <tr> <th>Gruppe</th> <th>N</th> <th>DLQI-Wert zu Baseline, n (%)</th> <th>BSA-Wert zu Baseline, n (%)</th> <th colspan="2">Psoriasis-Arthritis, n (%)</th> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*</b></td> </tr> <tr> <td>Guselkumab</td> <td>170</td> <td>&lt;10: 45 (26,5) ≥10: 119 (70,0) Unknown: 6 (3,5)</td> <td>&lt;20%: 64 (37,6) ≥20%: 106 (62,4)</td> <td colspan="2">Ja: 37 (21,8) Nein: 133 (78,2)</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab</td> <td>179</td> <td>&lt;10: 37 (20,7) ≥10: 137 (76,5) Unknown: 5 (2,8)</td> <td>&lt;20%: 57 (31,8) ≥20%: 122 (68,2)</td> <td colspan="2">Ja: 36 (20,1) Nein: 143 (79,9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Entspricht der Teilpopulation B, die sich aus allen Patientinnen und Patienten zusammensetzt, die eine systemische Vortherapie erhalten haben und aufgrund von unzureichendem Ansprechen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit abgebrochen haben. BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Quality Life Index; IGA: Investigator Global</p>	Gruppe	N	Alter bei Diagnose (Jahre), n (%)	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre), n (%)	PASI Wert zu Baseline (0 bis 72), n (%)	IGA-Wert zu Baseline, n (%)	<b>Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*</b>						Guselkumab	170	<25: 90 (52,9) ≥25: 80 (47,1)	<15: 74 (43,5) ≥15: 96 (56,5)	<20: 97 (57,1) ≥20: 73 (42,9)	<4: 136 (80,0) 4: 34 (20,0)	Adalimumab	179	<25: 101 (56,4) ≥25: 78 (43,6)	<15: 73 (40,8) ≥15: 106 (59,2)	<20: 74 (41,3) ≥20: 105 (58,7)	<4: 122 (68,2) 4: 57 (31,8)	Gruppe	N	DLQI-Wert zu Baseline, n (%)	BSA-Wert zu Baseline, n (%)	Psoriasis-Arthritis, n (%)		<b>Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*</b>						Guselkumab	170	<10: 45 (26,5) ≥10: 119 (70,0) Unknown: 6 (3,5)	<20%: 64 (37,6) ≥20%: 106 (62,4)	Ja: 37 (21,8) Nein: 133 (78,2)		Adalimumab	179	<10: 37 (20,7) ≥10: 137 (76,5) Unknown: 5 (2,8)	<20%: 57 (31,8) ≥20%: 122 (68,2)	Ja: 36 (20,1) Nein: 143 (79,9)		
Gruppe	N	Alter bei Diagnose (Jahre), n (%)	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre), n (%)	PASI Wert zu Baseline (0 bis 72), n (%)	IGA-Wert zu Baseline, n (%)																																													
<b>Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*</b>																																																		
Guselkumab	170	<25: 90 (52,9) ≥25: 80 (47,1)	<15: 74 (43,5) ≥15: 96 (56,5)	<20: 97 (57,1) ≥20: 73 (42,9)	<4: 136 (80,0) 4: 34 (20,0)																																													
Adalimumab	179	<25: 101 (56,4) ≥25: 78 (43,6)	<15: 73 (40,8) ≥15: 106 (59,2)	<20: 74 (41,3) ≥20: 105 (58,7)	<4: 122 (68,2) 4: 57 (31,8)																																													
Gruppe	N	DLQI-Wert zu Baseline, n (%)	BSA-Wert zu Baseline, n (%)	Psoriasis-Arthritis, n (%)																																														
<b>Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*</b>																																																		
Guselkumab	170	<10: 45 (26,5) ≥10: 119 (70,0) Unknown: 6 (3,5)	<20%: 64 (37,6) ≥20%: 106 (62,4)	Ja: 37 (21,8) Nein: 133 (78,2)																																														
Adalimumab	179	<10: 37 (20,7) ≥10: 137 (76,5) Unknown: 5 (2,8)	<20%: 57 (31,8) ≥20%: 122 (68,2)	Ja: 36 (20,1) Nein: 143 (79,9)																																														

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	Assessment; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Ausprägung; N: Anzahl der Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index					
	Tabelle 4: Charakterisierung der Teilpopulation B in VOYAGE 1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (medizinische Vorgeschichte)					
	<b>Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Phototherapie, n (%)</b>	<b>Nicht-biologische systemische Therapie, n (%)</b>	<b>Biologika, n (%)</b>	<b>Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika, n (%)</b>
	<b>Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*</b>					
	Guselkumab	170	Nie erhalten: 47 (27,6) Jemals erhalten: 122 (71,8) Unknown: 1 (0,6)	Nie erhalten: 7 (4,1) Jemals erhalten: 163 (95,9)	Nie erhalten: 126 (74,1) Jemals erhalten: 44 (25,9)	Jemals erhalten: 170 (100,0)
	Adalimumab	179	Nie erhalten: 60 (33,5) Jemals erhalten: 119 (66,5)	Nie erhalten: 6 (3,4) Jemals erhalten: 173 (96,6)	Nie erhalten: 134 (74,9) Jemals erhalten: 45 (25,1)	Jemals erhalten: 179 (100,0)
	<b>Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Anti-TNF<math>\alpha</math> Wirkstoff, n (%)</b>	<b>IL-12/23 Inhibitoren, n (%)</b>	<b>IL-17 Inhibitoren, n (%)</b>	<b>DLQI&gt;10 vs. DLQI<math>\leq</math>10</b>



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6">Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Guselkumab</td> <td>170</td> <td>Nie erhalten: 152 (89,4) Jemals erhalten: 18 (10,6)</td> <td>Nie erhalten: 146 (85,9) Jemals erhalten: 24 (14,1)</td> <td>Nie erhalten: 160 (94,1) Jemals erhalten: 10 (5,9)</td> <td>DLQI&gt;10: 56 (32,9) DLQI≤10: 114 (67,1)</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab</td> <td>179</td> <td>Nie erhalten: 156 (87,2) Jemals erhalten: 23 (12,8)</td> <td>Nie erhalten: 156 (87,2) Jemals erhalten: 23 (12,8)</td> <td>Nie erhalten: 165 (92,2) Jemals erhalten: 14 (7,8)</td> <td>DLQI&gt;10: 52 (29,1) DLQI≤10: 127 (70,9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Entspricht der Teilpopulation B, die sich aus allen Patientinnen und Patienten zusammensetzt, die eine systemische Vortherapie erhalten haben und aufgrund von unzureichendem Ansprechen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit abgebrochen haben.</p> <p>BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Quality Life Index; IGA: Investigator Global Assessment; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Ausprägung; N: Anzahl der Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index</p> <p>Tabelle 5: Charakterisierung der Teilpopulation B in VOYAGE 2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (demografische Charakterisierung)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>N</th> <th>Geschlecht W/M, n (%)</th> <th>Geografische Lage, n (%)</th> <th>Alter zu Baseline (Jahre), n (%)</th> <th>Gewicht zu Baseline (kg), n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th colspan="6">Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*</th> </tr> <tr> <td>Guselkumab</td> <td>294</td> <td>W: 84 (28,6) M: 210 (71,4)</td> <td>Nordamerika: 42 (14,3)</td> <td>&lt;45: 151 (51,4) ≥45 bis &lt;65:</td> <td>≤90: 170 (57,8) &gt;90: 124 (42,2)</td> </tr> </tbody> </table>	Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*						Guselkumab	170	Nie erhalten: 152 (89,4) Jemals erhalten: 18 (10,6)	Nie erhalten: 146 (85,9) Jemals erhalten: 24 (14,1)	Nie erhalten: 160 (94,1) Jemals erhalten: 10 (5,9)	DLQI>10: 56 (32,9) DLQI≤10: 114 (67,1)	Adalimumab	179	Nie erhalten: 156 (87,2) Jemals erhalten: 23 (12,8)	Nie erhalten: 156 (87,2) Jemals erhalten: 23 (12,8)	Nie erhalten: 165 (92,2) Jemals erhalten: 14 (7,8)	DLQI>10: 52 (29,1) DLQI≤10: 127 (70,9)	Gruppe	N	Geschlecht W/M, n (%)	Geografische Lage, n (%)	Alter zu Baseline (Jahre), n (%)	Gewicht zu Baseline (kg), n (%)	Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*						Guselkumab	294	W: 84 (28,6) M: 210 (71,4)	Nordamerika: 42 (14,3)	<45: 151 (51,4) ≥45 bis <65:	≤90: 170 (57,8) >90: 124 (42,2)	
Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*																																						
Guselkumab	170	Nie erhalten: 152 (89,4) Jemals erhalten: 18 (10,6)	Nie erhalten: 146 (85,9) Jemals erhalten: 24 (14,1)	Nie erhalten: 160 (94,1) Jemals erhalten: 10 (5,9)	DLQI>10: 56 (32,9) DLQI≤10: 114 (67,1)																																	
Adalimumab	179	Nie erhalten: 156 (87,2) Jemals erhalten: 23 (12,8)	Nie erhalten: 156 (87,2) Jemals erhalten: 23 (12,8)	Nie erhalten: 165 (92,2) Jemals erhalten: 14 (7,8)	DLQI>10: 52 (29,1) DLQI≤10: 127 (70,9)																																	
Gruppe	N	Geschlecht W/M, n (%)	Geografische Lage, n (%)	Alter zu Baseline (Jahre), n (%)	Gewicht zu Baseline (kg), n (%)																																	
Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*																																						
Guselkumab	294	W: 84 (28,6) M: 210 (71,4)	Nordamerika: 42 (14,3)	<45: 151 (51,4) ≥45 bis <65:	≤90: 170 (57,8) >90: 124 (42,2)																																	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
			Nicht Nordamerika: 252 (85,7)	133 (45,2) ≥65: 10 (3,4)		
	Adalimumab	138	W: 41 (29,7) M: 97 (70,3)	Nordamerika: 22 (15,9) Nicht Nordamerika: 116 (84,1)	<45: 80 (58,0) ≥45 bis <65: 56 (40,6) ≥65: 2 (1,4)	≤90: 85 (61,6) >90: 53 (38,4)
	<b>Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Gewicht zu Baseline (Quartile) (kg), n (%)</b>	<b>BMI zu Baseline (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>	<b>Ethnische Herkunft, n (%)</b>	
	<b>Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*</b>					
	Guselkumab	294	<74,1: 68 (23,1) ≥74,1 bis <86,1: 73 (24,8) ≥86,1 bis <100: 86 (29,3) ≥100: 67 (22,8)	Normal (<25): 69 (23,5) Übergewichtig (25 bis <30): 112 (38,1) Adipös (≥30): 113 (38,4)	Weiß: 245 (83,3) Andere: 49 (16,7)	
	Adalimumab	138	<74,1: 36 (26,1) ≥74,1 bis <86,1: 38 (27,5) ≥86,1 bis <100: 31 (22,5) ≥100: 33 (23,9)	Normal (<25): 32 (23,2) Übergewichtig (25 bis <30): 48 (34,8) Adipös (≥30): 58 (42,0)	Weiß: 115 (83,3) Andere: 23 (16,7)	
	<p>* Entspricht der Teilpopulation B, die sich aus allen Patientinnen und Patienten zusammensetzt, die eine systemische Vortherapie erhalten haben und aufgrund von unzureichendem Ansprechen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit abgebrochen haben.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-treat; BMI: Body Mass Index; M: männlich; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Ausprägung; N: Anzahl der Patienten; W: weiblich</p>					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																																	
	<p>Tabelle 6: Charakterisierung der Teilpopulation B in VOYAGE 2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (krankheitsspezifische Charakterisierungen)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>N</th> <th>Alter bei Diagnose (Jahre), n (%)</th> <th>Dauer der Psoriasis (Jahre), n (%)</th> <th>PASI Wert zu Baseline (0 bis 72), n (%)</th> <th>IGA-Wert zu Baseline, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><b>Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*</b></td> </tr> <tr> <td>Guselkumab</td> <td>294</td> <td>&lt;25: 156 (53,1) ≥25: 138 (46,9)</td> <td>&lt;15: 113 (38,4) ≥15: 181 (61,6)</td> <td>&lt;20: 145 (49,3) ≥20: 149 (50,7)</td> <td>&lt;4: 229 (77,9) 4: 65 (22,1)</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab</td> <td>138</td> <td>&lt;25: 78 (56,5) ≥25: 60 (43,5)</td> <td>&lt;15: 67 (48,6) ≥15: 71 (51,4)</td> <td>&lt;20: 73 (52,9) ≥20: 65 (47,1)</td> <td>&lt;4: 111 (80,4) 4: 27 (19,6)</td> </tr> <tr> <th>Gruppe</th> <th>N</th> <th>DLQI-Wert zu Baseline, n (%)</th> <th>BSA-Wert zu Baseline, n (%)</th> <th colspan="2">Psoriasis-Arthritis, n (%)</th> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*</b></td> </tr> <tr> <td>Guselkumab</td> <td>294</td> <td>&lt;10: 62 (21,1) ≥10: 232 (78,9)</td> <td>&lt;20%: 96 (32,7) ≥20%: 198 (67,3)</td> <td colspan="2">Ja: 62 (21,1) Nein: 232 (78,9)</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab</td> <td>138</td> <td>&lt;10: 32 (23,2) ≥10: 106 (76,8)</td> <td>&lt;20%: 42 (30,4) ≥20%: 96 (69,6)</td> <td colspan="2">Ja: 29 (21,0) Nein: 109 (79,0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Entspricht der Teilpopulation B, die sich aus allen Patientinnen und Patienten zusammensetzt, die eine systemische Vortherapie erhalten haben und aufgrund von unzureichendem Ansprechen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit abgebrochen haben.</p> <p>BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Quality Life Index; IGA: Investigator Global Assessment; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Ausprägung; N: Anzahl der Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index</p>	Gruppe	N	Alter bei Diagnose (Jahre), n (%)	Dauer der Psoriasis (Jahre), n (%)	PASI Wert zu Baseline (0 bis 72), n (%)	IGA-Wert zu Baseline, n (%)	<b>Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*</b>						Guselkumab	294	<25: 156 (53,1) ≥25: 138 (46,9)	<15: 113 (38,4) ≥15: 181 (61,6)	<20: 145 (49,3) ≥20: 149 (50,7)	<4: 229 (77,9) 4: 65 (22,1)	Adalimumab	138	<25: 78 (56,5) ≥25: 60 (43,5)	<15: 67 (48,6) ≥15: 71 (51,4)	<20: 73 (52,9) ≥20: 65 (47,1)	<4: 111 (80,4) 4: 27 (19,6)	Gruppe	N	DLQI-Wert zu Baseline, n (%)	BSA-Wert zu Baseline, n (%)	Psoriasis-Arthritis, n (%)		<b>Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*</b>						Guselkumab	294	<10: 62 (21,1) ≥10: 232 (78,9)	<20%: 96 (32,7) ≥20%: 198 (67,3)	Ja: 62 (21,1) Nein: 232 (78,9)		Adalimumab	138	<10: 32 (23,2) ≥10: 106 (76,8)	<20%: 42 (30,4) ≥20%: 96 (69,6)	Ja: 29 (21,0) Nein: 109 (79,0)		
Gruppe	N	Alter bei Diagnose (Jahre), n (%)	Dauer der Psoriasis (Jahre), n (%)	PASI Wert zu Baseline (0 bis 72), n (%)	IGA-Wert zu Baseline, n (%)																																													
<b>Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*</b>																																																		
Guselkumab	294	<25: 156 (53,1) ≥25: 138 (46,9)	<15: 113 (38,4) ≥15: 181 (61,6)	<20: 145 (49,3) ≥20: 149 (50,7)	<4: 229 (77,9) 4: 65 (22,1)																																													
Adalimumab	138	<25: 78 (56,5) ≥25: 60 (43,5)	<15: 67 (48,6) ≥15: 71 (51,4)	<20: 73 (52,9) ≥20: 65 (47,1)	<4: 111 (80,4) 4: 27 (19,6)																																													
Gruppe	N	DLQI-Wert zu Baseline, n (%)	BSA-Wert zu Baseline, n (%)	Psoriasis-Arthritis, n (%)																																														
<b>Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*</b>																																																		
Guselkumab	294	<10: 62 (21,1) ≥10: 232 (78,9)	<20%: 96 (32,7) ≥20%: 198 (67,3)	Ja: 62 (21,1) Nein: 232 (78,9)																																														
Adalimumab	138	<10: 32 (23,2) ≥10: 106 (76,8)	<20%: 42 (30,4) ≥20%: 96 (69,6)	Ja: 29 (21,0) Nein: 109 (79,0)																																														

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 7: Charakterisierung der Teilpopulation B in VOYAGE 2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (medizinische Vorgeschichte)						
<b>Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Phototherapie, n (%)</b>	<b>Nicht-biologische systemische Therapie, n (%)</b>	<b>Biologika, n (%)</b>	<b>Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika, n (%)</b>	
<b>Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*</b>						
Guselkumab	294	Nie erhalten: 81 (27,6) Jemals erhalten: 213 (72,4)	Nie erhalten: 10 (3,4) Jemals erhalten: 284 (96,6)	Nie erhalten: 229 (77,9) Jemals erhalten: 65 (22,1)	Jemals erhalten: 294 (100,0)	
Adalimumab	138	Nie erhalten: 42 (30,4) Jemals erhalten: 96 (69,6)	Nie erhalten: 7 (5,1) Jemals erhalten: 131 (94,9)	Nie erhalten: 112 (81,2) Jemals erhalten: 26 (18,8)	Jemals erhalten: 138 (100,0)	
<b>Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Anti-TNF-<math>\alpha</math>, n (%)</b>	<b>IL-12/23 Inhibitor, n (%)</b>	<b>IL-17 Inhibitor, n (%)</b>	<b>DLQI&gt;10 vs DLQI<math>\leq</math>10</b>	
<b>Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B*</b>						
Guselkumab	294	Nie erhalten: 263 (89,5) Jemals erhalten: 31 (10,5)	Nie erhalten: 261 (88,8) Jemals erhalten: 33 (11,2)	Nie erhalten: 272 (92,5) Jemals erhalten:	DLQI>10: 68 (23,1) DLQI $\leq$ 10: 226 (76,9)	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>																													
				22 (7,5)																										
	Adalimumab	138	Nie erhalten: 125 (90,6) Jemals erhalten: 13 (9,4)	Nie erhalten: 128 (92,8) Jemals erhalten: 10 (7,2)	Nie erhalten: 128 (92,8) Jemals erhalten: 10 (7,2%)	DLQI>10: 36 (26,1) DLQI≤10: 102 (73,9)																								
	<p>* Entspricht der Teilpopulation B, die sich aus allen Patientinnen und Patienten zusammensetzt, die eine systemische Vortherapie erhalten haben und aufgrund von unzureichendem Ansprechen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit abgebrochen haben.</p> <p>BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Quality Life Index; IGA: Investigator Global Assessment; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Ausprägung; N: Anzahl der Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index</p>																													
	<p>Tabelle 8: Übersicht der Gründe für die Therapieabbrüche zu Woche 24 in der Teilpopulation B in der VOYAGE 1 Studie</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="4" style="text-align: left;"><b>VOYAGE 1 - Teilpopulation B</b></th> </tr> <tr> <th style="width: 30%;">Gründe für die Therapieabbrüche zu Woche 24</th> <th style="width: 15%;">Guselkumab</th> <th style="width: 15%;">Adalimumab</th> <th style="width: 10%;">Gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Unerwünschte Ereignisse – andere</b></td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td><b>Non-Compliance mit der Studienmedikation</b></td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <td><b>Protokollverletzung</b></td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td><b>Widerruf der Zustimmung</b></td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> </tbody> </table>					<b>VOYAGE 1 - Teilpopulation B</b>				Gründe für die Therapieabbrüche zu Woche 24	Guselkumab	Adalimumab	Gesamt	<b>Unerwünschte Ereignisse – andere</b>	0	1	1	<b>Non-Compliance mit der Studienmedikation</b>	2	0	2	<b>Protokollverletzung</b>	0	1	1	<b>Widerruf der Zustimmung</b>	0	3	3	
<b>VOYAGE 1 - Teilpopulation B</b>																														
Gründe für die Therapieabbrüche zu Woche 24	Guselkumab	Adalimumab	Gesamt																											
<b>Unerwünschte Ereignisse – andere</b>	0	1	1																											
<b>Non-Compliance mit der Studienmedikation</b>	2	0	2																											
<b>Protokollverletzung</b>	0	1	1																											
<b>Widerruf der Zustimmung</b>	0	3	3																											

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
	<table border="1" data-bbox="277 528 1111 657"> <tr> <td><b>Therapie zu Woche 24 abgeschlossen und fortgesetzt</b></td> <td>168</td> <td>174</td> <td>342</td> </tr> <tr> <td><b>Gesamt</b></td> <td>170</td> <td>179</td> <td>349</td> </tr> </table> <p data-bbox="277 724 1249 783">Tabelle 9: Übersicht der Gründe für die Therapieabbrüche zu Woche 24 in der Teilpopulation B in der VOYAGE 2 Studie</p> <table border="1" data-bbox="277 788 1111 1291"> <thead> <tr> <th colspan="4"><b>VOYAGE 2 - Teilpopulation B</b></th> </tr> <tr> <th>Gründe für die Therapieabbrüche zu Woche 24</th> <th>Guselkumab</th> <th>Adalimumab</th> <th>Gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Unerwünschte Ereignisse – andere</b></td> <td>2</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td><b>Mangelnde Wirksamkeit</b></td> <td>0</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td><b>Lost-to-follow-up</b></td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td><b>Protokollverletzung</b></td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td><b>Widerruf der Zustimmung</b></td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td><b>Therapie zu Woche 24 abgeschlossen und fortgesetzt</b></td> <td>291</td> <td>133</td> <td>424</td> </tr> <tr> <td><b>Gesamt</b></td> <td>294</td> <td>138</td> <td>432</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="277 1358 1249 1383">Tabelle 10: Expositions- und Beobachtungsdauer (Monate) in der Teilpopulation B</p>	<b>Therapie zu Woche 24 abgeschlossen und fortgesetzt</b>	168	174	342	<b>Gesamt</b>	170	179	349	<b>VOYAGE 2 - Teilpopulation B</b>				Gründe für die Therapieabbrüche zu Woche 24	Guselkumab	Adalimumab	Gesamt	<b>Unerwünschte Ereignisse – andere</b>	2	0	2	<b>Mangelnde Wirksamkeit</b>	0	2	2	<b>Lost-to-follow-up</b>	0	1	1	<b>Protokollverletzung</b>	0	1	1	<b>Widerruf der Zustimmung</b>	1	1	2	<b>Therapie zu Woche 24 abgeschlossen und fortgesetzt</b>	291	133	424	<b>Gesamt</b>	294	138	432	
<b>Therapie zu Woche 24 abgeschlossen und fortgesetzt</b>	168	174	342																																											
<b>Gesamt</b>	170	179	349																																											
<b>VOYAGE 2 - Teilpopulation B</b>																																														
Gründe für die Therapieabbrüche zu Woche 24	Guselkumab	Adalimumab	Gesamt																																											
<b>Unerwünschte Ereignisse – andere</b>	2	0	2																																											
<b>Mangelnde Wirksamkeit</b>	0	2	2																																											
<b>Lost-to-follow-up</b>	0	1	1																																											
<b>Protokollverletzung</b>	0	1	1																																											
<b>Widerruf der Zustimmung</b>	1	1	2																																											
<b>Therapie zu Woche 24 abgeschlossen und fortgesetzt</b>	291	133	424																																											
<b>Gesamt</b>	294	138	432																																											

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																
	<p>in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 48</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="8">Expositions-dauer – VOYAGE 1 – Teilpopulation B</th> </tr> <tr> <th>Behandlung</th> <th>N</th> <th>Mittelwert</th> <th>Median</th> <th>Min</th> <th>Max</th> <th>Q1</th> <th>Q3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Guselkumab</td> <td>170</td> <td>10.8523</td> <td>11.0719</td> <td>3.351</td> <td>11.56</td> <td>11.039</td> <td>11.105</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab</td> <td>179</td> <td>10.3851</td> <td>11.0719</td> <td>0.033</td> <td>11.43</td> <td>11.006</td> <td>11.105</td> </tr> </tbody> </table> <p>Beobachtungsdauer – VOYAGE 1 – Teilpopulation B</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Behandlung</th> <th>N</th> <th>Mittelwert</th> <th>Median</th> <th>Min</th> <th>Max</th> <th>Q1</th> <th>Q3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Guselkumab</td> <td>170</td> <td>10.9198</td> <td>11.0719</td> <td>3.351</td> <td>11.56</td> <td>11.039</td> <td>11.105</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab</td> <td>179</td> <td>10.4937</td> <td>11.0719</td> <td>0.033</td> <td>11.43</td> <td>11.006</td> <td>11.105</td> </tr> </tbody> </table> <p>Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil</p> <p>Tabelle 11: Expositions- und Beobachtungsdauer (Monate) in der Teilpopulation B in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 48</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="8">Expositions-dauer – VOYAGE 2 – Teilpopulation B</th> </tr> <tr> <th>Behandlung</th> <th>N</th> <th>Mittelwert</th> <th>Median</th> <th>Min</th> <th>Max</th> <th>Q1</th> <th>Q3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Guselkumab</td> <td>294</td> <td>10.9429</td> <td>11.0719</td> <td>0.723</td> <td>12.39</td> <td>11.039</td> <td>11.203</td> </tr> </tbody> </table>	Expositions-dauer – VOYAGE 1 – Teilpopulation B								Behandlung	N	Mittelwert	Median	Min	Max	Q1	Q3	Guselkumab	170	10.8523	11.0719	3.351	11.56	11.039	11.105	Adalimumab	179	10.3851	11.0719	0.033	11.43	11.006	11.105	Behandlung	N	Mittelwert	Median	Min	Max	Q1	Q3	Guselkumab	170	10.9198	11.0719	3.351	11.56	11.039	11.105	Adalimumab	179	10.4937	11.0719	0.033	11.43	11.006	11.105	Expositions-dauer – VOYAGE 2 – Teilpopulation B								Behandlung	N	Mittelwert	Median	Min	Max	Q1	Q3	Guselkumab	294	10.9429	11.0719	0.723	12.39	11.039	11.203	
Expositions-dauer – VOYAGE 1 – Teilpopulation B																																																																																		
Behandlung	N	Mittelwert	Median	Min	Max	Q1	Q3																																																																											
Guselkumab	170	10.8523	11.0719	3.351	11.56	11.039	11.105																																																																											
Adalimumab	179	10.3851	11.0719	0.033	11.43	11.006	11.105																																																																											
Behandlung	N	Mittelwert	Median	Min	Max	Q1	Q3																																																																											
Guselkumab	170	10.9198	11.0719	3.351	11.56	11.039	11.105																																																																											
Adalimumab	179	10.4937	11.0719	0.033	11.43	11.006	11.105																																																																											
Expositions-dauer – VOYAGE 2 – Teilpopulation B																																																																																		
Behandlung	N	Mittelwert	Median	Min	Max	Q1	Q3																																																																											
Guselkumab	294	10.9429	11.0719	0.723	12.39	11.039	11.203																																																																											

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>								
	Adalimu mab	138	10.5679	11.0719	0.263	11.7	11.039	11.138	
	Beobachtungsdauer – VOYAGE 2 – Teilpopulation B								
	<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Q1</b>	<b>Q3</b>	
	Guselku mab	294	10.9855	11.0719	1.741	12.39	11.039	11.203	
	Adalimu mab	138	10.6357	11.0719	0.427	11.7	11.039	11.138	
	Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil								
	<p>Auf Grundlage der neu zugeschnittenen Teilpopulation B wurden Analysen der patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt. Diese wurden analog zu der im Dossier beschriebenen Methodik durchgeführt.</p> <p>Tabelle 12: Anteil der fehlenden Werte der herangezogenen Endpunkte in der ITT-Population in der VOYAGE 1 Studie</p>								
	<b>Teilpopulation B</b>								
	<b>Endpunkt</b>	<b>Behandlung</b>	<b>N (%) der fehlenden Werte</b>						
			<b>Baseline</b>	<b>Woche 24</b>	<b>Woche 48</b>				
	DLQI	Guselkumab	7 (2,1%)	16 (4,9%)	27 (8,2%)				
	Gesamtscore	Adalimumab	6 (1,8%)	17 (5,1%)	55 (16,5%)				
	hf-PGA	Guselkumab	1 (0,3%)	4 (1,2%)	9 (2,7%)				
		Adalimumab	1 (0,3%)	5 (1,5%)	15 (4,5%)				
	NAPSI Score	Guselkumab	0 (0,0%)	8 (2,4%)	16 (4,9%)				



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Adalimumab	2 (0,6%)	14 (4,2%)	32 (9,6%)
PASI	Gesamtscore	Guselkumab	0 (0,0%)	15 (4,6%)	26 (7,9%)
		Adalimumab	0 (0,0%)	17 (5,1%)	54 (16,2%)
PSSD-Sign-	Score	Guselkumab	79 (24,0%)	74 (22,5%)	93 (28,3%)
		Adalimumab	60 (18,0%)	88 (26,3%)	111 (33,2%)
PSSD-	Symptom-	Guselkumab	79 (24,0%)	74 (22,5%)	93 (28,3%)
	Score	Adalimumab	60 (18,0%)	88 (26,3%)	111 (33,2%)
ss-IGA		Guselkumab	1 (0,3%)	14 (4,3%)	24 (7,3%)
		Adalimumab	1 (0,3%)	17 (5,1%)	54 (16,2%)
DLQI: Dermatology Life Quality Index; hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; ITT: Intention-to-treat; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; ss-IGA: Scalp Specific Investigator's Global Assessment					
Tabelle 13: Anteil der fehlenden Werte der herangezogenen Endpunkte in der ITT-Population in der VOYAGE 2 Studie					
<b>Teilpopulation B</b>					
<b>Endpunkt</b>		<b>Behandlung</b>	<b>N (%) der fehlenden Werte</b>		
			<b>Baseline</b>	<b>Woche 24</b>	
DLQI	Gesamtscore	Guselkumab	1 (0,2%)	27 (5,4%)	
		Adalimumab	1 (0,4%)	18 (7,3%)	
hf-PGA		Guselkumab	2 (0,4%)	8 (1,6%)	
		Adalimumab	2 (0,8%)	8 (3,2%)	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
	<table border="1" data-bbox="280 526 1052 885"> <tr> <td rowspan="2">NAPSI Score</td> <td>Guselkumab</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>16 (3,2%)</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab</td> <td>2 (0,8%)</td> <td>12 (4,8%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">PASI Gesamtscore</td> <td>Guselkumab</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>27 (5,4%)</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>14 (5,6%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">PSSD-Sign-Score</td> <td>Guselkumab</td> <td>83 (16,7%)</td> <td>97 (19,6%)</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab</td> <td>46 (18,5%)</td> <td>60 (24,2%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">PSSD-Symptom-Score</td> <td>Guselkumab</td> <td>83 (16,7%)</td> <td>97 (19,6%)</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab</td> <td>46 (18,5%)</td> <td>60 (24,2%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ss-IGA</td> <td>Guselkumab</td> <td>1 (0,2%)</td> <td>25 (5,0%)</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab</td> <td>3 (1,2%)</td> <td>15 (6,0%)</td> </tr> </table> <p data-bbox="280 885 1052 1077">DLQI: Dermatology Life Quality Index; hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; ITT: Intention-to-treat; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; ss-IGA: Scalp Specific Investigator's Global Assessment</p> <p data-bbox="280 1141 1254 1372">Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zu Woche 24 und die Einzelergebnisse der VOYAGE 1 zu Woche 48. Einzig in der Time-to-event Analyse des Endpunktes Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI 0) ergeben sich Unterschiede zu den im Dossier dargestellten Ergebnissen. In der VOYAGE 1 Studie kann im neuen Zuschnitt zu Woche 48 ein signifikanter Nachteil für den Guselkumab-Arm beobachtet werden.</p>	NAPSI Score	Guselkumab	0 (0,0%)	16 (3,2%)	Adalimumab	2 (0,8%)	12 (4,8%)	PASI Gesamtscore	Guselkumab	0 (0,0%)	27 (5,4%)	Adalimumab	0 (0,0%)	14 (5,6%)	PSSD-Sign-Score	Guselkumab	83 (16,7%)	97 (19,6%)	Adalimumab	46 (18,5%)	60 (24,2%)	PSSD-Symptom-Score	Guselkumab	83 (16,7%)	97 (19,6%)	Adalimumab	46 (18,5%)	60 (24,2%)	ss-IGA	Guselkumab	1 (0,2%)	25 (5,0%)	Adalimumab	3 (1,2%)	15 (6,0%)	
NAPSI Score	Guselkumab		0 (0,0%)	16 (3,2%)																																	
	Adalimumab	2 (0,8%)	12 (4,8%)																																		
PASI Gesamtscore	Guselkumab	0 (0,0%)	27 (5,4%)																																		
	Adalimumab	0 (0,0%)	14 (5,6%)																																		
PSSD-Sign-Score	Guselkumab	83 (16,7%)	97 (19,6%)																																		
	Adalimumab	46 (18,5%)	60 (24,2%)																																		
PSSD-Symptom-Score	Guselkumab	83 (16,7%)	97 (19,6%)																																		
	Adalimumab	46 (18,5%)	60 (24,2%)																																		
ss-IGA	Guselkumab	1 (0,2%)	25 (5,0%)																																		
	Adalimumab	3 (1,2%)	15 (6,0%)																																		

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Allerdings sind diese signifikanten Unterschiede weder für die Analyse der Anteile zu Woche 24 und 48 noch in der Metaanalyse der Time-to-event Ergebnisse für Woche 24 evident.</p> <p>Insgesamt belegen die Ergebnisse die Überlegenheit von Guselkumab mit statistisch signifikanten, konsistenten Effekten in der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Nebenwirkungen und sind konsistent zu den im Dossier beschriebenen Analysen. Sie untermauern damit die Robustheit der Daten auch in dem <b>neuen Zuschnitt der Teilpopulation B</b> mit dem die vom IQWiG beschriebenen Unsicherheiten bzgl. der Zusammensetzung adressiert sind.</p> <p>Die Analysen der UEs auf Ebene der SOC belegen zudem gegenüber den Daten im Dossier zusätzliche Vorteile von Guselkumab gegenüber Adalimumab bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Der geringere Schaden in der Systemorganklasse „psychiatrische Erkrankungen“ wird in der Meta-Analyse sowohl in den Time-to-event-Analysen als auch dem Anteil der Patienten mit UE beobachtet.</p> <p>Die detaillierte Darstellung der Ergebnisse für die Einzelstudien inklusive der Subgruppenanalysen des neuen Zuschnittes für Teilpopulation B sind im Anhang dieser Stellungnahme zu finden (Janssen, 2018e, Janssen, 2018f, Janssen, 2018c). Subgruppenanalysen wurden für die vom IQWiG als relevant betrachteten Subgruppen durchgeführt, wobei zusätzlich auch die präspezifizierte Subgruppe nach DLQI zu Baseline (&lt;10 vs. ≥10) berücksichtigt wurde. Bei der Durchführung der Subgruppenanalysen wurde nun eine Metaanalyse auf Ebene der Subgruppenkategorien</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>durchgeführt. Heterogenität wurde anhand des Cochran-Q-Tests und des <math>I^2</math> Maßes bewertet. Forest Plots mit den Ergebnissen aller durchgeführten Subgruppen-Metaanalysen inklusive der berechneten Interaktions-p-Werte finden sich im Anhang (Janssen, 2018d). Die Subgruppen-Metaanalysen wurden mit der Software R in der Version 3.3.3 und dem Zusatzpaket <i>meta</i> Version 4.8-1 durchgeführt. Eine tabellarische Auflistung der Interaktions-p-Werte findet sich am Ende dieser Stellungnahme.</p> <p>Die Subgruppenanalysen zeigen sowohl in den einzelnen Studien als auch auf Ebene der Meta-Analyse keine endpunktübergreifende signifikante Interaktion. Insbesondere werden für die Subgruppe nach DLQI zu Baseline (&lt;10 vs. ≥10) <b>keine Interaktionen</b> beobachtet.</p> <p>Tabelle 14: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen für die VOY-AGE 1 und 2 Studie in der neu zugeschnittenen Teilpopulation B</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Kategorie Endpunkte Zeitpunkt</th> <th style="text-align: center;">Studie</th> <th style="text-align: center;">Effektschätzer (Guselkumab vs. Adalimumab) [95%-KI]; p-Wert</th> <th style="text-align: center;">Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens nach IQWiG-Methodik</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Morbidität</b></td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</b></td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie Endpunkte Zeitpunkt	Studie	Effektschätzer (Guselkumab vs. Adalimumab) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens nach IQWiG-Methodik	<b>Morbidität</b>				<b>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</b>				
Kategorie Endpunkte Zeitpunkt	Studie	Effektschätzer (Guselkumab vs. Adalimumab) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens nach IQWiG-Methodik											
<b>Morbidität</b>														
<b>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</b>														

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<b>Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response zu Woche 24/48</b>			
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	RR: 1,70 [1,37; 2,11]; p<0,01	Beleg / erheblich <sup>a</sup>
Woche 48	VOYAGE 1	RR: 1,90 [1,45; 2,49]; p<0,0001	Hinweis / erheblich <sup>a</sup>
<b>Zeit bis zum Erreichen der PASI 100-Response</b>			
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	HR: 1,89 [1,48; 2,42]; p<0,01	Beleg / erheblich <sup>a</sup>
Woche 48	VOYAGE 1	HR: 1,93 [1,45; 2,57]; p<0,0001	Hinweis / erheblich <sup>a</sup>
<b>Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD)</b>			
PSSD-Symptom-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 24/48			
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	RR: 1,73 [1,31; 2,31]; p<0,01	Beleg / beträchtlich <sup>a</sup>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				
	Woche 48	VOYAGE 1	RR: 1,55 [1,07; 2,24]; p=0,0161	Hinweis / gering <sup>a</sup>	
	PSSD-Symptom-Score – Zeit bis zum Erreichen eines PSSD-Symptom-Scores von 0				
	Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta- Analyse <sup>c</sup> )	HR: 1,95 [1,40; 2,70]; p<0,01	Beleg / erheblich <sup>a</sup>	
	Woche 48	VOYAGE 1	HR: 1,63 [1,06; 2,49]; p=0,0245	Hinweis / gering <sup>a</sup>	
	PSSD-Sign-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von 0 zu Woche 24/48				
	Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta- Analyse <sup>c</sup> )	RR: 2,31 [1,61; 3,31]; p<0,01	Beleg / erheblich <sup>a</sup>	
	Woche 48	VOYAGE 1	RR: 1,70 [1,12; 2,57]; p=0,0094	Hinweis / beträchtlich <sup>a</sup>	
	PSSD-Sign-Score – Zeit bis zum Erreichen eines PSSD-Sign-Scores von 0				
	Woche 24	VOYAGE 1	HR: 2,53	Beleg / erheblich <sup>a</sup>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	[1,70; 3,77]; p<0,01		
	Woche 48	VOYAGE 1	HR: 1,97 [1,24; 3,13]; p=0,0044	Hinweis / beträchtlich <sup>a</sup>	
<b>Scalp Specific Investigator's Global Assessment (ss-IGA)</b>					
Anteil der Patienten mit einem ss-IGA-Score von 0 zu Woche 24/48					
	Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	RR: 1,16 [1,05; 1,27]; p<0,01	Beleg / gering <sup>a</sup>	
	Woche 48	VOYAGE 1	RR: 1,30 [1,11; 1,51]; p=0,0007	Hinweis / beträchtlich <sup>a</sup>	
Zeit bis zum Erreichen eines ss-IGA-Scores von 0					
	Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	HR: 1,30 [1,05; 1,60]; p=0,02	Beleg / gering <sup>a</sup>	
	Woche 48	VOYAGE 1	HR: 1,29 [0,98; 1,69]; p=0,0662	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>a</sup>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			
	<b>Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet (hf-PGA)</b>			
	Anteil der Patienten mit einem hf-PGA-Score von 0 zu Woche 24/48			
	Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	RR: 1,47 [1,08; 1,99]; p=0,01	Beleg / gering <sup>a</sup>
	Woche 48	VOYAGE 1	RR: 1,38 [0,94; 2,04]; p=0,1021	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>a</sup>
	Zeit bis zum Erreichen eines hf-PGA-Scores von 0			
	Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	HR: 1,86 [1,11; 3,13]; p=0,02	Beleg / beträchtlich <sup>a</sup>
	Woche 48	VOYAGE 1	HR: 1,71 [0,93; 3,12]; p=0,0821	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>a</sup>
	<b>Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI)</b>			
	Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24/48			
	Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	RR: 0,95 [0,72; 1,27]; p=0,73	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>a</sup>



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Woche 48	VOYAGE 1	RR: 0,84 [0,63; 1,13]; p=0,2563	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>a</sup>	
Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI-Scores von 0					
	Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	HR: 0,86 [0,60; 1,21]; p=0,38	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>a</sup>	
	Woche 48	VOYAGE 1	HR: 0,59 [0,38; 0,92]; p=0,0187	Hinweis / geringerer <sup>a</sup>	
<b>gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</b>					
Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24/48					
	Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	RR: 1,47 [1,25; 1,72]; p<0,01	Beleg / beträchtlich <sup>a</sup>	
	Woche 48	VOYAGE 1	RR: 1,36 [1,11; 1,66]; p=0,0022	Hinweis / beträchtlich <sup>a</sup>	
Zeit bis zum Erreichen eines DLQI-Scores von 0 oder 1					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			
	Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	HR: 1,44 [1,16; 1,78]; p<0,01	Beleg / beträchtlich <sup>a</sup>
	Woche 48	VOYAGE 1	HR: 1,57 [1,18; 2,07]; p=0,0017	Hinweis / beträchtlich <sup>a</sup>
	<b>Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (SF-36)</b>			
	Mittlere Veränderung im SF-36 PCS zur Baseline zu Woche 24			
	Woche 24	VOYAGE 2	MD: 1,8 [0,5; 3,1]; p=0,006 SMD: 0,1 [0,1; 0,5]	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
	Mittlere Veränderung im SF-36 MCS zur Baseline zu Woche 24			
	Woche 24	VOYAGE 2	MD: 2,1 [0,5; 3,7]; p=0,010 SMD: 0,25 [0,0; 0,5]	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
	<b>Sicherheit</b>			
	<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>			

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Zeit bis zum Erreichen von SUE zu Woche 28/48			
Woche 28	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	HR: 0,91 [0,43; 1,93]; p=0,80	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>
Woche 48	VOYAGE 1	HR: 0,89 [0,32; 2,46]; p=0,8229	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>
Anteil der Patienten mit SUE zu Woche 28/48			
Woche 28	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	RR: 0,91 [0,43; 1,91]; p=0,81	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>
Woche 48	VOYAGE 1	RR: 0,92 [0,34; 2,47]; p=1,0000	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>
Zeit bis zum Erreichen von UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28/48			
Woche 28	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	n.a.*	n.a.*
Woche 48	VOYAGE 1	HR: 0,14 [0,02; 1,17];	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="273 523 465 571"></td> <td data-bbox="465 523 676 571"></td> <td data-bbox="676 523 929 571">p=0,0695</td> <td data-bbox="929 523 1252 571"></td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="273 571 1252 619">Anteil der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28/48</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 619 465 740">Woche 28</td> <td data-bbox="465 619 676 740">VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse<sup>c</sup>)</td> <td data-bbox="676 619 929 740">n.a.*</td> <td data-bbox="929 619 1252 740">n.a.*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 740 465 858">Woche 48</td> <td data-bbox="465 740 676 858">VOYAGE 1</td> <td data-bbox="676 740 929 858">RR: 0,15 [0,02; 1,20]; p=0,0677</td> <td data-bbox="929 740 1252 858">Kein Beleg für einen Zusatznutzen<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="273 858 1252 943">Zeit bis zum Erreichen von UE von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28/48</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 943 465 1064">Woche 28</td> <td data-bbox="465 943 676 1064">VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse<sup>c</sup>)</td> <td data-bbox="676 943 929 1064">HR: 0,98 [0,77; 1,25]; p=0,86</td> <td data-bbox="929 943 1252 1064">Kein Beleg für einen Zusatznutzen<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 1064 465 1185">Woche 48</td> <td data-bbox="465 1064 676 1185">VOYAGE 1</td> <td data-bbox="676 1064 929 1185">HR: 1,20 [0,90; 1,61]; p=0,2123</td> <td data-bbox="929 1064 1252 1185">Kein Beleg für einen Zusatznutzen<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="273 1185 1252 1270">Anteil der Patienten mit UE von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28/48</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 1270 465 1386">Woche 28</td> <td data-bbox="465 1270 676 1386">VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse<sup>c</sup>)</td> <td data-bbox="676 1270 929 1386">RR: 0,99 [0,81; 1,20]; p=0,91</td> <td data-bbox="929 1270 1252 1386">Kein Beleg für einen Zusatznutzen<sup>b</sup></td> </tr> </table>					p=0,0695		Anteil der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28/48				Woche 28	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	n.a.*	n.a.*	Woche 48	VOYAGE 1	RR: 0,15 [0,02; 1,20]; p=0,0677	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>	Zeit bis zum Erreichen von UE von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28/48				Woche 28	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	HR: 0,98 [0,77; 1,25]; p=0,86	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>	Woche 48	VOYAGE 1	HR: 1,20 [0,90; 1,61]; p=0,2123	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>	Anteil der Patienten mit UE von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28/48				Woche 28	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	RR: 0,99 [0,81; 1,20]; p=0,91	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>	
		p=0,0695																																						
Anteil der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28/48																																								
Woche 28	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	n.a.*	n.a.*																																					
Woche 48	VOYAGE 1	RR: 0,15 [0,02; 1,20]; p=0,0677	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>																																					
Zeit bis zum Erreichen von UE von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28/48																																								
Woche 28	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	HR: 0,98 [0,77; 1,25]; p=0,86	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>																																					
Woche 48	VOYAGE 1	HR: 1,20 [0,90; 1,61]; p=0,2123	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>																																					
Anteil der Patienten mit UE von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28/48																																								
Woche 28	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	RR: 0,99 [0,81; 1,20]; p=0,91	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>																																					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Woche 48	VOYAGE 1	RR: 1,18 [0,97; 1,44]; p=0,1084	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>	
Zeit bis zum Erreichen von UE nach SOC** „psychiatrische Erkrankungen“					
Woche 28	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	HR: 0,20 [0,05; 0,76]; p=0.02	Beleg / beträchtlich <sup>b</sup>		
Woche 48	VOYAGE 1	HR: 0,29 [0,06; 1,38]; p=0,1201	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>		
Anteil der Patienten mit UE nach SOC** „psychiatrische Erkrankungen“					
Woche 28	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	RR: 0,21 [0,06; 0,78]; p=0.02	Beleg / beträchtlich <sup>b</sup>		
Woche 48	VOYAGE 1	RR: 0,30 [0,06; 1,42]; p=0,1750	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>		
a: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den transformierten Schwellenwerten (Kehrwert) in der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“:					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erheblich: <math>1,33 \leq</math>untere Grenze des 95%-KIs                      beträchtlich: <math>1,11 \leq</math>untere Grenze des 95%-KIs <math>&lt;1,33</math>                      gering: untere Grenze des 95%-KIs <math>&lt;1,11</math></p> <p>b: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den Schwellenwerten in der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“:</p> <p>gering: <math>0,9 \leq</math>obere Grenze des 95%-KIs                      beträchtlich: <math>0,75 \leq</math>obere Grenze des 95%-KIs <math>&lt;0,9</math>                      erheblich: obere Grenze des 95%-KIs <math>&lt;0,75</math></p> <p>c: Meta-Analyse mit festem Effekt</p> <p>*Aufgrund von Null Ereignissen im Guselkumab-Arm in der VOYAGE 1 Studie ist die Meta-Analyse nicht durchführbar</p> <p>** In dieser Tabellen werden nur UEs auf Ebene der SOC mit statistisch signifikanten Effekten gezeigt</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n.a.: nicht anwendbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: relatives Risiko; PCS: Physical Component Summary; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; SF-36: Medical Outcomes Study 36 Item Short Form; SOC: Systemorganklasse; ss-IGA: Scalp Specific Investigator's Global Assessment; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>In der Gesamtschau bestätigen die vorgelegten Ergebnisse die Konsistenz und Robustheit der Daten im Dossier und zeigen auch für die neu zugeschnittene Teilpopulation B den bereits im Dossier abgeleiteten <b>Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der ZVT Adalimumab</b> mit weiteren Vorteilen bei den UEs auf Ebene der SOC.</p>	
S. 11, 12	<p>Fehlende Endpunkte in VOYAGE 1 und VOYAGE 2 für <b>den im Dossier eingereichten Zuschnitt</b> der Teilpopulation B:</p> <p>Nutzenbewertung IQWiG:</p> <p><u>„Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)</u> Für den Endpunkt <i>Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)</i> legt der pU keine Daten für die relevante Teilpopulation vor.“</p> <p><u>„Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0)</u> Für den Endpunkt <i>Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0)</i> legt der pU keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor.“</p> <p><u>„Gegebenenfalls weitere spezifische UEs</u> Eine abschließende Auswahl weiterer spezifischer UEs ist auf Basis der im Dossier zur Verfügung gestellten Daten nicht möglich. Es kann lediglich ausgeschlossen werden, dass potenzielle spezifische UEs schwerwiegend sind oder zum Abbruch der Behandlung führen.“</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Anmerkungen:</b></p> <p>Die oben genannten Endpunkte werden im Rahmen dieser Stellungnahme ebenfalls für den <b>im Dossier verwendeten Zuschnitt der Teilpopulation B</b> (im Folgenden „Dossier-Zuschnitt“ genannt) vorgelegt. In der nachfolgenden Tabelle 15 finden sich die Ergebnisse der Meta-Analyse zu den Endpunkten Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) und Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0) zu Woche 24 und zu der Analyse der UEs auf Systemorganklassen-(SOC-)Ebene zu Woche 28. Die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten sind mit denen des neuen Zuschnitts konsistent und belegen zusätzlich auch noch einmal für den Dossier-Zuschnitt die überlegene Wirksamkeit von Guselkumab gegenüber Adalimumab.</p> <p>Die Ergebnisse der Meta-Analyse der unerwünschten Ereignissen (UEs) auf Ebene der Systemorganklassen zu Woche 24 belegen zudem die signifikanten Vorteile von Guselkumab gegenüber Adalimumab auch in der Kategorie Sicherheit. In der Gesamtschau bestätigen diese Ergebnisse den im Dossier bereits abgeleiteten Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der ZVT Adalimumab mit zusätzlichen Vorteilen bei den UEs auf Ebene der SOC.</p> <p>Die Subgruppenergebnisse für die Endpunkte ss-IGA und hf-PGA und die Darstellung der UE auf Ebene der Preferred Terms sind im Anhang dieser Stellungnahme zu finden (Janssen, 2018a, Janssen, 2018b). Die Analysen wurden analog zu der im Dossier beschriebenen Methodik durchgeführt.</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>[...]</p> <p><b>Morbidität</b></p> <p>Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (PASI 100), Response (PASI 75 bzw. PASI 90) sowie anhand der Symptomatik dargestellt.</p> <p>[...]</p> <p><i>Symptomatik Erscheinungsfreiheit Kopfhaut (ss-IGA 0)</i></p> <p>Das Vorliegen einer Plaque-Psoriasis im Bereich der Kopfhaut wurde mittels ss-IGA erhoben. Dabei handelt sich um eine standardisierte globale Einschätzung und Bewertung der Schwere der Symptome Rötung, Dicke und Abschuppung der Kopfhautpsoriasis auf einer numerischen Skala von 0 (gar nicht) bis 4 (sehr stark) durch den Prüfarzt. Die Erfassung der Beteiligung im Bereich der Kopfhaut wird als patientenrelevant eingeschätzt, insbesondere die Erscheinungsfreiheit an der Kopfhaut (ss-IGA von 0). Bei anderen Ausprägungen der Skala bleibt die Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten durch die</p>



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
<p>Tabelle 15: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen für die VOYAGE 1 und 2 Studie, Teilpopulation B Dossier-Zuschnitt</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Kategorie Endpunkte Zeitpunkt</th> <th style="width: 15%;">Studie</th> <th style="width: 20%;">Effektschätzer (Guselkumab vs. Adalimumab) [95%-KI]; p-Wert</th> <th style="width: 50%;">Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens nach IQWiG-Methodik</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Morbidität</b></td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Scalp Specific Investigator's Global Assessment (ss-IGA)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Anteil der Patienten mit einem ss-IGA Score von 0 zu Woche 24/48</td> </tr> <tr> <td>Woche 24</td> <td>VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse<sup>b</sup>)</td> <td>RR: 1,15 [1,03; 1,28]; p=0,01</td> <td>Beleg / gering<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>Woche 48</td> <td>VOYAGE 1</td> <td>RR: 1,16 [0,97; 1,39]; p=0,0955</td> <td>Kein Beleg auf einen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Zeit bis zum Erreichen eines ss-IGA Scores von 0</td> </tr> <tr> <td>Woche 24</td> <td>VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse<sup>b</sup>)</td> <td>HR: 1,24 [0,99; 1,55]; p=0,06</td> <td>Kein Beleg auf einen Zusatznutzen</td> </tr> </tbody> </table>		Kategorie Endpunkte Zeitpunkt	Studie	Effektschätzer (Guselkumab vs. Adalimumab) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens nach IQWiG-Methodik	<b>Morbidität</b>				<b>Scalp Specific Investigator's Global Assessment (ss-IGA)</b>				Anteil der Patienten mit einem ss-IGA Score von 0 zu Woche 24/48				Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>b</sup> )	RR: 1,15 [1,03; 1,28]; p=0,01	Beleg / gering <sup>a</sup>	Woche 48	VOYAGE 1	RR: 1,16 [0,97; 1,39]; p=0,0955	Kein Beleg auf einen Zusatznutzen	Zeit bis zum Erreichen eines ss-IGA Scores von 0				Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>b</sup> )	HR: 1,24 [0,99; 1,55]; p=0,06	Kein Beleg auf einen Zusatznutzen	<p>restlichen Symptome unklar.</p> <p>Eine Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut erreichten zu Woche 24 in den beiden VOYAGE-Studien 57-61 % der Patienten im Guselkumab-Arm gegenüber 44-51% im Adalimumab-Arm (Gesamt-RR 1,16 [95%-KI 1,05; 1,27]; p-Wert &lt; 0,01). Es zeigt sich auch in der Time-to-Event-Auswertung für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Adalimumab zu Woche 24 (Gesamt-HR 1,30 [95 %-KI 1,05; 1,60]; p-Wert = 0,02).</p> <p>In der Studie VOYAGE1 bilden sich die positiven Effekte von Guselkumab zu Woche 48 zwar in den Time-to-Event Auswertungen des ss-IGA nicht länger ab, jedoch zeigt sich zu Woche 48 für den Anteil der Patienten, die eine Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut erreichen, nachwievor ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Adalimumab (RR 1,30 [95 %-KI 1,11; 1,51]; p-Wert &lt; 0,001).</p> <p><i>Symptomatik Erscheinungsfreiheit Hände und Füße (hf-PGA 0)</i></p> <p>Das Vorliegen einer Plaque-Psoriasis im Bereich der Hände</p>
Kategorie Endpunkte Zeitpunkt	Studie	Effektschätzer (Guselkumab vs. Adalimumab) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens nach IQWiG-Methodik																															
<b>Morbidität</b>																																		
<b>Scalp Specific Investigator's Global Assessment (ss-IGA)</b>																																		
Anteil der Patienten mit einem ss-IGA Score von 0 zu Woche 24/48																																		
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>b</sup> )	RR: 1,15 [1,03; 1,28]; p=0,01	Beleg / gering <sup>a</sup>																															
Woche 48	VOYAGE 1	RR: 1,16 [0,97; 1,39]; p=0,0955	Kein Beleg auf einen Zusatznutzen																															
Zeit bis zum Erreichen eines ss-IGA Scores von 0																																		
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>b</sup> )	HR: 1,24 [0,99; 1,55]; p=0,06	Kein Beleg auf einen Zusatznutzen																															

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Woche 48	VOYAGE 1	HR: 1,21 [0,91; 1,61]; p=0,1802	Kein Beleg auf einen Zusatznutzen	<p>und Füße wurde mittels hf-PGA erhoben. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen werden derzeit nicht berücksichtigt, da zur Beurteilung des Endpunkts zum jetzigen Zeitpunkt keine ausreichenden Informationen vorliegen.</p> <p>[...]</p> <p><b>Nebenwirkungen</b></p> <p>[...]</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p>Für den Endpunkt „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigt sich sowohl für die Einzelstudien, als auch für die Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>
<b>Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet (hf-PGA)</b>					
Anteil der Patienten mit einem hf-PGA Score von 0 zu Woche 24/48					
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>b</sup> )	RR: 1,61 [1,16; 2,25]; p<0,01	Beleg / beträchtlich <sup>a</sup>		
Woche 48	VOYAGE 1	RR: 1,52 [0,99; 2,34]; p=0,0516	Kein Beleg auf einen Zusatznutzen		
Zeit bis zum Erreichen eines hf-PGA Scores von 0					
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>b</sup> )	HR: 1,88 [1,19; 2,96]; p<0,01	Beleg / beträchtlich <sup>a</sup>		
Woche 48	VOYAGE 1	HR: 1,98 [1,16; 3,36]; p=0,0117	Hinweis / beträchtlich <sup>a</sup>		
<b>Sicherheit</b>					
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
	<table border="1"> <tr> <td colspan="4" data-bbox="273 529 1252 609">Anteil der Patienten mit UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zu Woche 28/48</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 609 465 970" rowspan="3">Woche 28</td> <td data-bbox="465 609 698 730">VOYAGE 1</td> <td data-bbox="698 609 931 730">RR: 0,83 [0,30; 2,34]; p=0,7897</td> <td data-bbox="931 609 1252 730">Kein Beleg für einen Zusatznutzen<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 730 698 852">VOYAGE 2</td> <td data-bbox="698 730 931 852">RR: 0,22 [0,07; 0,70]; p=0,0072</td> <td data-bbox="931 730 1252 852">Hinweis / erheblich<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 852 698 970">VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse<sup>c</sup>)</td> <td data-bbox="698 852 931 970">RR: 0,46 [0,21; 1,00]; p=0,05</td> <td data-bbox="931 852 1252 970">Beleg / gering<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 970 465 1091">Woche 48</td> <td data-bbox="465 970 698 1091">VOYAGE 1</td> <td data-bbox="698 970 931 1091">RR: 0,91 [0,39; 2,12]; p=1,0000</td> <td data-bbox="931 970 1252 1091">Kein Beleg für einen Zusatznutzen<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="273 1091 1252 1171">Zeit bis zum Erreichen von UE nach SOC** „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zu Woche 28/48</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 1171 465 1366" rowspan="2">Woche 28</td> <td data-bbox="465 1171 698 1292">VOYAGE 1</td> <td data-bbox="698 1171 931 1292">HR: 0,81 [0,28; 2,34]; p=0,7001</td> <td data-bbox="931 1171 1252 1292">Kein Beleg für einen Zusatznutzen<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 1292 698 1366">VOYAGE 2</td> <td data-bbox="698 1292 931 1366">HR: 0,21 [0,06; 0,67];</td> <td data-bbox="931 1292 1252 1366">Hinweis / erheblich<sup>b</sup></td> </tr> </table>	Anteil der Patienten mit UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zu Woche 28/48				Woche 28	VOYAGE 1	RR: 0,83 [0,30; 2,34]; p=0,7897	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>	VOYAGE 2	RR: 0,22 [0,07; 0,70]; p=0,0072	Hinweis / erheblich <sup>b</sup>	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	RR: 0,46 [0,21; 1,00]; p=0,05	Beleg / gering <sup>b</sup>	Woche 48	VOYAGE 1	RR: 0,91 [0,39; 2,12]; p=1,0000	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>	Zeit bis zum Erreichen von UE nach SOC** „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zu Woche 28/48				Woche 28	VOYAGE 1	HR: 0,81 [0,28; 2,34]; p=0,7001	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>	VOYAGE 2	HR: 0,21 [0,06; 0,67];	Hinweis / erheblich <sup>b</sup>	
Anteil der Patienten mit UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zu Woche 28/48																															
Woche 28	VOYAGE 1	RR: 0,83 [0,30; 2,34]; p=0,7897	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>																												
	VOYAGE 2	RR: 0,22 [0,07; 0,70]; p=0,0072	Hinweis / erheblich <sup>b</sup>																												
	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	RR: 0,46 [0,21; 1,00]; p=0,05	Beleg / gering <sup>b</sup>																												
Woche 48	VOYAGE 1	RR: 0,91 [0,39; 2,12]; p=1,0000	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>																												
Zeit bis zum Erreichen von UE nach SOC** „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zu Woche 28/48																															
Woche 28	VOYAGE 1	HR: 0,81 [0,28; 2,34]; p=0,7001	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>																												
	VOYAGE 2	HR: 0,21 [0,06; 0,67];	Hinweis / erheblich <sup>b</sup>																												

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		VOYAGE 1 und 2 (Meta- Analyse <sup>c</sup> )	p=0,0083  HR: 0,44 [0,20; 0,97]; p=0,04	Beleg / gering <sup>b</sup>
Woche 48	VOYAGE 1	VOYAGE 1	HR: 0,87 [0,36; 2,01]; p=0,7489	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>
	Anteil der Patienten mit UE nach SOC** „psychiatrische Erkrankungen“ zu Woche 28/48			
		VOYAGE 1	RR: 0,18 [0,02; 1,51]; p=0,1242	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>
Woche 28		VOYAGE 2	RR: 0,20 [0,04; 1,00]; p=0,0415	Hinweis / gering <sup>b</sup>
		VOYAGE 1 und 2 (Meta- Analyse <sup>c</sup> )	RR: 0,19 [0,05; 0,69]; p=0,01	Beleg / beträchtlich <sup>b</sup>
Woche 48		VOYAGE 1	RR: 0,18 [0,02; 1,51]; p=0,1242	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	Zeit bis zum Erreichen von UE nach SOC** „psychiatrische Erkrankungen“ zu Woche 28/48 <table border="1" data-bbox="277 612 1247 1090"> <tr> <td data-bbox="277 612 468 730">Woche 28</td> <td data-bbox="468 612 698 730">VOYAGE 1</td> <td data-bbox="698 612 931 730">HR: 0,18 [0,02; 1,49]; p=0,1113</td> <td data-bbox="931 612 1247 730">Kein Beleg für einen Zusatznutzen<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 730 468 849"></td> <td data-bbox="468 730 698 849">VOYAGE 2</td> <td data-bbox="698 730 931 849">HR: 0,19 [0,04; 0,99]; p=0,0480</td> <td data-bbox="931 730 1247 849">Hinweis / gering<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 849 468 967"></td> <td data-bbox="468 849 698 967">VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse<sup>c</sup>)</td> <td data-bbox="698 849 931 967">HR: 0,19 [0,05; 0,68]; p=0,01</td> <td data-bbox="931 849 1247 967">Beleg / erheblich<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 967 468 1090">Woche 48</td> <td data-bbox="468 967 698 1090">VOYAGE 1</td> <td data-bbox="698 967 931 1090">HR: 0,18 [0,02; 1,49]; p=0,1113</td> <td data-bbox="931 967 1247 1090">Kein Beleg für einen Zusatznutzen<sup>b</sup></td> </tr> </table>			Woche 28	VOYAGE 1	HR: 0,18 [0,02; 1,49]; p=0,1113	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>		VOYAGE 2	HR: 0,19 [0,04; 0,99]; p=0,0480	Hinweis / gering <sup>b</sup>		VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	HR: 0,19 [0,05; 0,68]; p=0,01	Beleg / erheblich <sup>b</sup>	Woche 48	VOYAGE 1	HR: 0,18 [0,02; 1,49]; p=0,1113	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>	
Woche 28	VOYAGE 1	HR: 0,18 [0,02; 1,49]; p=0,1113	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>																	
	VOYAGE 2	HR: 0,19 [0,04; 0,99]; p=0,0480	Hinweis / gering <sup>b</sup>																	
	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	HR: 0,19 [0,05; 0,68]; p=0,01	Beleg / erheblich <sup>b</sup>																	
Woche 48	VOYAGE 1	HR: 0,18 [0,02; 1,49]; p=0,1113	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>																	
	Anteil der Patienten mit UE nach SOC** „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zu Woche 28/48 <table border="1" data-bbox="277 1174 1247 1374"> <tr> <td data-bbox="277 1174 468 1292">Woche 28</td> <td data-bbox="468 1174 698 1292">VOYAGE 1</td> <td data-bbox="698 1174 931 1292">RR: 0,48 [0,21; 1,15]; p=0,1278</td> <td data-bbox="931 1174 1247 1292">Kein Beleg für einen Zusatznutzen<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1292 468 1374"></td> <td data-bbox="468 1292 698 1374">VOYAGE 2</td> <td data-bbox="698 1292 931 1374">RR: 0,64 [0,29; 1,42];</td> <td data-bbox="931 1292 1247 1374">Kein Beleg für einen Zusatznutzen<sup>b</sup></td> </tr> </table>			Woche 28	VOYAGE 1	RR: 0,48 [0,21; 1,15]; p=0,1278	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>		VOYAGE 2	RR: 0,64 [0,29; 1,42];	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>									
Woche 28	VOYAGE 1	RR: 0,48 [0,21; 1,15]; p=0,1278	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>																	
	VOYAGE 2	RR: 0,64 [0,29; 1,42];	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>																	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
			p=0,3602	
		VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	RR: 0,56 [0,31; 1,01]; p=0,05	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>
	Woche 48	VOYAGE 1	RR: 0,70 [0,37; 1,33]; p=0,2928	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>
	Zeit bis zum Erreichen von UE nach SOC** „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zu Woche 28/48			
	Woche 28	VOYAGE 1	HR: 0,47 [0,19; 1,14]; p=0,0927	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>
		VOYAGE 2	HR: 0,62 [0,27; 1,41]; p=0,2525	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>
		VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse <sup>c</sup> )	HR: 0,54 [0,30; 0,99]; p=0,05	Beleg / gering <sup>b</sup>
	Woche 48	VOYAGE 1	HR: 0,66 [0,34; 1,28]; p=0,2192	Kein Beleg für einen Zusatznutzen <sup>b</sup>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den transformierten Schwellenwerten (Kehrwert) in der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“:</p> <p>erheblich: <math>1,33 \leq</math>untere Grenze des 95%-KIs            beträchtlich: <math>1,11 \leq</math>untere Grenze des 95%-KIs <math>&lt;1,33</math>            gering: untere Grenze des 95%-KIs <math>&lt;1,11</math></p> <p>b: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den Schwellenwerten in der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“:</p> <p>gering: <math>0,9 \leq</math>obere Grenze des 95%-KIs            beträchtlich: <math>0,75 \leq</math>obere Grenze des 95%-KIs <math>&lt;0,9</math>            erheblich: obere Grenze des 95%-KIs <math>&lt;0,75</math></p> <p>** In dieser Tabellen werden nur UEs auf Ebene der SOC mit statistisch signifikanten Effekten gezeigt</p> <p>c: Meta-Analyse mit festem Effekt</p> <p>hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; ss-IGA: Scalp Specific Investigator's Global Assessment; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48; Woche 28/48: Woche 28 und / oder 48</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>In der Gesamtschau bestätigen die weiteren vorgelegten Ergebnisse für den Dossier-Zuschnitt der Teilpopulation B den im Dossier abgeleiteten <b>Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der ZVT Adalimumab</b> mit weiteren Vorteilen bei den UEs auf Ebene der SOC.</p>	
S. 5, S. 30	<p><b>Fehlende Endpunkte POLARIS in Teilpopulation A:</b></p> <p>Nutzenbewertung IQWiG:</p> <p><u>„Patientenberichtete Symptomatik (Psoriasis Symptom and Sign Diary [PSSD])</u> Für den Endpunkt <i>patientenberichtete Symptomatik (PSSD)</i> legt der pU keine Daten vor.</p> <p><u>Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Scalp-specific Investigator's Global Assessment [ss-IGA 0])</u> Für den Endpunkt <i>Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)</i> legt der pU keine Daten vor.“</p> <p><b>Anmerkungen:</b></p> <p>Die oben genannten Endpunkte werden im Rahmen dieser Stellungnahme</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>[...]</p> <p><b>Morbidität</b></p> <p>Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (PASI 100) sowie Response (PASI 75 bzw. PASI 90) dargestellt.</p> <p>[...]</p> <p><i>Patientenberichtete Symptomatik – erhoben mittels PSSD, Symptomatik Erscheinungsfreiheit Kopfhaut (ss-IGA 0)</i></p> <p>Sowohl die patientenberichtete Symptomatik mittels Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD) als auch das Vorliegen einer Plaque-Psoriasis auf der Kopfhaut wurden in der Studie POLARIS erfasst; zum Zeitpunkt der</p>



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
	<p>vorgelegt. Tabelle 16 zeigt die Rücklaufquoten für den PSSD Fragebogen für die Studie POLARIS, diese lagen zu Baseline und Woche 24 über 90% im Guselkumab-Arm. Im Fumarsäureester-Arm war die Rücklaufquote zu Woche 24 aufgrund von Therapieabbrüchen niedriger als zu Baseline. In Tabelle 17 sind die Hauptergebnisse der Analysen für den PSSD Symptom und Sign score, sowie des ss-IGA dargestellt. Weitere Ergebnisse zu den Subskalen des PSSD und Subgruppenergebnisse sind im Anhang dieser Stellungnahme zu finden (Janssen, 2018g). Die Analysen wurden analog zu der im Dossier beschriebenen Methodik durchgeführt.</p> <p>Die Ergebnisse zu den Endpunkten ss-IGA 0 und PSSD-Symptom-Scores 0 sowie PSSD-Sign-Scores 0 zu Woche 24 belegen die überlegene Wirksamkeit von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester.</p> <p>Tabelle 16: Rücklaufquoten des PRO-Fragebogens bezüglich PSSD zu Baseline und zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p> <table border="1" data-bbox="275 1110 1245 1361"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt Zeitpunkt</th> <th rowspan="2">Studie</th> <th colspan="2">Guselkumab</th> <th colspan="2">Fumarsäureester</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n (Rücklauf- quote)</th> <th>N</th> <th>n (Rücklauf- quote)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><b>Rücklaufquote PRO-Fragebogen PSSD-Symptom-Score zu Baseline und zu Woche 24</b></td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>POLARIS</td> <td>60</td> <td>60 (100,0)</td> <td>59</td> <td>58 (98,3)</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Fumarsäureester		N	n (Rücklauf- quote)	N	n (Rücklauf- quote)	<b>Rücklaufquote PRO-Fragebogen PSSD-Symptom-Score zu Baseline und zu Woche 24</b>						Baseline	POLARIS	60	60 (100,0)	59	58 (98,3)	<p>Dossiereinreichung wurden jedoch weder zur patientenrelevanten Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0), noch zur patientenrelevanten Psoriasis-Symptomatik Auswertungen vorgelegt. Die im Stellungnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten hätten schon mit Einreichung des Dossiers vorgelegt werden können; diese werden daher für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>[...]</p>
Endpunkt Zeitpunkt	Studie			Guselkumab		Fumarsäureester																		
		N	n (Rücklauf- quote)	N	n (Rücklauf- quote)																			
<b>Rücklaufquote PRO-Fragebogen PSSD-Symptom-Score zu Baseline und zu Woche 24</b>																								
Baseline	POLARIS	60	60 (100,0)	59	58 (98,3)																			

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						
	Woche 24	POLARIS	60	56 (93,3)	59	35 (59,3)	
	<b>Rücklaufquote PSSD-Sign-Score zu Baseline und zu Woche 24</b>						
	Baseline	POLARIS	60	60 (100,0)	59	58 (98,3)	
	Woche 24	POLARIS	60	56 (93,3)	59	35 (59,3)	
	n: Anzahl der Patienten mit beantwortetem Fragebogen; N: erwartete Anzahl an Patienten mit beantwortetem Fragebogen; PRO: patient reported outcome; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary						
	Tabelle 17: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen für die POLARIS Studie						
	<b>Kategorie Endpunkte Zeitpunkt</b>	<b>Studie</b>	<b>Effektschätzer (Guselkumab vs. Fumarsäure-ester) [95%-KI]; p-Wert</b>		<b>Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens nach IQWiG-Methodik</b>		
	<b>Morbidität</b>						
	<b>Scalp Specific Investigator's Global Assessment (ss-IGA)</b>						
	Zeit bis zum Erreichen des ss-IGA Scores von 0 zu Woche 24						
	Woche 24	POLARIS	HR: 1,93 [1,07; 3,50]; p=0,0302		Hinweis / gering <sup>a</sup>		

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<table border="1"> <tr> <td colspan="4" data-bbox="277 533 1247 608">ss-IGA Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten ss-IGA Score von 0 zu Woche 24</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 608 468 858">Woche 24</td> <td data-bbox="468 608 636 858">POLARIS</td> <td data-bbox="636 608 987 858"> <u>Analyse mit MI:</u>                      RR: 2,36 [1,35; 4,11];                      p=0,0007  <u>Analyse mit OC:</u>                      RR: 1,81 [1,05.; 3,13];                      p=0,0314                 </td> <td data-bbox="987 608 1247 858">Hinweis / erheblich<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="277 858 1247 906"><b>Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="277 906 1247 954">Zeit bis zum Erreichen des PSSD-Symptom-Scores 0 (OC)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 954 468 1045">Woche 24</td> <td data-bbox="468 954 636 1045">POLARIS</td> <td data-bbox="636 954 987 1045">                     HR: 4,44 [1,94; 10,15];                      p=0,0004                 </td> <td data-bbox="987 954 1247 1045">Hinweis / erheblich<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="277 1045 1247 1093">Zeit bis zum Erreichen des PSSD-Sign-Scores 0 zu Woche 24</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1093 468 1150">Woche 24</td> <td data-bbox="468 1093 636 1150">POLARIS</td> <td data-bbox="636 1093 987 1150">HR: n.b. [n.b.; n.b.]**</td> <td data-bbox="987 1093 1247 1150">-</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="277 1150 1247 1230">PSSD-Symptom-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 24</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1230 468 1399">Woche 24</td> <td data-bbox="468 1230 636 1399">POLARIS</td> <td data-bbox="636 1230 987 1399"> <u>Analyse mit MI:</u>                      RR: 6,17 [1,82; 20,87];                      p&lt;0,0001  <u>Analyse mit OC:</u> </td> <td data-bbox="987 1230 1247 1399">Hinweis / erheblich<sup>a</sup></td> </tr> </table>			ss-IGA Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten ss-IGA Score von 0 zu Woche 24				Woche 24	POLARIS	<u>Analyse mit MI:</u> RR: 2,36 [1,35; 4,11]; p=0,0007 <u>Analyse mit OC:</u> RR: 1,81 [1,05.; 3,13]; p=0,0314	Hinweis / erheblich <sup>a</sup>	<b>Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD)</b>				Zeit bis zum Erreichen des PSSD-Symptom-Scores 0 (OC)				Woche 24	POLARIS	HR: 4,44 [1,94; 10,15]; p=0,0004	Hinweis / erheblich <sup>a</sup>	Zeit bis zum Erreichen des PSSD-Sign-Scores 0 zu Woche 24				Woche 24	POLARIS	HR: n.b. [n.b.; n.b.]**	-	PSSD-Symptom-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 24				Woche 24	POLARIS	<u>Analyse mit MI:</u> RR: 6,17 [1,82; 20,87]; p<0,0001 <u>Analyse mit OC:</u>	Hinweis / erheblich <sup>a</sup>	
ss-IGA Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten ss-IGA Score von 0 zu Woche 24																																								
Woche 24	POLARIS	<u>Analyse mit MI:</u> RR: 2,36 [1,35; 4,11]; p=0,0007 <u>Analyse mit OC:</u> RR: 1,81 [1,05.; 3,13]; p=0,0314	Hinweis / erheblich <sup>a</sup>																																					
<b>Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD)</b>																																								
Zeit bis zum Erreichen des PSSD-Symptom-Scores 0 (OC)																																								
Woche 24	POLARIS	HR: 4,44 [1,94; 10,15]; p=0,0004	Hinweis / erheblich <sup>a</sup>																																					
Zeit bis zum Erreichen des PSSD-Sign-Scores 0 zu Woche 24																																								
Woche 24	POLARIS	HR: n.b. [n.b.; n.b.]**	-																																					
PSSD-Symptom-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 24																																								
Woche 24	POLARIS	<u>Analyse mit MI:</u> RR: 6,17 [1,82; 20,87]; p<0,0001 <u>Analyse mit OC:</u>	Hinweis / erheblich <sup>a</sup>																																					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
			RR: 6,88 [1,72; 27,45]; p=0,0004	
	PSSD-Sign-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von 0 zu Woche 24			
Woche 24	POLARIS		<u>Analyse mit MI:</u> RR: 9,24 [1,31; 65,25]; p=0,0011 <u>Analyse mit OC:</u> RR*: n.b. [n.b.; n.b.]; p=0,0018	Hinweis / beträchtlich <sup>a</sup>
<p>a: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den transformierten Schwellenwerten (Kehrwert) in der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“:</p> <p>erheblich: 1,33 ≤untere Grenze des 95%-KIs            beträchtlich: 1,11 ≤untere Grenze des 95%-KIs &lt;1,33            gering: untere Grenze des 95%-KIs &lt;1,11</p> <p>*Bei Verwendung einer 0,5-Korrektur beträgt das RR=18,32 [1,13; 297,65]</p> <p>**Das HR ist nicht bestimmbar, da im Fumarsäureester-Arm kein Patient einen Score von 0 erreichte</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n.b.: nicht bestimmbar; OC: Observed Cases; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary;</p>				

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>RR: relatives Risiko; ss-IGA: Scalp Specific Investigator's Global Assessment</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>In der Gesamtschau bestätigen die zusätzlichen Ergebnisse für die Endpunkte patientenberichtete Symptomatik (PSSD) und Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA) den im Dossier bereits abgeleiteten <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> von Guselkumab gegenüber der zVT Fumarsäureester.</p>	
S. 82	<p><b>Effektmaße, Berechnung des Relativen Risikos:</b></p> <p>Nutzenbewertung IQWiG:</p> <p><i>„[...] dass ein 2-seitiger Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)-Test stratifiziert nach Studienzentren und sich auf das RR beziehend durchgeführt wurde. Es wird davon ausgegangen, dass auch die Berechnungen des RR und des zugehörigen Konfidenzintervalls auf der CMH-Methode basieren.“</i></p> <p><b>Anmerkungen:</b></p> <p>Die Berechnungen des RR und des zugehörigen Konfidenzintervalls</p>	Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	basieren auf der CMH-Methode.							
	<p><b>Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den neuen Zuschnitt der Teilpopulation B</b></p> <p>Tabelle 18: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 100-Response zu Woche 24 (Meta-Analyse) aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p> <table border="1" data-bbox="275 995 1249 1305"> <thead> <tr> <th data-bbox="275 995 620 1305">Subgruppenmerkmal</th> <th data-bbox="620 995 943 1305">Ausprägungen</th> <th data-bbox="943 995 1249 1305">Interaktions-p-Wert<sup>a</sup> für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Meta-Analyse aus VOYAGE 1 und 2 (Guselkumab vs. Adalimumab)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="275 1305 1249 1353">Zeit bis zum Erreichen der PASI 100-Response zu Woche 24</td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert <sup>a</sup> für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Meta-Analyse aus VOYAGE 1 und 2 (Guselkumab vs. Adalimumab)	Zeit bis zum Erreichen der PASI 100-Response zu Woche 24			Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert <sup>a</sup> für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Meta-Analyse aus VOYAGE 1 und 2 (Guselkumab vs. Adalimumab)						
Zeit bis zum Erreichen der PASI 100-Response zu Woche 24								

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65	n.a.*	
	DLQI zu Baseline	<10, ≥10	0,53	
	PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20	0,80	
	Biologika	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten	0,29	
	Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,72	
	Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika	0,78	
	Ethnische Herkunft	Weiß, andere	0,45	
	<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand der Meta-Analyse mit festem Effekt über alle Subgruppen der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien hinweg ermittelt.                      *Der Interaktions-p-Wert war nicht bestimmbar, da es in mindestens einer Subgruppe der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien kein Ereignis gab.                      DLQI: Dermatology Life Quality Index; n.a.: nicht anwendbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index</p>			
	<p>Tabelle 19: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen eines PSSD-Symptom-Scores von 0 zu Woche 24 (Meta-Analyse) aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p>			

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			
	<b>Subgruppenmerkmal</b>	<b>Ausprägungen</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup> für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Meta-Analyse aus VOYAGE 1 und 2 (Guselkumab vs. Adalimumab)</b>	
	<b>Zeit bis zum Erreichen eines PSSD-Symptom-Scores von 0 zu Woche 24</b>			
	Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65	n.a.*	
	DLQI zu Baseline	<10, ≥10	0,75	
	PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20	0,79	
	Biologika	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten	0,45	
	Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,64	
	Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika	0,73	
	Ethnische Herkunft	Weiß, andere	0,59	
	a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand der Meta-Analyse mit festem Effekt			



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>über alle Subgruppen der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien hinweg ermittelt.          *Der Interaktions-p-Wert war nicht bestimmbar, da es in mindestens einer Subgruppe der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien kein Ereignis gab.          DLQI: Dermatology Life Quality Index; n.a.: nicht anwendbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary</p>		
<p>Tabelle 20: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen eines PSSD-Sign-Scores von 0 zu Woche 24 (Meta-Analyse) aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p>		
<b>Subgruppenmerkmal</b>	<b>Ausprägungen</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup> für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Meta-Analyse aus VOYAGE 1 und 2 (Guselkumab vs. Adalimumab)</b>
<b>Zeit bis zum Erreichen eines PSSD-Sign-Scores von 0 zu Woche 24</b>		
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65	n.a.*

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	DLQI zu Baseline	<10, ≥10	0,75	
	PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20	0,48	
	Biologika	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten	0,40	
	Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,97	
	Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika	0,32	
	Ethnische Herkunft	Weiß, andere	0,92	
	<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand der Meta-Analyse mit festem Effekt über alle Subgruppen der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien hinweg ermittelt.                      *Der Interaktions-p-Wert war nicht bestimmbar, da es in mindestens einer Subgruppe der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien kein Ereignis gab.                      DLQI: Dermatology Life Quality Index; n.a.: nicht anwendbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary</p>			
	<p>Tabelle 21: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen eines ss-IGA-Scores von 0 zu Woche 24 (Meta-Analyse) aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p>			

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			
	<b>Subgruppenmerkmal</b>	<b>Ausprägungen</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup> für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Meta-Analyse aus VOYAGE 1 und 2 (Guselkumab vs. Adalimumab)</b>	
	<b>Zeit bis zum Erreichen eines ss-IGA-Scores von 0 zu Woche 24</b>			
	Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65	0,87	
	DLQI zu Baseline	<10, ≥10	0,99	
	PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20	0,57	
	Biologika	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten	0,84	
	Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,84	
	Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika	0,81	
	Ethnische Herkunft	Weiß, andere	0,97	
	a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand der Meta-Analyse mit festem Effekt			

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>über alle Subgruppen der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien hinweg ermittelt. DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; ss-IGA: Scalp Specific Investigator's Global Assessment</p> <p>Tabelle 22: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen der hf-PGA-Response von 0 zu Woche 24 (Meta-Analyse) aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Subgruppenmerkmal</th> <th>Ausprägungen</th> <th>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup> für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Meta-Analyse aus VOYAGE 1 und 2 (Guselkumab vs. Adalimumab)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Zeit bis zum Erreichen der hf-PGA-Response zu Woche 0 zu Woche 24</b></td> </tr> <tr> <td>Alter (Jahre) zu Baseline</td> <td>&lt;45, ≥45 bis &lt;65, ≥65</td> <td>n.a.*</td> </tr> <tr> <td>DLQI zu Baseline</td> <td>&lt;10, ≥10</td> <td>n.a.*</td> </tr> <tr> <td>PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)</td> <td>&lt;20, ≥20</td> <td>0,89</td> </tr> <tr> <td>Biologika</td> <td>Therapie nie erhalten,</td> <td>0,73</td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert <sup>a</sup> für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Meta-Analyse aus VOYAGE 1 und 2 (Guselkumab vs. Adalimumab)	<b>Zeit bis zum Erreichen der hf-PGA-Response zu Woche 0 zu Woche 24</b>			Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65	n.a.*	DLQI zu Baseline	<10, ≥10	n.a.*	PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20	0,89	Biologika	Therapie nie erhalten,	0,73	
Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert <sup>a</sup> für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Meta-Analyse aus VOYAGE 1 und 2 (Guselkumab vs. Adalimumab)																		
<b>Zeit bis zum Erreichen der hf-PGA-Response zu Woche 0 zu Woche 24</b>																				
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65	n.a.*																		
DLQI zu Baseline	<10, ≥10	n.a.*																		
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20	0,89																		
Biologika	Therapie nie erhalten,	0,73																		

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Therapie jemals erhalten		
	Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,24	
	Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika	0,62	
	Ethnische Herkunft	Weiß, andere	0,55	
	<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand der Meta-Analyse mit festem Effekt über alle Subgruppen der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien hinweg ermittelt.          *Der Interaktions-p-Wert war nicht bestimmbar, da es in mindestens einer Subgruppe der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien kein Ereignis gab.          DLQI: Dermatology Life Quality Index; hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; n.a.: nicht anwendbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index</p>			
	Tabelle 23: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen eines NAPSIScores von 0 zu Woche 24 (Meta-Analyse) aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel			

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			
	<b>Subgruppenmerkmal</b>	<b>Ausprägungen</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup> für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Meta-Analyse aus VOYAGE 1 und 2 (Guselkumab vs. Adalimumab)</b>	
	<b>Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI-Scores von 0 zu Woche 24</b>			
	Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65	n.a.*	
	DLQI zu Baseline	<10, ≥10	-.**	
	PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20	0,27	
	Biologika	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten	0,56	
	Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,78	
	Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika	0,51	
	Ethnische Herkunft	Weiß, andere	0,62	
	a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand der Meta-Analyse mit festem Effekt			

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>über alle Subgruppen der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien hinweg ermittelt.            *Der Interaktions-p-Wert war nicht bestimmbar, da es in mindestens einer Subgruppe der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien kein Ereignis gab.            **Aufgrund von Heterogenität der Studienergebnisse hinsichtlich DLQI zu Baseline wurde die Meta-Analyse nicht durchgeführt. Der Interaktions-p-Wert in der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studie wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet. Die Ergebnisse sind wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VOYAGE 1: Interaktions-p-Wert=0,9576 zu Woche 24 bzw. 0,1630 zu Woche 48</li> <li>• VOYAGE 2: Interaktions-p-Wert=0,2718 zu Woche 24</li> </ul> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; n.a.: nicht anwendbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index</p> <p>Tabelle 24: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen der DLQI-Response von 0 oder 1 zu Woche 24 (Meta-Analyse) aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>Subgruppenmerkmal</b>	<b>Ausprägungen</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup> für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Meta-Analyse aus VOYAGE 1 und 2 (Guselkumab vs. Adalimumab)</b>	
<b>Zeit bis zum Erreichen der DLQI-Response von 0 oder 1 zu Woche 24</b>				
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65	0,43		
DLQI zu Baseline	<10, ≥10	0,16		
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20	0,63		
Biologika	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten	0,35		
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,96		
Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika	0,46		
Ethnische Herkunft	Weiß, andere	0,97		
a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand der Meta-Analyse mit festem Effekt				



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
über alle Subgruppen der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien hinweg ermittelt. DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index		
Tabelle 25: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen von SUE zu Woche 28 (Meta-Analyse) aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
<b>Subgruppenmerkmal</b>	<b>Ausprägungen</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup> für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Meta-Analyse aus VOYAGE 1 und 2 (Guselkumab vs. Adalimumab)</b>
<b>Zeit bis zum Erreichen von SUE zu Woche 28</b>		
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65	n.a.*
DLQI zu Baseline	<10, ≥10	0,88
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20	0,98
Biologika	Therapie nie erhalten, Therapie niemals	0,74

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1" data-bbox="275 528 1245 743"> <thead> <tr> <th></th> <th>erhalten</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht</td> <td>Männlich, Weiblich</td> <td>0,86</td> </tr> <tr> <td>Geographische Lage</td> <td>Nordamerika, Nicht Nordamerika</td> <td>0,82</td> </tr> <tr> <td>Ethnische Herkunft</td> <td>Weiß, andere</td> <td>0,15</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="275 743 1245 962">                     a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand der Meta-Analyse mit festem Effekt über alle Subgruppen der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien hinweg ermittelt.                      *Der Interaktions-p-Wert war nicht bestimmbar, da es in mindestens einer Subgruppe der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien kein Ereignis gab.                      DLQI: Dermatology Life Quality Index; n.a.: nicht anwendbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                 </p> <p data-bbox="275 1078 1245 1168">                     Tabelle 26: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen von UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28 (Meta-Analyse) aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel                 </p>		erhalten		Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,86	Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika	0,82	Ethnische Herkunft	Weiß, andere	0,15	
	erhalten													
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,86												
Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika	0,82												
Ethnische Herkunft	Weiß, andere	0,15												

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>Subgruppenmerkmal</b>	<b>Ausprägungen</b>	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup> für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Meta-Analyse aus VOYAGE 1 und 2 (Guselkumab vs. Adalimumab)</b>	
<b>Zeit bis zum Erreichen von UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28</b>				
Alter (Jahre) zu Baseline		<45, ≥45 bis <65, ≥65	n.a.*	
DLQI zu Baseline		<10, ≥10	n.a.*	
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)		<20, ≥20	n.a.*	
Biologika		Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten	n.a.*	
Geschlecht		Männlich, Weiblich	n.a.*	
Geographische Lage		Nordamerika, Nicht Nordamerika	n.a.*	
Ethnische Herkunft		Weiß, andere	n.a.*	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand der Meta-Analyse mit festem Effekt über alle Subgruppen der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien hinweg ermittelt. *Der Interaktions-p-Wert war nicht bestimmbar, da es in mindestens einer Subgruppe der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien kein Ereignis gab. DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; n.a.: nicht anwendbar; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		
<p>Tabelle 27: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen von UE von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 (Meta-Analyse) aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p>		
Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	<b>Interaktions-p-Wert<sup>a</sup> für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe Meta-Analyse aus VOYAGE 1 und 2 (Guselkumab vs. Adalimumab)</b>
<b>Zeit bis zum Erreichen von UE von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28</b>		
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65	n.a.*

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	DLQI zu Baseline	<10, ≥10	0,29	
	PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20	0,60	
	Biologika	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten	0,83	
	Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,52	
	Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika	0,28	
	Ethnische Herkunft	Weiß, andere	0,87	
	<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand der Meta-Analyse mit festem Effekt über alle Subgruppen der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien hinweg ermittelt.                      *Der Interaktions-p-Wert war nicht bestimmbar, da es in mindestens einer Subgruppe der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien kein Ereignis gab.                      DLQI: Dermatology Life Quality Index; n.a.: nicht anwendbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### **Literaturverzeichnis**

1. Janssen 2018a. *Dossier-Zuschnitt hf-PGA ss-IGA SOC und PGA*. Data on file.
2. Janssen 2018b. *Dossier-Zuschnitt Meta-Analyse VOYAGE* Data on file.
3. Janssen 2018c. *Neuer Zuschnitt Meta-Analyse VOYAGE*. Data on file.
4. Janssen 2018d. *Neuer Zuschnitt Subgruppen-Meta-Analyse VOYAGE* Data on file.
5. Janssen 2018e. *Neuer Zuschnitt VOYAGE 1*. Data on file.
6. Janssen 2018f. *Neuer Zuschnitt VOYAGE 2*. Data on file.
7. Janssen 2018g. *POLARIS PSSD und ss-IGA*. Data on file.

## 5.2 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Datum	19. März 2018
Stellungnahme zu	Guselkumab/ Tremfya® Vorgangsnummer 2017-12-01-D-330
Stellungnahme von	<i>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co.KG</i> Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2018 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Guselkumab (Tremfya®) veröffentlicht (<a href="https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/332/#tab/nutzenbewertung">https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/332/#tab/nutzenbewertung</a>).</p> <p>Guselkumab ist zugelassen für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt. Es ergeben sich daraus zwei Subpopulationen. Subpopulation A besteht aus erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Subpopulation B besteht aus erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für Subpopulation A Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Photosoletherapie, NB-UVB) oder Secukinumab und für Subpopulation B Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab fest.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Gewicht des Psoriasis-Patienten</b></p> <p><u>Originalwortlaut:</u></p> <p>Dossierbewertung A17-60, S. 116: „Legt man das durchschnittliche Körpergewicht für Erwachsene von <u>76,3 kg</u> gemäß den Angaben des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2013 [54] zugrunde (...)“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Mikrozensus ist eine statistische Erhebung und verfolgt das Ziel einer repräsentativen Abbildung der Bevölkerungsstruktur in Deutschland. Bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg (entsprechend des Mikrozensus) anzunehmen, spiegelt die Realität nicht wider und führt somit zu einer falschen Verbrauchsberechnung.</p> <p>Laut aktueller Ergebnisse der PsoHealth3 Studie, in der insgesamt 1.265 Patienten eingeschlossen wurden, sind Psoriasis-Patienten tendenziell als übergewichtig einzustufen. Der BMI der untersuchten Patienten lag im Durchschnitt bei 28 und war demnach höher als der durchschnittlich ermittelte BMI von 25,9 in der Normalbevölkerung (1). Dies bestätigen auch weitere Untersuchungen des Instituts für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen, in denen das Durchschnittsgewicht eines Psoriasis-Patienten zwischen 79 kg und 87,2 kg lag. Das PsoBest-Register zeigt ebenso ein erhöhtes</p>	<p>Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg<sup>18</sup>, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis über dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p>

<sup>18</sup> Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013. [\[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile\]](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Durchschnittsgewicht von 90,7kg bei Männern und von 77,5kg bei Frauen (2). Diese Daten werden gestützt durch die Auswertung des ESPRIT-Registers, die bei knapp 6.000 Patienten ein Durchschnittsgewicht von 87 kg gezeigt hat (3). Das internationale PSOLAR-Register zeigt mit einem mittleren BMI von 30,91 (kg/m<sup>2</sup>) über rund 12.000 Patienten ebenfalls, dass Psoriasis-Patienten ein i.d.R. deutlich erhöhtes Körpergewicht aufweisen, im Vergleich zur Normalbevölkerung (4). Zur korrekten Berechnung des Medikations-Verbrauchs sollte daher ein Wert herangezogen werden, der entsprechend an die Realität bei Psoriasis-Patienten angepasst ist.</p>	
<p><b>Patientenrelevanz von PASI 75 und PASI 90</b></p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossierbewertung A17-60, S. 97: „Ansprechen (PASI 90, PASI 75): nicht eingeschlossen, ergänzend dargestellt.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Je höher die PASI-Reduktion, desto größer ist der Nutzen für den Psoriasis-Patienten in Bezug auf eine verbesserte Symptomatik und damit einhergehend auch einer Verbesserung der Lebensqualität. Hierbei stellt der PASI 75 einen wichtigen klinischen Endpunkt dar, wie auch in einem Artikel von Mattei et al. zur Korrelation von DLQI und PASI publiziert wurde (5). Hierfür wurden 2014 in einem systematischen Review 13 randomisierte klinische Studien (RCTs) analysiert. Eine</p>	<p>Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p><i>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</i></p> <p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Der PASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis- Erkrankung. Die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Reduktion des PASI stellte sich demnach als Prädiktor für den DLQI heraus. Die Analyse zeigte über die eingeschlossenen 13 RCTs hinweg eine positive Korrelation beider Parameter. Eine mittlere PASI-Reduktion um mindestens 75% zeigte eine deutliche Verminderung des DLQI und klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität von Patienten. Eine darüber hinausgehende PASI-Reduktion von über 90% könnte darüber hinaus für Patienten einen noch größeren Nutzen bedeuten (5). Auch der G-BA sieht PASI 75 und PASI 90 als patientenrelevante Endpunkte an (6). Daher sollten die Endpunkte PASI 90 und PASI 75 in die Nutzenbewertung mit eingeschlossen werden.</p>	<p>Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der PASI-Score kann zwischen 0 (keine Psoriasis- Anzeichen) und 72 liegen.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung wurde der PASI als Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90 oder 100 operationalisiert und herangezogen.</p>
<p><b>Auswertung des NAPSI 100</b></p> <p><u>Originalwortlaut:</u></p> <p>Dossierbewertung A17-60, S. 11:  <u>„Der Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Nägel wurde im Studienverlauf ausschließlich bei Patientinnen und Patienten erhoben, die Nagelpsoriasis zu Studienbeginn hatten.“</u></p> <p>Dossierbewertung A17-60, S. 102:          „Die Erfassung der Nagelpsoriasis wird als patientenrelevant angesehen und <u>in die Bewertung eingeschlossen</u>. Es werden sowohl die Analysen über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem NAPSI-Wert von 0 (NRI) als auch über die Zeit bis zum Erreichen des NAPSI-Wertes von 0 betrachtet. Wie auch für PASI 100 oben beschrieben, erlauben diese Auswertungen zum einen eine Aussage darüber, wie viele Patientinnen und Patienten zu einem bestimmten Beobachtungszeitpunkt keine Anzeichen der Nagelpsoriasis haben, und</p>	<p><i>Symptomatik Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)</i></p> <p>Der NAPSI ist ein validiertes Instrument zur Bewertung und Schweregradeinteilung einer Nagel-Psoriasis durch den Prüfarzt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des NAPSI herangezogen. In beiden Studien erfolgte eine Erhebung der Erscheinungsfreiheit der Nägel mittels des NAPSI. Der Endpunkt wurde im Studienverlauf ausschließlich bei Patientinnen und Patienten erhoben, die Nagelpsoriasis zu Studienbeginn hatten. Zum einen der Anteil an Patienten, die zu Woche 24 einen NAPSI-Score von 0 erreichen und zum anderen die Time-to-Event-Auswertung zur medianen Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI Scores von 0.</p> <p>Die Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI von 0) wird als patientenrelevant eingeschätzt. Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0) zeigt sich weder auf Ebene der VOYAGE-Einzelstudien, noch in der metaanalytischen Auswertung beider Studien und weder für die Auswertung über den</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zum anderen darüber, wie schnell die Wirkstoffe ihre Wirkung zeigen.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Es wird begrüßt, dass die Auswertung des NAPSİ mit nur denjenigen Patienten, die zu Studienbeginn eine Nagelbeteiligung hatten, eingeschlossen wurden. Diesem Vorgehen wird gefolgt und stellt das übliche Vorgehen dar. Ein solches Vorgehen erlaubt eine Beurteilung der Verbesserung der Nagelbeteiligung der Patienten durch die Therapie. Eine Auswertung dieser Patienten erlaubt keine Aussage über die Verbesserung im Vergleich zur Baseline und könnte daher zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.</p>	<p>Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem NAPSİ 0 noch für die Zeit bis zum Erreichen eines NAPSİ 0 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die Studie VOYAGE1 zeigt sich zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Nachteil von Guselkumab gegenüber Adalimumab (HR 0,59 [95 %-KI 0,38; 0,92]; p-Wert = 0,019); diesem Effekt stehen jedoch zu Woche 48 nicht-signifikante Unterschiede der Time-to-Event Auswertung zum NAPSİ sowie die nicht-signifikanten Ergebnisse der Einzelstudien wie auch der Metaanalyse zu Woche 24 entgegen.</p>
<p><b>Bildung von Teilpopulationen</b></p> <p><u>Originalwortlaut:</u></p> <p>Dossierbewertung A17-60, S. 55:</p> <p>„Für die vorliegende Nutzenbewertung ist unklar, ob der pU bei der <u>Bildung seiner Teilpopulation</u> ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen hat, bei denen vorherige systemische Therapien, entsprechend der Anforderung des G-BA, unzureichend angesprochen haben oder nicht toleriert wurden oder kontraindiziert sind. (...) Beide Unklarheiten führen dazu, dass aus der Metaanalyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 für alle dargestellten Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden können.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	<p>Basis der Nutzenbewertung für Patientenpopulation B sind die beiden doppelblinden, randomisierten Studien VOYAGE1 und VOYAGE2 sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 24.</p> <p>[...]</p> <p>In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine systemische Therapie oder Fototherapie infrage kommt und die entweder systemtherapienaiv waren oder bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt wurden. Die Einschlusskriterien waren in beiden Studien nicht auf Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung B beschränkt, nämlich diejenigen, bei denen eine systemische Therapie (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und Psoralen und Ultraviolett A-Licht [PUVA]) unzureichend angesprochen hat oder unverträglich beziehungsweise kontraindiziert ist. Demnach sind für beide Studien für die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es kann davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Patienten eine vorherige systemische Therapie aufgrund von einem unzureichenden oder fehlenden Ansprechen oder einer Unverträglichkeit abbricht und daher korrekterweise in die Subpopulation B fällt. Es gibt keine weitere medizinische Rationale, warum ein Patient, der unter Therapie mit einem bestimmten Wirkstoff ein gutes Ansprechen hat, zu einem Wirkstoff wechseln sollte, der sich noch in der klinischen Prüfung befindet.</p> <p>Weiterhin gibt es keine Evidenz oder medizinische Rationale für die Annahme eines unterschiedlichen Therapieansprechens zwischen Patienten, die eine systemische Therapie auf Grund von unzureichendem Ansprechen oder Intoleranz beendet haben, oder bei denen eine Kontraindikation ggü. einer systemischen Therapie vorlag, gegenüber Patienten, die ein erfolgreiches Ansprechen unter einer systemischen Therapie hatten.</p>	<p>Nutzenbewertung jeweils nur Teilpopulationen relevant. Der seitens des pharmazeutischen Unternehmers mit Dossiereinreichung vorgelegte Zuschnitt der relevanten Teilpopulationen schloss alle Patientinnen und Patienten mit einem DLQI <math>\leq 10</math> zu Studienbeginn aus; auch bestanden Unsicherheiten, ob die vom pU gebildete Teilpopulation bezüglich Vortherapie die durch den G-BA definierte Teilpopulation in Gänze abbildet.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Informationen sowie ein Neuzuschnitt der Patientenpopulation vorgelegt, so dass auf Basis der Diskussion in der mündlichen Anhörung diese neu vorgelegten Auswertungen für die Ableitung des Zusatznutzens für die Patientenpopulation B herangezogen wird.</p> <p>Für die Studie VOYAGE1 basieren die Ergebnisse auf der Teilpopulation aus 170 Patienten im Guselkumab-Arm sowie 179 Patienten im Adalimumab-Arm, wohingegen aus der Studie VOYAGE2 294 Patienten unter Guselkumab-Behandlung sowie 138 Patienten unter Adalimumab-Therapie für die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.</p> <p>Ergänzend zur metaanalytischen Zusammenfassung der VOYAGE-Studien zu Woche 24 werden für die Nutzenbewertung auch die Woche 48-Daten der Studie VOYAGE1 abgebildet und ergänzend herangezogen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>[...]</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patientenpopulation B</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 auf Basis von zwei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studien. Aus den Studien war jedoch jeweils nur ein Teil der eingeschlossenen Patienten für die Nutzenbewertung relevant, die aufgrund der Vortherapien die Charakteristika der Patientenpopulation B erfüllten.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer der patientenberichteten Symptomatik (Endpunkt PSSD) sowie der Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut ss-IGA als niedrig eingestuft. Für die beiden Endpunkte mit hohem Verzerrungspotential liegen zwar hohe Anteile an ersetzten Werten zu Grunde, jedoch wurde durch zusätzliche Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse für die patientenberichtete Symptomatik (PSSD) gezeigt. Das Verzerrungspotential des Endpunktes ss-IGA kann nicht abschließend beurteilt werden.</p> <p>Die Ergebnissicherheit wird folglich als hoch angesehen. Insgesamt erfolgt auf Basis zweier randomisierter, doppelblinder und direktvergleichender Studien eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Beleg.</p>
<b>Berechnung von Patientenzahlen in der Subpopulation B</b>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Originalwortlaut:</u></p> <p>Dossierbewertung A17-60, S. 113f: „Der Fragestellung B legt der pU ebenfalls die Daten des PsoBest-Registers aus dem Jahr 2017 zugrunde [40]. Er überträgt den Anteil der Patientinnen und Patienten, die bei Einschluss in das Register <u>mit einem Biologikum behandelt wurden (32,4 %)</u> auf die Grundgesamtheit und nimmt an, dass dieser dem Anteil der Patientengruppe entspricht, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen. (...) Der vom pU herangezogene Anteilswert von 32,4 % entspricht dem Anteil der Patientengruppe, die mit einem Biologikum behandelt werden, <u>gemessen an allen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (mit und ohne Psoriasis-Arthritis) und einer systemischen Therapie</u> [40]. Die Übertragbarkeit dieses Anteils auf die Grundgesamtheit, die keine Eingrenzung auf die Art der Therapie vornimmt, ist nicht gegeben. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in Fragestellung B stellt somit eine Überschätzung dar, <u>da der pU keine Einschränkung auf systemisch therapierte Patientinnen und Patienten vornimmt.</u>“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der Argumentation vom pU, die 32,4% zur Berechnung des Anteils der Subpopulation B heranzuziehen, wird grundsätzlich gefolgt und</p>	<p>Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Diese stützen sich auf den Beschluss des G-BA zu Secukinumab im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015<sup>19</sup>.</p>

<sup>19</sup> Beschluss vom 27. November 2015 zu Secukinumab.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>entspricht aus Sicht von AbbVie der Realität, da das PsoBest-Register als Quelle zitiert wurde. Der Kritik vom IQWiG wird jedoch gefolgt, dass die Berechnung nur auf die Patienten vorgenommen werden sollte, die systemisch behandelt werden. Da das PsoBest-Register, welches als Quelle herangezogen wurde, auch nur diejenigen Patienten, die systemisch behandelt werden, beinhaltet, sollten die 32,4% auch auf diese 30% der systemisch-behandelten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis berechnet werden und nicht auf die gesamte Population der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis.</p>	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	



Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Jacobi A, Langenbruch A, et al. Prevalence of Obesity in Patients with Psoriasis: Results of the National Study PsoHealth3. *Dermatology*. 2015;231(3):231-8.
2. Augustin M, Spehr C, et al. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(1):48-57.
3. Menter et al. Five-year analysis from the ESPRIT 10-year postmarketing surveillance registry of adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015:410-9.
4. Gottlieb AB, Kalb RE, et al. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(12):1441-8.
5. Mattei PL, Corey KC, et al. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28(3):333-7.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab. vom 27. November 2015.

### 5.3 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGa

Datum	19.03.2018
Stellungnahme zu	Guselkumab (Tremfya®) bei Plaque-Psoriasis – Stellungnahme - Guselkumab - 2017-12-01-D-330 gemäß § 35a SGB V Verfahren 2017-12-01-D-330
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Guselkumab (Tremfya®) ist zugelassen zur „Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen“ [1].</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 01.03.2018 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2].</p> <p>Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Guselkumab Stellung zu nehmen. Das Produkt Abatacept (Orencia®) ist neben der Behandlung der rheumatoiden Arthritis seit dem 23.06.2017 auch für die Behandlung von Psoriasis Arthritis (PsA) bei Erwachsenen zugelassen [3]. Daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Guselkumab Bristol-Myers Squibb.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 96 ff	<p><b>Endpunkte</b></p> <p>Anmerkung: Patientenrelevanz von PASI 75 und PASI 90</p> <p>In den vorliegenden Studien werden die Endpunkte PASI 75, PASI 90 und PASI 100 erhoben. Vom IQWiG wird allerdings für den Psoriasis Area and Severity Index (PASI) nur das Kriterium „Remission“, d.h. PASI 100 formal eingeschlossen, während die Operationalisierungen für Ansprechend PASI90 und PASI75 „nicht eingeschlossen“, sondern nur „ergänzend dargestellt“ werden ([2], S. 110). Dieses Vorgehen wird vom IQWiG im Wesentlichen mit möglichen verbleibenden den Patienten beeinträchtigenden Symptomen trotz Erreichen von PASI75 oder PASI90 begründet ([2]). Der fehlende formale Einschluss des Ansprechens im PASI steht sowohl im Widerspruch zu den –älteren– Empfehlungen der EMA [4] und klinischen Experten [5], als auch der Beurteilung dieser Endpunkte im Jahr 2017 durch den G-BA, beispielsweise in der Bewertung von Secukinumab [6] oder auch von Ixekizumab [7].</p>	<p>Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p><i>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</i></p> <p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Der PASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis- Erkrankung. Die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der PASI-Score kann zwischen 0 (keine Psoriasis- Anzeichen) und 72 liegen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>Vorgeschlagene Änderung:</b> <b>Berücksichtigung des Erreichens von PASI90 und PASI75 durch das IQWiG nicht nur ergänzend, sondern auch formal als patientenrelevante Endpunkte für die Morbidität.</b>	Für die vorliegende Bewertung wurde der PASI als Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90 oder 100 operationalisiert und herangezogen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag International NV. Tremfya - Fachinformation [online]. 2017. [Aufgerufen am 16.03.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021847>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Guselkumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018. [Aufgerufen am 16.03.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2212/2017-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Guselkumab-D-330.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2212/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Guselkumab-D-330.pdf).
3. Bristol-Myers Squibb (BMS). Fachinformation ORENCIA® 250 mg Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 07.2017. [Aufgerufen am 16.03.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010292>.
4. European Medicines Agency (EMA). GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS [online]. 2004. [Aufgerufen am 16.03.2018]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003329.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf).
5. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Archives of dermatological research. 2011 Jan;303(1):1-10.Epub 2010/09/22.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) [online]. 2017. [Aufgerufen am 16.03.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3037/2017-08-17\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab\\_D-276\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3037/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_BAnz.pdf).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 [online]. 2017. [Aufgerufen am 16.03.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17\\_AM-RL-XII\\_Ixekizumab\\_D-275\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_BAnz.pdf).



#### 5.4 Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	20.03.2018
Stellungnahme zu	Guselkumab/Tremfya®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Anmerkung zu Abschnitt 2.6.2.3.2 der IQWiG Nutzenbewertung: Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung - Studienpool</b></p> <p>Für Fragestellung B (Erwachsene, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen) ergab die Überprüfung des Studienpools durch das IQWiG mit der Phase-2-Studie X-PLORE eine weitere potenziell relevante Studie (1).</p> <p>Der pU schloss diese Studie aufgrund des nicht fachinformationsgemäßen Einsatzes von Guselkumab aus. Laut Fachinformation soll Guselkumab in einer Dosierung von 100 mg als subkutane Injektion in den Wochen 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 8 Wochen angewendet werden (2). In der Studie X-PLORE wurden verschiedene Dosierungs- und Applikationsintervalle gegenüber Adalimumab und Plazebo untersucht. Die zugelassene Dosierung von 100 mg wurde im Rahmen dieser Studie zu Woche 0, 8 und 16 und dann alle 8 Wochen über einen Zeitraum von 40 Wochen gegeben. Damit entspricht das Dosierungsintervall in dem entsprechenden Arm der Studie X-PLORE nicht der Zulassung von Guselkumab.</p> <p>Das IQWiG kritisiert, dass der Ausschluss der Studie nicht ausreichend vom pU begründet wurde. Weiterhin führt das IQWiG</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Basis der Nutzenbewertung für Patientenpopulation B sind die beiden doppelblinden, randomisierten Studien VOYAGE1 und VOYAGE2 sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 24.</p> <p>Bei den Studien VOYAGE1 und VOYAGE2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien mit Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie oder Fototherapie infrage kommt und die entweder systemtherapienaiv waren oder bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt wurden. In den relevanten Studienarmen wurde Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab untersucht.</p> <p>Das Design beider Studien umfasste eine je 4-wöchige Screeningphase, der sich eine 24-(VOYAGE2) bzw. 48-wöchige (VOYAGE1), verblindete Behandlungsphase anschloss, gefolgt von einer offenen Verlängerungsphase. In die Studie VOYAGE1 wurden insgesamt 837 und in die Studie VOYAGE2 992 Patienten im Zuteilungsverhältnis 2:1:2 (VOYAGE1)</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aus, dass der Ausschluss jedoch keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung hätte. Die Studie wäre auch aufgrund der geringen Patientenzahl in den relevanten Studienarmen der X-PLORE auszuschließen (1).</p> <p>Die Kritik einer nicht ausreichenden Begründung für den Ausschluss der Studie X-PLORE ist nicht nachzuvollziehen, da eine zulassungskonforme Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels eine Grundvoraussetzung für die Nutzenbewertung darstellt und die Studie vom IQWiG selbst als nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung von Guselkumab erachtet wird.</p>	<p>beziehungsweise 2:1:1 (VOYAGE2) auf die Studienarme Guselkumab (VOYAGE1: n = 329; VOYAGE2: n = 496), Placebo (VOYAGE1: n = 174; VOYAGE 2: n = 248) und Adalimumab (VOYAGE1: n= 334; VOYAGE2: n = 248) randomisiert. Der Schweregrad der Erkrankung wurde in beiden Studien anhand der Kriterien BSA <math>\geq</math> 10, PASI <math>\geq</math> 12 und Static Physician's Global Assessment (sPGA) <math>\geq</math> 3 definiert. Als primäre Endpunkte erhoben beide Studien den PASI 90 sowie den IGA-Wert von 0 oder 1. Als Sekundäre Endpunkte wurden u.a. Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erfasst. Die Behandlung erfolgte in beiden Studien sowohl im Guselkumab- als auch im Adalimumab-Arm im Wesentlichen entsprechend der jeweiligen Fachinformation.</p> <p>Sowohl in der VOYAGE1-, als auch in der VOYAGE 2-Studie erfolgte im Anschluss an die Behandlungs- bzw. Rerandomisierungsphase eine offene Verlängerungsphase bis Woche 160. In dieser wurden Patientinnen und Patienten aller Studienarme mit Guselkumab behandelt. Sowohl die Rerandomisierungsphase als auch die offene Verlängerungsphase sind aufgrund des fehlenden Vergleichs zu Adalimumab nicht für die Bewertung relevant und werden im Folgenden nicht weiter betrachtet. Analog wird auch der Placeboarm nicht herangezogen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine systemische Therapie oder Fototherapie infrage kommt und die entweder systemtherapienaiv waren oder bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt wurden. Die Einschlusskriterien waren in beiden Studien nicht auf Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung B beschränkt, nämlich diejenigen, bei denen eine systemische Therapie (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und Psoralen und Ultraviolett A-Licht [PUVA]) unzureichend angesprochen hat oder unverträglich beziehungsweise kontraindiziert ist. Demnach sind für beide Studien für die Nutzenbewertung jeweils nur Teilpopulationen relevant. Der seitens des pharmazeutischen Unternehmers mit Dossiereinreichung vorgelegte Zuschnitt der relevanten Teilpopulationen schloss alle Patientinnen und Patienten mit einem DLQI <math>\leq 10</math> zu Studienbeginn aus; auch bestanden Unsicherheiten, ob die vom pU gebildete Teilpopulation bezüglich Vortherapie die durch den G-BA definierte Teilpopulation in Gänze abbildet.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Informationen sowie ein Neuzuschnitt der Patientenpopulation vorgelegt, so dass auf Basis der Diskussion in der mündlichen Anhörung diese neu vorgelegten Auswertungen für die Ableitung des Zusatznutzens</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für die Patientenpopulation B herangezogen wird.</p> <p>Für die Studie VOYAGE1 basieren die Ergebnisse auf der Teilpopulation aus 170 Patienten im Guselkumab-Arm sowie 179 Patienten im Adalimumab-Arm, wohingegen aus der Studie VOYAGE2 294 Patienten unter Guselkumab-Behandlung sowie 138 Patienten unter Adalimumab-Therapie für die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.</p> <p>Ergänzend zur metaanalytischen Zusammenfassung der VOYAGE-Studien zu Woche 24 werden für die Nutzenbewertung auch die Woche 48-Daten der Studie VOYAGE1 abgebildet und ergänzend herangezogen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 599: Guselkumab (Plaque-Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018.
2. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Tremfya® 100 mg Injektionslösung. Stand 2017.

## 5.5 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	21. März 2018
Stellungnahme zu	Guselkumab / Tremfya®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH



Am 01.12.2017 hat für Guselkumab auf Grundlage des von der Janssen-Cilag GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen.

Am 01.03.2018 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 599) zur Dossierbewertung von Guselkumab (Indikation Plaque-Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Patientenrelevanz der PASI 75- und PASI 90-Response**

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Patientenrelevanz der PASI 75- und PASI 90-Response</b></p> <p>Das IQWiG zieht für die Bewertung des Zusatznutzens primär den Endpunkt PASI 100-Response heran und stellt die PASI 75 und 90-Response nur ergänzend dar. Dies begründet das IQWiG damit, dass die Auswertungen zur PASI 75 und 90-Response keine Auskunft darüber erlauben, wie belastend die verbleibenden Symptome für den Patienten sind. Demzufolge ist die Einschätzung der klinischen Relevanz einer Änderung aus Sicht des IQWiG schwierig.</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH sieht neben der PASI 100-Response auch die PASI 75- und PASI 90-Response als relevant für die Nutzenbewertung an. Dies stimmt mit den deutschen und europäischen S3-Leitlinien überein, in denen insbesondere die PASI 75-Response als aktuelles Therapieziel definiert ist (1, 2). Zudem wird auch in internationalen HTA-Bewertungen die PASI 75-Response als klinisch relevantes Outcome berücksichtigt (3-5).</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Nach Auffassung der Novartis Pharma GmbH sollten neben der PASI 100-Response auch die PASI 75- und PASI 90-Response zu Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	<p>Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p><i>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</i></p> <p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Der PASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis- Erkrankung. Die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der PASI-Score kann zwischen 0 (keine Psoriasis- Anzeichen) und 72 liegen.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung wurde der PASI als Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90 oder 100 operationalisiert und herangezogen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). AWMFS3-Leitlinie 013-001 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2017. 2017.
2. E. D. F. in cooperation with EADV and IPC. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015. 2015.
3. National Institute for Health Care Excellence (NICE). Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Issued: July 2015. NICE technology appraisal guidance 350. 2015.
4. PBAC. Public Summary Document - March 2015 PBAC Meeting. 5.22 Secukinumab. 2015.
5. Scottish Medicines Consortium (SMC). secukinumab 150mg pre-filled syringe, 150mg pre-filled pen (Cosentyx®) SMC No. (1054/15). 2015.

**Stellungnahme: Almirall Hermal GmbH**

Datum	22.03.2018
Stellungnahme zu	Guselkumab/Tremfya®
Stellungnahme von	Almirall Hermal GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Almirall Hermal GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Arzneimittel in der Indikation mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis und nimmt im Verfahren zu Guselkumab wie folgt Stellung:</p> <p>Guselkumab ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [1]. Der pU reichte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein Nutzendossier für die folgenden Teilanwendungsgebiete ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.“</li> <li>• „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.“</li> </ul>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>1. Gleichwertigkeit der aufgelisteten zweckmäßigen Vergleichstherapien für das Teilanwendungsgebiet A</b></p> <p>Der G-BA definiert die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen,</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V). Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• „Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (NB-UV-B oder Photosoletherapie) oder Secukinumab.</li></ul> <p>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.“</p> <p>Almirall Hermal ist der Auffassung, dass es sich bei der Phototherapie nicht um eine systemische Therapie, sondern um eine physikalische Behandlungsmethode handelt. Dies wurde in vergangenen Verfahren zur Plaque Psoriasis auch von Vertretern der Fachgesellschaft betont [17]. Somit bildet die Phototherapie mit all ihren Formen keine zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p> <p>Zudem impliziert die verwendete „oder“-Verknüpfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass es sich bei den aufgelisteten Arzneimitteln um gleichwertige und austauschbare Therapieoptionen handelt, die für alle Patienten als gleichermaßen zweckmäßig aufzufassen sind. Dies ist aus mehreren Gründen jedoch nicht gegeben:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Laut Verfahrensordnung des G-BA Kapitel 5 § 6 Absatz 3 ist die Zulassung eines Arzneimittels im jeweiligen Anwendungsgebiet das erste Kriterium zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daher kommen die Wirkstoffe Methotrexat und Ciclosporin auf Grund ihrer Zulassung für Patienten mit schweren bzw. schwersten Formen der Psoriasis, nur für einen Teil der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage [18, 19].</li><li>• Mit dem Beschluss zu Secukinumab (erneute Nutzenbewertung, Vorgangsnummer 2017-03-01-D-276) bestätigt der G-BA</li></ul>	<p>nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfo Kriterien zu berücksichtigen.</p> <p>Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Secukinumab einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber dem Fumarsäureester Fumaderm® [20]. Diese Kategorie des Zusatznutzens stellt laut der Verfahrensordnung des G-BA Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Satz 2 „eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1“ dar. Secukinumab erreicht somit eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber einer ebenfalls vom G-BA aufgelisteten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alleine diese Tatsache zeigt deutlich, dass es sich hier nicht um gleichwertige und gegeneinander austauschbare zweckmäßige Vergleichstherapien handeln kann.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die aktuelle S3-Leitlinie gibt neben einer generellen Empfehlung zur Anwendung der verschiedenen Therapieoptionen als Induktionstherapie auch Empfehlungen bzw. Einschränkungen zur Anwendung als Langzeittherapie ab [5]. Hier zeigen sich bezüglich der Eignung als zweckmäßige Vergleichstherapie Unterschiede. So sollte eine Langzeittherapie mit Ciclosporin nur „im Ausnahmefall und nach Abwägung anderer Therapieoptionen durchgeführt werden“. Grund hierfür sind die mit einer Langzeittherapie verbundenen Arzneimittelrisiken, unter anderem irreversible Nierenfunktionsstörungen und ein erhöhtes Lymphomrisiko [5]. Ebenso ist für alle Phototherapien eine langfristig angelegte Erhaltungstherapie nach Erreichen der Erscheinungsfreiheit nicht angezeigt [6].</li></ul> <p>Neben den aufgelisteten Argumenten zeigt die Verfahrenshistorie in der Indikation Plaque-Psoriasis, dass auch der G-BA anfänglich nicht von einer gleichermaßen gegebenen Zweckmäßigkeit der Arzneimittel</p>	



Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ausging. So wurde der Zusatz „eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von (...)“, der im ersten Verfahren zu Secukinumab (Vorgangsnummer 2015-06-01-D-167) noch Bestand hatte, erst mit den Verfahren zu Ixekizumab (Vorgangsnummer 2017-03-01-D-275) und Secukinumab (erneute Nutzenbewertung, Vorgangsnummer 2017-03-01-D-276) aus der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie gestrichen [21, 23].</p> <p>In den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen zu Ixekizumab, Secukinumab (erneute Nutzenbewertung) und Brodalumab gibt der G-BA an, dass <i>„bei der Auswahl der Therapie im Vergleichsarm die Komorbiditäten und der Schweregrad der Erkrankung der eingeschlossenen Patienten sowie ggf. auftretende Nebenwirkungen der Arzneimittel zu berücksichtigen sind“</i> [10, 20, 24]. Dies ist jedoch in der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht abgebildet.</p> <p>In der Gesamtschau stellen die vom G-BA genannten Therapiealternativen – mit Ausnahme der Phototherapie – zweckmäßige Vergleichstherapien im Teilanwendungsgebiet A dar, sie sind jedoch nicht als „gleichermaßen zweckmäßig“ im Sinne des § 6 Abs. 4 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA anzusehen, wie es die „oder“-Verknüpfung impliziert. Somit muss die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie neben dem jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel auch den individuellen Bedarf des Patienten (z. B. hinsichtlich des Therapiebedarfs der Symptome, deren Lokalisation oder der Verminderung von Nebenwirkungen) berücksichtigen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung</b></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>systemische Therapie in Frage kommen, sollte lauten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Secukinumab</li> </ul> <p>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel <u>und</u> der <u>patientenindividuelle Therapiebedarf</u> sind zu berücksichtigen.</p>	
<p><b>2. Berücksichtigung von Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Für das Teilanwendungsgebiet B: „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt“, legt der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab</li> </ul> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, warum Etanercept nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das oben genannte Teilanwendungsgebiet B ist.</p> <p>Etanercept ist im oben genannten Teilanwendungsgebiet zugelassen [19] und wird in allen relevanten Leitlinien [5, 4, 9] gleichwertig neben allen anderen zugelassenen Biologika empfohlen. Eine Einschränkung der Empfehlung allein aufgrund geringerer Wirksamkeit, so wie sie der G-BA beurteilt [10], ist in keiner Leitlinie gegeben. Damit muss</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V).</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen.</p> <p>Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Etanercept nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ferner nicht nur auf der Beurteilung der Wirksamkeit der verschiedenen Therapiealternativen beruhen, sondern muss auch das Sicherheitsprofil und die Verträglichkeit der Wirkstoffe berücksichtigen. Eine Vielzahl von Publikationen zeigt, dass Etanercept ein besseres Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil hat als Adalimumab und Infliximab, welche beide im Gegensatz zu Etanercept Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind [4, 9, 11, 12, 14, 15].</p> <p>Da alle Leitlinien Etanercept weiterhin empfehlen, erfüllt der Wirkstoff alle Kriterien nach § 6 Abs. 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA, um in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen zu werden. Dies zeigt auch das aktuelle Update der AWMF S3-Leitlinie, die im Dezember 2017 veröffentlicht wurde. Auch hier erfolgt eine konsensbegründete Empfehlung für Etanercept [5].</p> <p>Zudem ist der Ausschluss von Etanercept aufgrund eines schlechteren Wirksamkeitsprofils gegenüber anderen Bestandteilen der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf die ebenfalls sehr hohe Heterogenität der unterschiedlichen Wirkstoffe in der Vergleichstherapie für das Teilanwendungsgebiet A nicht nachvollziehbar. Im Teilanwendungsgebiet A bestehen beträchtliche Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit zwischen den aufgelisteten Therapieoptionen. Dennoch hat der G-BA diese Therapieoptionen ohne Einschränkungen als Alternativen der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit „oder“ verknüpft (siehe obiger Punkt 2).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Teilanwendungsgebiet B: "Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt" muss lauten:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Adalimumab <u>oder</u> Etanercept oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab</li></ul>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

---

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.23	<p><b>1. Berücksichtigung von PASI 75 und PASI 90 als patientenrelevante Endpunkte</b></p> <p>Das IQWiG erkennt die Endpunkte PASI 75 und 90 (Response) nicht als patientenrelevant an. Es begründet dies damit, dass eine teilweise Reduzierung des PASI-Score keine Rückschlüsse dazu gibt, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patienten sind.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der G-BA widerspricht diesem Vorgehen in den tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab vom 27.11.2015 [2]. Hier zieht der G-BA zusätzlich zum PASI 100 (Remission) auch die PASI 75 und 90 (Response) für die Bewertung des Zusatznutzens hinzu und merkt dazu an: „Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.“. Dies deckt sich mit den Aussagen, der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, die sowohl den PASI 75 als auch den PASI 90 als relevante Therapieziele anerkennt [5]. Auch die Europäische Leitlinie beschreibt PASI 75 als „clinically meaningful improvement,“ [4].</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Neben der Remission (PASI 100) sollten PASI 75 und PASI 90 als patientenrelevante Endpunkte bewertet werden.</p>	<p>Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p><i>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</i></p> <p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Der PASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis- Erkrankung. Die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der PASI-Score kann zwischen 0 (keine Psoriasis- Anzeichen) und 72 liegen.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung wurde der PASI als Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90 oder 100 operationalisiert und herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.123	<p><b>2. Berücksichtigung von Biologika-Originalen bei der Kostendarstellung</b></p> <p>Das IQWiG stellt bei der Kostendarstellung für Infliximab nur die Kosten für das Biosimilar Inflectra® dar.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Auf Grund der fehlenden Evidenz zu den Biosimilars für Infliximab in der Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, sollten diese auch nicht in der Darstellung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden.</p> <p>Biosimilars können sich produktionsbedingt vom Referenzarzneimittel unterscheiden und dadurch auch in ihrer Wirksamkeit, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in der Psoriasis.</p> <p>Deshalb gilt die gesetzliche Austauschpflicht gemäß Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach §129 Absatz 2 SGB V nur für Bioidenticals und nicht für Biosimilars [16]. Bei den zugelassenen Präparaten Inflectra®, Remsima® und Flixabi® handelt es sich um Biosimilars zum Ursprungsprodukt Remicade®</p>	<p>Bei den Angaben zu den Jahrestherapiekosten handelt es sich um rechnerische Größen auf der Grundlage von regelhaften Dosierungsempfehlungen der Fachinformation. Entsprechend dem bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten zu berücksichtigenden Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel die wirtschaftlichste Option gewählt, so dass bei Wirkstoffen, welche auch als Biosimilars erhältlich sind, ausschließlich diese als wirtschaftlichere Variante dargestellt werden.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und nicht um Bioidenticals. Lediglich die Biosimilars Inflectra® und Remsima® sind zueinander identisch und dürfen gemäß Anlage 1 zum Rahmenvertrag nach § 129 SGB V gegeneinander ausgetauscht werden [16].</p> <p>Solange daher keine direkt-vergleichenden Studien vorliegen, die die Austauschbarkeit von Biosimilars und den jeweiligen Originalen im Anwendungsgebiet belegen, ist eine Preisreferenzierung dieser durch den G-BA nicht zulässig.</p> <p>Die Biosimilars werden aktuell in der Versorgung der Psoriasis kaum eingesetzt, so dass auch keine ausreichenden Erfahrungen aus dem praktischen Alltag vorliegen und sich daher diese Produkte noch nicht im Alltag bewährt haben.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Bei der Darstellung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen für Infliximab die Kosten für das Originalprodukt Remicade® dargestellt werden.</p>	
S.122	<p><b>3. Darstellung der Kosten von Methotrexat</b></p> <p>Das IQWiG berücksichtigt bei der Kostendarstellung von Methotrexat lediglich die orale Darreichungsform.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die alleinige Berücksichtigung der oralen Darreichungsform von Methotrexat ist aus mehreren Gründen nicht sachgerecht:</p>	<p>Für Methotrexat liegt sowohl für die orale als auch für die parenterale Darreichungsform eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 vor. Von den zur Verfügung stehenden Darreichungsformen wird in der Aufstellung der Kosten die wirtschaftlichste Option dargestellt.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Da Patienten in der Versorgungsrealität sowohl mit oralem als auch parenteralem Methotrexat (hierzu gehören Fertigspritzen und Pens) behandelt werden, sind die Kosten, die der GKV entstehen, höher als bei ausschließlicher Berücksichtigung der kostengünstigeren oralen Methotrexat-Therapie. Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie empfiehlt zudem Methotrexat „<i>vorzugsweise parenteral</i>“ zu verabreichen [5].</li> <li>• Die Kostenerstattung für Präparate mit dem Wirkstoff Methotrexat ist in Deutschland durch Festbeträge geregelt. Neben der seit Jahren bestehenden Festbetragsgruppe für die orale Darreichungsform wurde 2017 durch den G-BA eine weitere Festbetragsgruppe für die parenteralen Darreichungsformen gebildet (Beschluss vom 20.04.2017). Der G-BA begründet in seiner Verfahrensordnung in Kapitel 4 § 24 Absatz 1 Satz 2 die Bildung „<i>getrennter Festbetragsgruppen</i>“ folgendermaßen: „(...) <i>bei unterschiedlichen Applikationswegen (z.B. <b>parenteral versus oral</b>) und Applikationsorten (...) werden getrennte Festbetragsgruppen gebildet, wenn dies für die Therapie bedeutsam ist</i>“. Dadurch soll gewährleistet werden, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen. Die Bildung zweier Festbetragsgruppen</li> </ul>	<p>Kenntnis genommen.</p> <p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt.</p> <p>Für Methotrexat besteht ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p> <p>Im Rahmen der Kostendarstellung zieht der G-BA regelhaft den genannten Abschlag bei Zugrundelegung des Festbetrags ab.</p>



Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zeigt somit, dass sowohl die orale als auch die parenterale Darreichungsform vom G-BA als therapeutisch bedeutsam anerkannt wird. Dem entsprechend müssen auch beide Formen bei der Kostendarstellung berücksichtigt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Einen ähnlichen Schluss legt auch die Modulvorlage des G-BA zu Modul 3 nahe. Hier heißt es unter Abschnitt 3.3.3 (Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie): „<i>Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden.</i>“ Nur für den Fall, dass keine Festbeträge vorliegen, ist alleine das günstigste Arzneimittel darzustellen. Daher müssen die Preise für beide Darreichungsformen von Methotrexat dargestellt werden.</li></ul> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten von Methotrexat müssen sowohl die orale als auch parenterale Darreichungsformen berücksichtigt werden.</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
S. 115 S. 122	<p><b>4. Darstellung der Kosten für die Behandlung mit Photosoletherapie</b></p> <p>In der Kostendarstellung für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind die ausschließlich die Kosten für die NB-UVB aufgeführt.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der G-BA nennt in der zweckmäßigen Vergleichstherapie neben der NB-UVB Therapie auch noch die Photosoletherapie. Die Photosoletherapie ist laut G-BA Beschluss zur Balneophototherapie von 2008 neben der Bade-PUVA eine Variante der Balneophototherapie [13]. Die Bade-PUVA wird korrekterweise nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt, da das hierfür benötigte Fertigarzneimittel nicht mehr auf dem deutschen Markt zur Verfügung steht. Die Photosoletherapie ist jedoch immer noch eine verfügbare Therapieoption, da für die entsprechende Durchführung kein spezielles Fertigarzneimittel benötigt wird.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Darstellung der Jahrestherapiekosten muss um die Kosten der Photosoletherapie ergänzt werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Phototherapie</i></p> <table border="1" data-bbox="1198 726 2049 1260"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Bezeichnung der Leistung</th> <th>Anzahl</th> <th>Kosten pro Einheit</th> <th>Kosten pro Patient pro Jahr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td colspan="5">entfällt</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A</td> </tr> <tr> <td>Photosoletherapie</td> <td>Balneophototherapie (GOP 10350)<sup>20</sup></td> <td>patienten-individuell</td> <td>42,40 €<sup>21</sup></td> <td>patienten-individuell</td> </tr> <tr> <td>NB<sup>2</sup>-UV-B</td> <td>Sitzung Schmalband-UV-B</td> <td>patienten-individuell</td> <td>5,86 €<sup>1</sup></td> <td>patienten-individuell</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr	Zu bewertendes Arzneimittel					entfällt					Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A					Photosoletherapie	Balneophototherapie (GOP 10350) <sup>20</sup>	patienten-individuell	42,40 € <sup>21</sup>	patienten-individuell	NB <sup>2</sup> -UV-B	Sitzung Schmalband-UV-B	patienten-individuell	5,86 € <sup>1</sup>	patienten-individuell
Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr																												
Zu bewertendes Arzneimittel																																
entfällt																																
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A																																
Photosoletherapie	Balneophototherapie (GOP 10350) <sup>20</sup>	patienten-individuell	42,40 € <sup>21</sup>	patienten-individuell																												
NB <sup>2</sup> -UV-B	Sitzung Schmalband-UV-B	patienten-individuell	5,86 € <sup>1</sup>	patienten-individuell																												

<sup>20</sup> Die Leistungserbringung ist an die G-BA Vorgaben zur Balneophototherapie gebunden (Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung).

<sup>21</sup> Betrag nur einmal am Behandlungstag.

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>				
	<p>Weiterhin gilt Punkt 1 dieser Stellungnahme uneingeschränkt fort, dass die Phototherapie mit all ihren Formen keine zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt.</p>		<p>(GOP 30430)</p>			
	<p><b>5. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V</b></p> <p>Die Evidenzrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Vorgang Plaque-Psoriasis ist datiert auf August 2017.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die Liste der zugelassenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet umfasst nicht alle zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung von Guselkumab zugelassenen Arzneimittel und Publikationen. Damit ist die Evidenzrecherche gegenüber dem auf der Homepage des G-BA angegebenen Datenstand vom Februar 2018 veraltet.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Evidenzrecherche ist zu aktualisieren.</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen.</p> <p>Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>				

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 122	<p><b>6. Darstellung der zusätzlichen G-KV Kosten für alle Teilpopulationen</b></p> <p>Das IQWiG stellt in der Kostendarstellung die Jahrestherapiekosten als Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen dar.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Diese Vorgehensweise entspricht der Modulvorlage zu Modul 3. Hier heißt es [25]: <i>„Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen.“</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind für alle Teilanwendungsgebiete in den jeweiligen G-BA Beschluss mit aufzunehmen sofern regelhafte Unterschiede zwischen den Fach- oder Gebrauchsinformationen bestehen.</p>	<p><u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u></p> <p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p>Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.</p> <p>Für die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)). Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.</p> <p>Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab oder Infliximab eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Guselkumab, Secukinumab und Ustekinumab nicht erforderlich.</p> <p>Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich<sup>22</sup>. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.</p>

<sup>22</sup> „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“  
[http://www.dgvs.de/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/Hepatitis\\_B/Leitlinie\\_Hepatitis\\_B.pdf](http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf)

## Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag International NV (2017): Tremfya®; Fachinformation. Stand: 2017 [Zugriff: 14.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Secukinumab. [Zugriff: 14.03.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab\\_2015-06-01-D167\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: Plaque-Psoriasis. [Zugriff: 14.03.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2065/2017-09-01\\_Informationen-zVT\\_Brodalumab\\_D-309.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2065/2017-09-01_Informationen-zVT_Brodalumab_D-309.pdf).
4. Nast A, Gisondi P, Ormerod A, Saiag P, Smith C, Spuls P, et al. (2015): European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris—Update 2015—Short version—EDF in cooperation with EADV and IPC. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology; 29(12):2277-94.
5. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, et al. (2017): S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris – Update 2017. [Zugriff:14.03.2018]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-001l\\_S3\\_Therapie\\_Psoriasis-vulgaris\\_2017-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf).
6. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (2015): S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie. [Zugriff: 14.03.2018]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-029l\\_S1\\_UV-Phototherapie\\_Photochemotherapie\\_2015-08.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-029l_S1_UV-Phototherapie_Photochemotherapie_2015-08.pdf).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Ixekizumab. [Zugriff: 14.03.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-279/2017\\_07\\_11\\_Wortprotokoll\\_Ixekizumab\\_D-275.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-279/2017_07_11_Wortprotokoll_Ixekizumab_D-275.pdf).
8. Deutscher Psoriasis Bund e.V. (Juni 2014): Patientenleitlinie zur Behandlung der Psoriasis der Haut. [Zugriff: 21.06.2017]. URL: [https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKewjk t-H-M7UAhUBchQKHxphB24QFggmMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.awmf.org%2Fuploads%2Ftx\\_szleitlinien%2F013-001p\\_S3\\_Psoriasis\\_vulgaris\\_2014-06.pdf&usq=AFQjCNGcHQUNFQglvW\\_gSY7uJyCLH\\_58ew](https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKewjk t-H-M7UAhUBchQKHxphB24QFggmMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.awmf.org%2Fuploads%2Ftx_szleitlinien%2F013-001p_S3_Psoriasis_vulgaris_2014-06.pdf&usq=AFQjCNGcHQUNFQglvW_gSY7uJyCLH_58ew).
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2012): Psoriasis: assessment and management - Clinical guideline. [Zugriff: 14.03.2018]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-pdf-35109629621701>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab. [Zugriff: 14.03.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17\\_AM-RL-XII\\_Ixekizumab\\_D-275\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf).

11. Girolomoni G, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S, et al. (2012): Safety of anti-TNF $\alpha$  agents in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Immunopharmacology and immunotoxicology*; 34(4):548-60.
12. VA Pharmacy Benefits Management Services (2013): Biologics for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. [Zugriff: 14.03.2018]. URL: [https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjVo5SSgfXXAhVPKVAKHdmnB1EQFggnMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.pbm.va.gov%2Fclinicalguidance%2Fdrugmonographs%2FBiologicsinPsoriasisandPsoriaticArthritisMonographandLiteratureReview.pdf&usq=AOvVaw1OKluunWtx\\_2QepdRiBpf](https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjVo5SSgfXXAhVPKVAKHdmnB1EQFggnMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.pbm.va.gov%2Fclinicalguidance%2Fdrugmonographs%2FBiologicsinPsoriasisandPsoriaticArthritisMonographandLiteratureReview.pdf&usq=AOvVaw1OKluunWtx_2QepdRiBpf).
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (2008): Bekanntmachung [1572 A] eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Balneophototherapie vom 13. März 2008. [Zugriff: 14.03.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-645/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-645/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie_BAnz.pdf).
14. Brunasso AMG, Puntoni M, Salvini C, Delfino C, Curcic P, Gulia A, et al. (2011): Tolerability and safety of biological therapies for psoriasis in daily clinical practice: a study of 103 Italian patients. *Acta dermato-venereologica*; 91(1):44-9.
15. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, et al. (2015): Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA dermatology*; 151(9):961-9.
16. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband e.V. (2016): Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V in der redaktionellen Fassung vom 30. September 2016. [Zugriff: 14.03.2018]. URL: [https://www.abda.de/fileadmin/assets/Vertraege/Rahmenvertrag\\_ueber\\_die\\_Arzneimittelversorgung\\_nach\\_Paragraf\\_129\\_Absatz\\_2\\_SGB\\_V\\_20160930.pdf](https://www.abda.de/fileadmin/assets/Vertraege/Rahmenvertrag_ueber_die_Arzneimittelversorgung_nach_Paragraf_129_Absatz_2_SGB_V_20160930.pdf).
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Dimethylfumarat (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis vulgaris). [Zugriff: 14.03.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-317/2018\\_02\\_05\\_Wortprotokoll\\_Dimethylfumarat-D-316.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-317/2018_02_05_Wortprotokoll_Dimethylfumarat-D-316.pdf).
18. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (2014): metex® 2,5 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 2014 [Zugriff: 14.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. TEVA GmbH (2016): Ciclosporin Pro 25 mg / 50 mg / 100 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: 2016 [Zugriff: 14.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse). [Zugriff: 14.03.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab\\_D-276\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_TrG.pdf).
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Secukinumab. [Zugriff: 08.06.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab\\_2015-06-01-D167\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf).

22. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse). [Zugriff: 14.03.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3037/2017-08-17\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab\\_D-276\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3037/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_BAnz.pdf).
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): 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. [Zugriff: 14.03.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17\\_AM-RL-XII\\_Ixekizumab\\_D-275\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_BAnz.pdf).
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): 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 - Brodalumab. [Zugriff: 14.03.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4854/2018-03-01\\_AM-RL-XII\\_Brodalumab\\_D-309\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4854/2018-03-01_AM-RL-XII_Brodalumab_D-309_TrG.pdf).
25. Janssen-Cilag GmbH (2017). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Guselkumab (Tremfya®), Modul 3 A. [Zugriff: 14.03.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2210/2017-11-21\\_Modul3A\\_Guselkumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2210/2017-11-21_Modul3A_Guselkumab.pdf).



## 5.6 Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	20.03.2018
Stellungnahme zu	Guselkumab (Tremfya®) (2017-12-01-D-330)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Guselkumab als Hersteller des Wirkstoffs bzw. Arzneimittels</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methotrexat (metex<sup>®</sup>, MTX medac, Methotrexat medac, Trexject<sup>®</sup>), in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Fertigspritze und Fertigpen, u.a. zur Behandlung von Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica zugelassen [1] [2] [3] [4] [5].</li> </ul> <p>Der vorgenannte Wirkstoff wird in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Janssen-Cilag GmbH bzw. Janssen-Cilag International NV [6] [7] [8] [9], in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [10] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [11] angeführt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2) Die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige systemische Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis [6] [11] entspricht wegen der Nichteinbeziehung der Retinoide und Etanercept nicht den aktuellen nationalen und europäischen Behandlungsleitlinien der Fachgesellschaften [12] [13] [14].</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V).</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen.</p> <p>Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph LR     A[systemische Therapie] --&gt; B[Ciclosporin]     A --&gt; C[Fumar-säureester]     A --&gt; D[MTX]     A --&gt; E["Photo: UV-B Balneo-Photo PUVA"]     A --&gt; F[Retinoide]     B --&gt; G["+ topische Therapie"]     C --&gt; G     D --&gt; G     E --&gt; G     F --&gt; G     G --&gt; H[Adalimumab]     G --&gt; I[Etanercept]     G --&gt; J[Infliximab]     G --&gt; K[Ustekinumab]     </pre>	<p>Bei Betrachtung der aktuellen, aggregierten Evidenz wurde abgeleitet, dass der TNF-a-Antagonist Etanercept gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Biologika zum derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse in der Wirksamkeit unterlegen und somit nicht als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen ist.</p>
<p>3) Die definierten Therapieziele der aktuellen nationalen Behandlungsleitlinie lauten <b>[12]</b>:</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung  
(wird vom G-BA ausgefüllt)

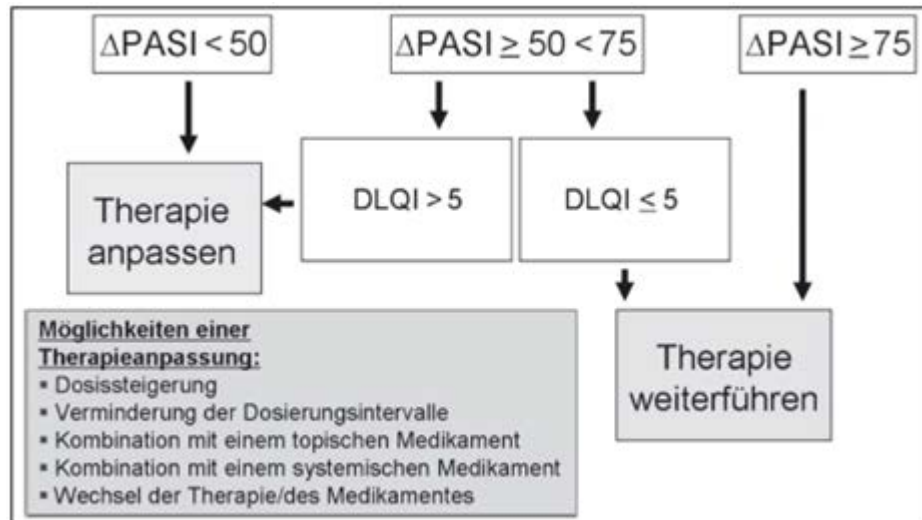


Abbildung 1: Therapieziele bei der Behandlung von Psoriasis.

Dahingegen legt der pharmazeutische Hersteller Janssen-Cilag in der POLARIS Studie Guselkumab vs. Fumarsäure fest: „Primärer Endpunkt der Studie war der PASI 90“ [11].

Darüber hinaus legt das IQWiG als Endpunkt die „Remission, erhoben mit dem PASI 100“ für seine Dossierbewertung fest [11].

In Summe sind sowohl das Nutzendossier des pharmazeutischen Hersteller als auch Nutzenbewertung durch das IQWiG gegenüber der durch den Hersteller ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäure insbesondere durch die Wahl der sehr ambitionierten klinischen Endpunkte benachteiligend und

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
entsprechen vor allem nicht den Therapiezielen der aktuellen deutschen Behandlungsleitlinie.	
<p>4) Mit der durch den Hersteller vorgelegten Daten aus der direktvergleichenden Studie Guselkumab vs. Fumarsäure [9] kann nach Einschätzung von Medac in keinem Fall ein „Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen“ [11] geschlossen werden.</p> <p>Die Studie ist nach Einschätzung von Medac gänzlich ungeeignet, um eine solche Aussage überhaupt treffen zu können.</p> <p>„Bei der POLARIS Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, Open-Label, aktivkontrollierte Phase IIIb-Studie, die in Deutschland mit einem verblindeten Endpunkterheber durchgeführt wurde“ [9]. Dieses Studiendesign lädt mit insbesondere in der Initialphase mit unterschiedlichen Dosierungsintervallen zu Verzerrungen geradezu ein. Darüber hinaus wird das Potenzial unerwünschter Nebenwirkungen insbesondere der Initialtherapie sowohl in Fachmedien als auch in Patientenmaterial hinreichend diskutiert und ist daher allgemein bekannt. Weil Ärzte und Patienten wussten, welche Behandlung angewendet wurde, ist es plausibel anzunehmen, dass Fumarsäure-Patienten vorschnell oder schneller aus der Studie herausgenommen wurden. Die vom Hersteller angeführte Argumentation, dass „ein verblindetes Studiendesign nicht umsetzbar war“, aber „das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in der POLARIS Studie als niedrig eingestuft“ wird [9], überzeugt Medac daher nicht.</p>	<p>Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte randomisierte, kontrollierte Studie POLARIS (n=119) mit einer primären Studiendauer von 24 Wochen (Teil 1 der Studie). Dabei handelt es sich um eine zweiarmige, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Guselkumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Die Studie schloss demnach Patienten ein, die entweder durch vorhergehende topische Therapien unzureichend therapiert worden sind, diese nicht vertragen haben oder aufgrund der Erkrankungsschwere zu Studieneinschluss für eine alleinige topische Therapie nicht (mehr) in Frage kamen. Der Schweregrad der Psoriasis wurde in der Studie definiert über einen Psoriasis Area Severity Index (PASI) &gt;10 oder eine betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area (BSA)) von &gt;10 % und einen Dermatology Life Quality Index (DLQI) von &gt;10.</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung für Patientenpopulation A</u></p> <p>Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, zeigt sich in den Endpunktkategorien Remission sowohl anhand des PASI 100, als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 %</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bzw. 90 % ein beträchtlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich ebenfalls deutliche positive Effekte, die einen Vorteil von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester belegen. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile für Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester neben der Betrachtung des Sicherheitsendpunkts „Abbruch wegen UE“ auch für die spezifische UEs „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie für „Hitzegefühl“.</p> <p>In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Guselkumab auf die untersuchten Morbiditäts-Endpunkte, auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie auf das Nebenwirkungsprofil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patientenpopulation A</u></p> <p>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer Gesamtmortalität als hoch eingestuft. Im</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rahmen der randomisierten, offenen Studie erfolgte ausschließlich die Endpunkterhebung des PASI durch einen verblindeten Prüfarzt. Die Erhebung von patientenrelevanten, subjektiv erhobenen Endpunkten erfolgte nicht verblindet: dies betrifft insbesondere die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1), SF-36 und Nebenwirkungen (außer SUE) zu.</p> <p>In der zugrundeliegenden Studie sind die Effekte zugunsten von Guselkumab sowohl im PASI 75, 90 und 100 als auch im DLQI und SF-36 PCS sehr groß, sodass sich im Bereich der Morbidität und der Lebensqualität eine deutliche Besserung zeigt. Ebenso verhält es sich in der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen: eine Verringerung von Abbrüchen wegen UE sowie von UEs im Endpunkt „Hitzegefühl“ wird trotz hohem Verzerrungspotential auf Endpunktebene aufgrund der Größe der Effekte als geringerer Schaden von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester eingeschätzt. Die Ergebnissicherheit wird folglich als hoch angesehen, weil nicht davon ausgegangen wird, dass die Beobachtung derart großer Effekte allein auf die Verzerrungsaspekte zurückzuführen ist.</p> <p>Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.</p>
5) Hinsichtlich der Wertigkeit von Fumarsäureestern zur Behand-	Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lung der Psoriasis bittet Medac um Aufnahme und Berücksichtigung der Ergebnisse der BRIGDE-Studie im Verfahren <b>[15]</b>.</p>	<p>allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V). Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>
<p>6) Der pharmazeutische Hersteller Janssen-Cilag führt bei der Darstellung der „Für die Therapie der Psoriasis in Deutschland zugelassene Arzneimittel“ Methotrexat mit den Applikationswegen „p. o., i. m., i. v. oder s. c.“ an <b>[8]</b>, um dann bei den „Angaben zum Behandlungsmodus“ mit „7,5 – 30 mg p.o.“ und bei den „Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ nur noch die Darreichungsform Tabletten anzuführen <b>[8]</b>.</p> <p>Medac erlaubt sich den ergänzenden Hinweis, dass darüber hinaus auch die Darreichungsformen Injektionslösung, Injektionslösung in einer Fertigspritze und insbesondere die besonders patientenfreundliche Injektionslösung in einem Fertigpen zur Behandlung der Psoriasis zugelassen und im deutschen Markt erhältlich sind, aber hier nicht angeführt und berechnet werden <b>[1] [2] [3] [5]</b>.</p>	<p>Für Methotrexat liegt sowohl für die orale als auch für die parenterale Darreichungsform eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 vor. Von den zur Verfügung stehenden Darreichungsformen wird in der Aufstellung der Kosten die wirtschaftlichste Option dargestellt.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt.</p> <p>Für Methotrexat besteht ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p> <p>Im Rahmen der Kostendarstellung zieht der G-BA regelhaft den genannten Abschlag bei Zugrundelegung des Festbetrags ab.</p>



Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>7) Die Publikation von Feldman et al., die der Hersteller zur Darstellung der Abbruchrate verschiedener systemischer Therapien anführt <b>[8]</b>, sollte mit der Publikation der 52wöchigen METOP-Studie mit subkutanem Methotrexat <b>[16]</b> zumindestens für MTX als überholt angesehen werden dürfen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>8) „Methotrexat ist zugelassen für schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind“ <b>[8]</b>.</p> <p>Mit der europäischen 52-wöchigen Phase-III-Studie METOP (Methotrexate optimized treatment schedule in patients with Psoriasis) wurde erstmals die subkutane Methotrexat-Gabe mit einer metex<sup>®</sup> Fertigspritze bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis geprüft <b>[16]</b>. Mit dieser Studie liegen nun auch für „mittelschwere und schwere Psoriasis vulgaris“ aktuelle Methotrexat-Daten vor, die sowohl klinisch als auch zulassungsrechtlich überzeugen.</p> <p>Medac hat die Daten der METOP-Studie zur europäischen Zulassungserweiterung eingereicht und erwartet in diesem Frühjahr die Zulassung von parenteralem Methotrexat zur Behandlung der mittelschweren und schweren Schuppenflechte.</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>9) Zwar gilt bislang bei mäßiger Studienlage die Wirksamkeit von Methotrexat und Fumarsäureestern bei der Behandlung der Schuppenflechten im direkten Studienvergleich mit leichter Überlegenheit von Methotrexat als vergleichbar <b>[17] [18]</b>.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V). Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>Jedoch zeigen sich in einem einfachen indirekten Vergleich mit den Wirksamkeitsdaten von subkutanem Methotrexat in der ME-TOP-Studie bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Psoriasis nach 24 Wochen <b>[16]</b> insbesondere beim primären Endpunkt PASI 75 deutliche Vorteile zu den in der BRIDGE-Studie erhobenen Wirk-samkeitsdaten mit Fumarsäureestern <b>[15]</b>:</p> <table border="0" data-bbox="136 651 1099 852"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;"><i>24 Wochen</i></th> <th style="text-align: left;"><i>MTX</i></th> <th style="text-align: left;"><i>FAE</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>• PASI 50:</td> <td>69%</td> <td>61%</td> </tr> <tr> <td>• <b>PASI 75:</b></td> <td><b>51%</b></td> <td><b>34%</b></td> </tr> <tr> <td>• PASI 90:</td> <td>24%</td> <td>19%</td> </tr> </tbody> </table>	<i>24 Wochen</i>	<i>MTX</i>	<i>FAE</i>	• PASI 50:	69%	61%	• <b>PASI 75:</b>	<b>51%</b>	<b>34%</b>	• PASI 90:	24%	19%	<p>nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>
<i>24 Wochen</i>	<i>MTX</i>	<i>FAE</i>											
• PASI 50:	69%	61%											
• <b>PASI 75:</b>	<b>51%</b>	<b>34%</b>											
• PASI 90:	24%	19%											
<p>10) In den letzten zehn Jahren hat sich hinreichend erwiesen, dass parenterales Methotrexat in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen besser bioverfügbar ist, eine höhere Wirksamkeit erzielt und zudem verträglicher ist als orales MTX <b>[19] [20] [21] [22]</b>.</p> <p>Darüber hinaus etabliert sich in jüngerer Zeit in der Behandlung der Psoriasis mit Methotrexat eine Startdosis von <math>\geq 15</math> mg als subkutane Gabe <b>[16] [23] [24]</b>.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V). Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>												
<p>11) Als Fazit möchte Medac anmerken, dass unseres Erachtens Methotrexat der attraktivere therapeutische Komparator für die Fragestellung 1 ist und hier inzwischen auch Werte für 24 und 52 Wochen zur Verfügung gestanden hätten <b>[16]</b>. Ferner stellt</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>												

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Methotrexat in allen Darreichungsformen gegenüber der Fumarsäure auch hinsichtlich der Therapiekosten die attraktivere Wahl für Kostenträger dar.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® PEN, Wedel November 2016
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Februar 2017
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel September 2017
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Tabletten, Wedel November 2014
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject® 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Mai 2017
- [6] Janssen-Cilag GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Guselkumab (Tremfya®). Modul 1, o.O. 2017
- [7] Janssen-Cilag GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Guselkumab (Tremfya®). Modul 2, o.O. 2017
- [8] Janssen-Cilag GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Guselkumab (Tremfya®). Modul 3A, o.O. 2017
- [9] Janssen-Cilag GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Guselkumab (Tremfya®). Modul 4A, o.O. 2017
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: Plaque-Psoriasis, o.O. 2017
- [11] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Guselkumab – (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2018 (= IQWiG-Berichte Nr. 599)
- [12] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke W-H, Dressler C, Gaskins M et al.), S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris – Update 2017, o.O. 2017
- [13] Nast A et al., European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC. JEADV 2015;29:2277-2294
- [14] Pathirana D et al., European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. JEADV 2009;23 Suppl 2:1-70
- [15] Mrowietz U et al., Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm® - and placebo-controlled trial (BRIDGE). Br J Dermatol. 2017;176:615-623
- [16] Warren RB et al., An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;389:528-537
- [17] Atwan A et al., Oral fumaric acid esters for psoriasis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 8. Art. No.: CD010497
- [18] Atwan A et al., Oral fumaric acid esters for psoriasis: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. Br J Dermatol. 2016;175:873-881

- [19] O'Connor A et al., The rapid kinetics of optimal treatment with subcutaneous methotrexate in early inflammatory arthritis: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:364
- [20] Schiff MH et al., Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses  $\geq 15$  mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1549-1551
- [21] Pichlmeier U, Heuer KU, Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32:563-571
- [22] Borman P et al., Letter to the Editor. Subcutaneous (SC) Methotrexate (MTX) is Better and Well-Tolerable than Oral MTX in Rheumatoid Arthritis Patients, Switched from Oral to SC Administration Due to Gastrointestinal Side Effects. *Open Rheumatol J.* 2014;8:18-19
- [23] Reich K et al., Therapie mit Methotrexat in der Dermatologie. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10:363-370
- [24] Warren RB et al., British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016. *Br J Dermatol.* 2016;175:23-44

## 5.7 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2018
Stellungnahme zu	Guselkumab (Tremfya®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.03.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den neuen Wirkstoff Guselkumab (Tremfya®) der Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Guselkumab wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für (1) Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (NB-UV-B oder Photosoletherapie) oder Secukinumab fest. Für (2) Patienten, die auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht in Frage kommen, legte der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Adalimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab fest.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG für die (1) Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu Fumarsäureester. Das IQWiG sieht auf Basis einer randomisiert-kontrollierten Studie ausschließlich positive Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität (Remission),</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p> <p>Für (2) Patienten, die auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht infrage kommen, sieht das IQWiG einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu Adalimumab. Für diese Patienten sieht das IQWiG auf Basis einer Meta-Analyse aus zwei randomisiert-kontrollierten Studien ausschließlich positive Effekte in den Kategorien Morbidität (Remission und patientenberichtete Symptomatik) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p>	
<p><b>Einstufung der Remission als nicht schwerwiegende Symptomatik nicht nachvollziehbar und nicht sachgerecht</b></p> <p>Das IQWiG ordnet für die Fragestellung 1 den Endpunkt Remission (PASI 100) in die Kategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen“ ein. Die Einschätzung des IQWiG ist nach Auffassung des vfa nicht nachvollziehbar und nicht sachgerecht.</p> <p>Für seine Einschätzung greift das IQWiG auf die Daten zur Schwere der Symptome zu Studienbeginn zurück. Da demnach in der POLARIS-Studie 75 % der Patienten in der Studie einen PASI &lt; 20 hatte bzw. der mediane PASI-Wert bei 15 bis 17 lag, geht das IQWiG davon aus, dass die PASI-Werte damit eher in einem nicht schwerwiegenden Bereich liegen würden.</p> <p>Festzustellen ist jedoch, dass alle untersuchten Patienten im Rahmen der Zulassungsindikation einer mittelschwerer bis schweren Psoriasis behandelt wurden. Auch beide vom IQWiG zitierten Quellen von Nast et</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>al. und der EMA zeigen eindeutig, dass Patienten mit solchen PASI-Werten der mittelschweren bis schweren Psoriasis einzuordnen sind. Eine Einordnung einer vollständigen Remission als „nicht schwerwiegend“ in einer bereits als mittelschwer bis schwer definierten Psoriasis ist nach Auffassung des vfa weder nachvollziehbar noch sachgerecht und sollte vom G-BA in seiner Beschlussfassung entsprechend korrigiert werden.</p>	
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie intransparent und mit Widersprüchen behaftet</b></p> <p>Die Inhalte der vom G-BA veröffentlichten „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ zum Vorgang „Plaque-Psoriasis“ mit dem angegebenen Stand August 2017 weisen Widersprüche auf und sind damit nicht nachvollziehbar im Hinblick auf die Festlegung und Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. So enthält die Tabelle auf S. 2 eine Auflistung der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO, wonach gilt: „Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.“ Zu diesem Kriterium der VerfO verweist der G-BA in der Tabelle auf S. 2 zunächst auf die zurückliegenden Beschlüsse zu Secukinumab vom 17.08.2017 sowie zu Ixekizumab vom 17.08.2017. Beide Beschlüsse werden jedoch im Dokument nicht weiter aufgeführt. Stattdessen stellt der G-BA in seiner Literaturrecherche den inzwischen nicht mehr aktuellen Beschluss zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 dar. Zudem enthält das Dokument in der Übersicht der nicht-</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V).</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen.</p> <p>Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>medikamentösen Behandlungsoptionen auch die PUVA. Dies, obwohl der G-BA die Konkretisierung der Phototherapie erst vor wenigen Wochen auf seiner Webseite angepasst hat. So ist gegenüber der Vergangenheit insb. die orale PUVA nicht mehr Gegenstand der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p><b>Damit ist es intransparent, auf welcher Grundlage der G-BA seine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen hat.</b></p> <p>Generell ist zudem anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p><b>G-BA verstößt gegen eigene Verfahrensordnung: zusammenfassende Dokumentation auch nach Jahren nicht verfügbar</b></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen; diese haben keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die zusammenfassende Dokumentation im Therapiegebiet der Psoriasis ist sogar für lange zurückliegende Verfahren wie das zu Secukinumab aus dem <b>Jahr 2015 immer noch nicht veröffentlicht</b>. Eine Berücksichtigung der darin ggf. enthaltenen relevanten Inhalte ist damit insb. für die Dossiererstellung nicht möglich. Zugleich ist das Verfahren damit intransparent und nicht nachvollziehbar, da eine <b>inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente seitens des G-BA nicht nachvollziehbar</b> ist.</p> <p>Diese Praxis der Nutzenbewertung des G-BA <b>widerspricht der eigenen Verfahrensordnung</b> (VerfO). Hierzu heißt es im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO des G-BA: <i>„Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält:</i></p> <ol style="list-style-type: none"><li><i>1. Beschreibung des Verfahrensablaufs,</i></li><li><i>2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier,</i></li><li><i>3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung,</i></li><li><i>4. Würdigung der vorgetragenen Argumente,</i></li><li><i>5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss.“</i><p>Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerfO des G-BA in Verbindung mit 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerfO: <i>„Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</i></p></li></ol>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen, b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf hervorgehen müssen.“</i>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**5.8 Stellungnahme: Prof. Dr. Matthias Augustin für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)**

Datum	20.03.2018
Stellungnahme zu	Guselkumab IQWiG Bericht A17-60
Stellungnahme von	Prof. Dr. Matthias Augustin für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) PsoNet e.V. – Regionale Psoriasisnetze in Deutschland Nationale Versorgungskonferenz zur Psoriasis  Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Vor diesem Hintergrund nimmt Prof. Dr. Augustin für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft zur Guselkumab-Dossierbewertung des IQWiG vom 01.03.2018 Stellung.



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Psoriasis vulgaris weist in Deutschland eine Prävalenz von etwa 2,5 % Prävalenz auf und stellt damit eine häufige und für viele Betroffene und ihre Angehörigen äußerst belastende chronisch-entzündliche Erkrankung dar<sup>23,24,25,26</sup>. Etwa 20% der Patientinnen und Patienten in dermatologischer Versorgung weisen zudem eine Psoriasis-Arthritis auf<sup>27,28</sup>. Die Komorbidität für kardiovaskuläre, metabolische und autoimmunologische Erkrankungen sowie Depression ist signifikant und etwa um den Faktor zwei erhöht<sup>29</sup>, dies bereits bei Kindern<sup>30,31</sup> und in</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

<sup>23</sup> Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schaefer I: Prevalence of Skin Lesions and Need for Treatment in a Cohort of 90 880 Workers. *Br J Dermatol* 2011; 165 (4): 865-873.

<sup>24</sup> Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M: Co-Morbidity and Age-Related Prevalence of Psoriasis – Analysis of Health Insurance Data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010; 90 (2): 147-151.

<sup>25</sup> Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Sep;41(3 Pt 1):401-7.

<sup>26</sup> Augustin M, Reich K, Blome C, Schaefer I, Laass A, Radtke MA: Nail Psoriasis in Germany: Epidemiology and Burden of Disease. *Br J Dermatol* 2010; 163 (3): 580-585.

<sup>27</sup> Reich K, Krueger K, Moessner R, Augustin M: Epidemiology and Clinical Pattern of Psoriatic Arthritis in Germany: a Prospective Interdisciplinary Epidemiological Study of 1511 Patients with Plaque-Type Psoriasis. *Br J Dermatol* 2009; 160 (5): 1040-1047.

<sup>28</sup> Radtke MA, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M: Prevalence and Clinical Features of Psoriatic Arthritis and Joint Complaints in 2009 Patients with Psoriasis: Results of a German National Survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23 (6): 683-691.

<sup>29</sup> Radtke MA, Schaefer I, Glaeske G, Jacobi A, Augustin M: Prevalence and Comorbidities in Adults with Psoriasis Compared to Atopic Eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31 (1): 151-157

<sup>30</sup> Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I, Jacobi A: Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology* 2015; 231: 35-40.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>stärkerem Ausmaße bei hohem klinischen Schweregrad der Psoriasis<sup>32,33</sup>.</p> <p>Für die Systemtherapie der Psoriasis vulgaris stehen in Deutschland nunmehr insgesamt 14 Wirkstoffe zur Verfügung, davon 10 im Erstlinienmodus und 4 in Zweitlinienbindung. Diese treffen auf eine zum Teil hervorragende, zum Teil noch unzureichende Versorgung in Deutschland<sup>34,35,36</sup>.</p> <p>Trotz des hohen Aufkommens an zugelassenen Systemtherapeutika für die etwa 400.000 betroffene Patienten<sup>37</sup> besteht somit nach wie vor Bedarf nach neuen Therapieoptionen, wenn diese weitere</p>	

<sup>31</sup> Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schaefer I: Epidemiology and Comorbidity of Psoriasis in Children. Br J Dermatol 2010; 162 (3): 633-636.

<sup>32</sup> Radtke MA, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M: Prevalence and Clinical Features of Psoriatic Arthritis and Joint Complaints in 2009 Patients with Psoriasis: Results of a German National Survey. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23 (6): 683-691.

<sup>33</sup> Augustin M, Krueger K, Radtke MA, Schwippl I, Reich K: Disease Severity, Quality of Life and Health Care in Plaque-Type Psoriasis: A Multicenter Prospective Cross-Sectional Study in Germany. Dermatology 2008; 216 (4): 366-372.

<sup>34</sup> Augustin M, Reich K, Reich C, Purwins S, Rustenbach SJ, Schaefer I, Radtke M: Versorgungsqualität der Psoriasis vulgaris in Deutschland - Ergebnisse der Nationalen Versorgungsstudie PsoHealth 2007 [Quality of Psoriasis Care in Germany – Results of the National Study PsoHealth 2007]. J Dtsch Dermatol Ges 2008; 6 (8): 640-646.

<sup>35</sup> Augustin M, Schaefer I, Reich K, Glaeske G, Radtke M: Systemische Glukokortikosteroide bei Psoriasis – Versorgung jenseits der S3-Leitlinie [Systemic Treatment with Corticosteroids in Pso-riasis - Health Care Provision far beyond the S3- Guidelines]. J Dtsch Dermatol Ges 2011; 9 (10): 833-839.

<sup>36</sup> Radtke MA, Reich K, Blome C, Kopp I, Rustenbach SJ, Schaefer I, Augustin M: Evaluation of Quality of Care and Guideline-compliant Treatment in Psoriasis: Development of a New System of Quality Indicators. Dermatology 2009; 219 (1): 54-58.

<sup>37</sup> Augustin M, Strömer K, Reusch M, Simon J, Radtke MA: Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014. Hamburg: PsoNet - Regionale Psoriasisnetze in Deutschland 2014. ISBN: 978-3-00-043464-8.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verbesserungen in der Wirksamkeit, Verträglichkeit oder Sicherheit für die Patienten erwarten lassen.</p> <p>Mit dem monoklonalen Antikörper Guselkumab gelangt erstmals ein Wirkstoff aus der Gruppe der Interleukin-23/p19 – Inhibitoren in die Versorgung. Dieser erweitert das Behandlungsspektrum der mittelschweren bis schweren Psoriasis im Biologika-Bereich, welches bislang aus TNF-alpha-, Interleukin12/23- und Interleukin-17-Inhibitoren besteht. Soweit aus den klinischen Studiendaten zu entnehmen, zeichnet sich die Blockade von Interleukin-23/p19 durch eine hochgradige Wirksamkeit und zugleich gute Verträglichkeit aus. Es bleibt abzuwarten, welche Merkmale und Besonderheiten dieses Wirkprinzips sich in der differenzierten Versorgung umsetzen. Schon jetzt ist jedoch klar, dass durchaus weiterhin Bedarf nach einer hochwirksamen, anwendungssicheren Arzneimitteltherapie der Patienten mit Psoriasis besteht, insbesondere da alle bisher in der Versorgung eingesetzten Moleküle auch Wirksamkeitsverluste und Unverträglichkeiten sowie eine limitierte „drug survival“ aufweisen. Die Einführung von Guselkumab mit einem neuen Wirkprinzip stellt in dieser Versorgungssituation daher eine zu begrüßende Entwicklung dar.</p> <p>Vor diesem Hintergrund nimmt Prof. Augustin in Vertretung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Regionalen Psoriasisnetze in Deutschland (PsoNet) sowie als Sprecher der Nationalen Versorgungskonferenz zur Psoriasis im vorliegenden Anhörungsverfahren Stellung.</p>	

## Stellungnahme zu speziellen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

3

Zitat: „Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Fototherapie (Balneofototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab“

Stellungnahme:

Die benannte zweckmäßige Vergleichstherapie in Fragestellung A ist in dieser Formulierung nicht zweckmäßig. Sie entspricht zudem nicht den Zulassungstexten der Arzneimittel. So hat Adalimumab seit langem einen Firstline-Status. Auch ist Ciclosporin nicht für die Langzeittherapie der Psoriasis geeignet. Da der Indikationstext lautet „.. für die eine systemische Therapie infrage kommt“, entfallen sämtliche UV-Therapien, da diese keine Systemtherapien darstellen. Die orale PUVA ist ohnehin in Deutschland nicht mehr in Anwendung, da sie weder mehr nennenswert eingesetzt wird noch ein Fertigarzneimittel hierfür im Handel ist.

Zur oralen PUVA zitieren wir ferner unsere Stellungnahme zu Brodalumab:

„Wie bereits in den vorausgehenden Stellungnahmen zu Secukinumab und Ixekizumab ausgeführt, stellt die Fototherapie (= „UV-Therapie“) in keiner ihrer Anwendungsformen eine Systemtherapie dar. Dies gilt auch für die Variante der PUVA-Therapie, bei der die lichtsensibilisierende Substanz (Psoralen) oral zugeführt wird. Auch hier liegt eindeutig ein topisches, nicht systemisches Wirkprinzip vor. Dies wird insbesondere dadurch unterstrichen, dass die alleinige UV-Therapie topisch wirksam, die orale Gabe des Psoralens jedoch klinisch unwirksam ist und beide zusammen nur an UV-bestrahlten Arealen wirken. Auch die fotobiologischen Daten zur Psoriasis sprechen dagegen, dass bei der oralen PUVA-Behandlung ein nennenswerter systemischer Wirkeffekt vorliegt. Wir raten dringend dazu, in den Bewertungsverfahren von IQWiG und GBA von der impliziten oder expliziten Zuordnung der PUVA-Therapie zu den Systemtherapien Abstand zu nehmen. Insoweit ein Zulassungstext die Formulierung enthält „ ..angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.“, ist die Fototherapie nicht als systemische Therapie anzusehen.“

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V).

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen.

Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.

4	<p>Frage kommt.“, ist die Fototherapie nicht als systemische Therapie anzusehen.</p> <p>Zitat: „Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.“</p> <p>Stellungnahme: Wie bereits in vorausgehenden Stellungnahmen betont sind auch Therapiezeiträume von weniger als 24 Wochen für die Ableitung des Zusatznutzens grundsätzlich geeignet. Die Begründung liegt darin, dass a) jeder entzündungskontrollierte Tag patientenrelevant ist und b) bereits für den Verlauf von 16 Wochen eine hohe Prädiktion auf den längerfristigen Verlauf besteht.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
---	---	--

<p>4</p>	<p>Zitat: „In der Hauptstudie sollte die Behandlung mit Guselkumab oder Fumarsäureester über 24 Wochen erfolgen.“</p> <p>Stellungnahme: Wir halten es als versorgende und forschende Dermatologen nicht für vertretbar, dass für die Nutzenbewertung ein Vergleich hochwirksamer moderner Arzneimittel gegen vergleichsweise geringwirksame konventionelle Präparate durchgeführt werden muss, deren Patientenprofil bei der Indikationsstellung ein anderes wäre. Die Ergebnisse sind hier vorhersagbar, die Abbrecherquoten bekanntlich stets hoch.</p> <p>Es ist zudem kaum möglich, hinreichend Patienten mit einem naiven Status gegen alle Systemtherapien zu finden, die dann noch zur Teilnahme an einer für sie potentiell deutlich benachteiligenden Studie bereits hin. Wir raten dazu, mehr auf gut fundierte indirekte Vergleiche aus vorliegenden Studien statt dieser unnötigen, nur auf Deutschland zugeschnittenen weiteren Studien zurückzugreifen.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V).</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen.</p> <p>Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie steht unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)); spricht die zweckmäßige Vergleichstherapie kann sich bei Vorliegen neuer aggregierter Evidenz verändern. Im Verfahren der frühen Nutzenbewertung ist auch eine Anhörung von klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgesehen, die in die Entscheidung des Gremiums im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V mit einfließen kann.</p>
----------	---	---

5	<p>Zitat: „Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtmortalität für alle Endpunkte als hoch eingestuft.“</p> <p>Stellungnahme: Das Verzerrungspotenzial ist nach unserer Auffassung nicht als hoch einzustufen.</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patientenpopulation A</u></p> <p>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer Gesamtmortalität als hoch eingestuft. Im Rahmen der randomisierten, offenen Studie erfolgte ausschließlich die Endpunkterhebung des PASI durch einen verblindeten Prüfarzt. Die Erhebung von patientenrelevanten, subjektiv erhobenen Endpunkten erfolgte nicht verblindet: dies betrifft insbesondere die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1), SF-36 und Nebenwirkungen (außer SUE) zu.</p> <p>In der zugrundeliegenden Studie sind die Effekte zugunsten von Guselkumab sowohl im PASI 75, 90 und 100 als auch im DLQI und SF-36 PCS sehr groß, sodass sich im Bereich der Morbidität und der Lebensqualität eine deutliche Besserung zeigt. Ebenso verhält es sich in der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen: eine Verringerung von Abbrüchen wegen UE sowie von UEs im Endpunkt „Hitzegefühl“ wird trotz hohem Verzerrungspotential auf Endpunktebene aufgrund der Größe der Effekte als geringerer Schaden von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester eingeschätzt. Die Ergebnissicherheit wird folglich als hoch angesehen, weil nicht davon ausgegangen wird, dass die Beobachtung derart großer Effekte allein auf die Verzerrungsaspekte zurückzuführen ist.</p> <p>Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.</p>
---	--	--



Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patientenpopulation B

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 auf Basis von zwei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studien. Aus den Studien war jedoch jeweils nur ein Teil der eingeschlossenen Patienten für die Nutzenbewertung relevant, die aufgrund der Vortherapien die Charakteristika der Patientenpopulation B erfüllten.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer der patientenberichteten Symptomatik (Endpunkt PSSD) sowie der Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut ss-IGA als niedrig eingestuft. Für die beiden Endpunkte mit hohem Verzerrungspotential liegen zwar hohe Anteile an ersetzten Werten zu Grunde, jedoch wurde durch zusätzliche Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse für die patientenberichtete Symptomatik (PSSD) gezeigt. Das Verzerrungspotential des Endpunktes ss-IGA kann nicht abschließend beurteilt werden.

Die Ergebnissicherheit wird folglich als hoch angesehen. Insgesamt erfolgt auf Basis zweier randomisierter, doppelblinder und direktvergleichender Studien eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Beleg.

5

Zitat: „zunächst maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ableiten. Da die Effekte bei den Endpunkten Remission (PASI 100), Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs) und Hitzegefühl aber sehr groß sind, werden im Folgenden für diese Endpunkte Hinweise abgeleitet.“

Stellungnahme:

Der Ausschluss patientenrelevanter Endpunkte wie PASI 75 und PASI 90 ist aus bereits ausführlich ausgeführten Gründen unzweckmäßig und unwissenschaftlich. Insoweit er sich auf das Ergebnis der Nutzenbewertung auswirkt, ist dieses in Zweifel zu stellen.

Vgl. hierzu auch unsere Stellungnahmen sowie die mündlichen Anhörungen zu den Vorgängen Secukinumab - 2017-06-04-A-17-08, Ixekizumab - 2017-06-04-A-17-07 und Brodalumab – 2017-12-20-A-17-42 im GBA.

Unsere Kritik an der fehlenden Berücksichtigung von PASI75 und PASI90 sowie der Überbewertung von PASI100 haben wir in diesen hinreichend begründet und mit Literatur belegt<sup>38,39,40,41,42</sup>. Beispielhaft sei hier der Passus aus unserer Stellungnahme zu Brodalumab zitiert:

„Wie vorausgehend bereits ausgeführt, ist die vom IQWiG getroffene Wahl von PASI100 als primärem Endpunkt unzweckmäßig und nicht patientengerecht. Die vorgebrachte Begründung („Aufgrund der Anlage des Instruments erlauben Auswertungen zu PASI 90 und PASI 75 deshalb keine Rückschlüsse dazu, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patientinnen und Patienten sind“) ist irreführend und stimmt weder mit klinischer Erfahrung noch mit den vorliegenden Daten der internationalen Literatur überein. Zutreffend sind vielmehr folgende Sachverhalte:

- a) PASI 75 und PASI 90 sind gleichermaßen patientenrelevante Endpunkte

Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

#### *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)*

Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Der PASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis- Erkrankung. Die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der PASI-Score kann zwischen 0 (keine Psoriasis- Anzeichen) und 72 liegen.

Für die vorliegende Bewertung wurde der PASI als Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90 oder 100 operationalisiert und herangezogen.

5	<p>b) In praxi wird von Patienten der Unterschied zwischen PASI 90 und PASI 100 im Sinne des Therapienutzens nur marginal oder gar nicht erlebt</p> <p>c) Die Konkordanz zwischen einer Besserung des Gesamt-PASI und Besserungen in sensitiven Arealen wie Genitalien oder sichtbare Zonen ist hoch, die patientenberichteten Nutzen bei Betroffenheit dieser Zonen unter Besserung des PASI ebenfalls.</p> <p>Die Unzulänglichkeiten der PASI-Systematik gelten auch für PASI 100. So verbleibt bei PASI 100 eine erhebliche Unsicherheit über das tatsächliche Fehlen jeglicher Symptome; denn es geben ca. 20% der Patienten mit PASI 100 immer noch Symptome an.“</p>	
---	--	--

<sup>38</sup> Schäfer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franzke N, Augustin M: Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. *Eur J Dermatol*: 120(1), 62-67, 2010

<sup>39</sup> Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Apr;29(4):645-8. doi: 10.1111/jdv.12817. Epub 2014 Nov 4.

<sup>40</sup> Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, Barker J, Bos JD, Burmester GR, Chimenti S, Dubertret L, Eberlein B, Erdmann R, Ferguson J, Girolomoni G, Gisondi P, Giunta A, Griffiths C, Hönigsmann H, Hussain M, Jobling R, Karvonen SL, Kemeny L, Kopp I, Leonardi C, Maccarone M, Menter A, Mrowietz U, Naldi L, Nijsten T, Ortonne JP, Orzechowski HD, Rantanen T, Reich K, Reytan N, Richards H, Thio HB, van de Kerkhof P, Rzany B. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70.

<sup>41</sup> Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Mar;28(3):333-7.

<sup>42</sup> Finlay A: Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol* 2005 (152), 861–867

	<p>Zitat: „Remission (PASI 100)“</p> <p>Stellungnahme: Wie bereits ausgeführt unterlässt es der Dossier-Bericht, mit PASI 75 und PASI 90 die beiden bedeutendsten Endpunkte in patientenrelevanten Outcomes zu berücksichtigen.</p>	
--	---	--

<p>6</p>	<p>Zitat: „Für den DLQI (0 oder 1) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Es ergibt sich unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester.“</p> <p>Stellungnahme: Das angeführte hohe Verzerrungspotenzial für den Vergleich gegen Fumaderm im DLQI sollte nicht überwertet werden, da es sich beim DLQI um einen validierten, robusten Endpunkt handelt, der zudem eine klare statistische Überlegenheit aufweist. Daß bei offenen Studien mit einem so hohen Nebenwirkungspotenzial im Vergleichsarm keine Verblindung erfolgen kann, unterstreicht die geminderte Sinnhaftigkeit des Vergleiches hochwirksamer, gut tolerierter Arzneimittel gegen herkömmliche mit relevant schlechterer Toleranz und regelhaft bemerkten Nebenwirkungen in dieser Patientengruppe.</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patientenpopulation A</u></p> <p>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer Gesamtmortalität als hoch eingestuft. Im Rahmen der randomisierten, offenen Studie erfolgte ausschließlich die Endpunkterhebung des PASI durch einen verblindeten Prüfarzt. Die Erhebung von patientenrelevanten, subjektiv erhobenen Endpunkten erfolgte nicht verblindet: dies betrifft insbesondere die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1), SF-36 und Nebenwirkungen (außer SUE) zu.</p> <p>In der zugrundeliegenden Studie sind die Effekte zugunsten von Guselkumab sowohl im PASI 75, 90 und 100 als auch im DLQI und SF-36 PCS sehr groß, sodass sich im Bereich der Morbidität und der Lebensqualität eine deutliche Besserung zeigt. Ebenso verhält es sich in der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen: eine Verringerung von Abbrüchen wegen UE sowie von UEs im Endpunkt „Hitzegefühl“ wird trotz hohem Verzerrungspotential auf Endpunktebene aufgrund der Größe der Effekte als geringerer Schaden von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester eingeschätzt. Die Ergebnissicherheit wird folglich als hoch angesehen, weil nicht davon ausgegangen wird, dass die Beobachtung derart großer Effekte allein auf die Verzerrungsaspekte zurückzuführen ist.</p> <p>Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.</p>
----------	--	--

8	<p>Zitat: „Der pU schränkt seine Teilpopulation für die Nutzenbewertung weiter ein, indem er Patientinnen und Patienten mit einem DLQI <math>\leq 10</math> ausschließt (siehe unten).“</p> <p>Stellungnahme: Der Ausschluss von Patienten mit einem DLQI-Wert unter 10 sollte auf eine immanente methodische Fehlerquelle dieses Scores geprüft werden. Patienten, die mehrfach die Antwort Möglichkeit „nicht relevant“ ankreuzen, weil sie in diesem Bereich krankheitsbedingt keine Aktivitäten haben (zum Beispiel Sexualleben), haben bei dem vorliegenden Summenscore signifikant geringere Chancen einen qualifizierenden DLQI-Wert von 10 zu erreichen, selbst wenn sie übermäßig hoch belastet sind.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
---	--	--

14

Zitat: „Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.“

Stellungnahme:

Angesichts der Schwere der Erkrankung wie auch der starken Überlegenheit von Guselkumab gegenüber der ZVT empfehlen wir hier die Zuweisung eines erheblichen Zusatznutzens.

#### Gesamtbewertung für Patientenpopulation A

Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, zeigt sich in den Endpunktkategorien Remission sowohl anhand des PASI 100, als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90 % ein beträchtlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich ebenfalls deutliche positive Effekte, die einen Vorteil von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester belegen. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile für Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester neben der Betrachtung des Sicherheitsendpunkts „Abbruch wegen UE“ auch für die spezifische UEs „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie für „Hitzegefühl“.

In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Guselkumab auf die untersuchten Morbiditäts-Endpunkte, auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie auf das Nebenwirkungsprofil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.

23	<p>Zitat: „Morbidity  <input type="checkbox"/> Remission (PASI 100)“</p> <p>Stellungnahme:  Die Reduktion der Mobilität auf PASI 100 ist wie vorausgehend ausgeführt unzuweckmäßig und widerspricht den wissenschaftlichen Daten.</p>	<p>Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p>
26	<p>Zitat: „Eine Verblindung gegenüber DLQI und SF-36, die von Patientinnen und Patienten beantwortet werden, ist wegen des offenen Studiendesigns ohnehin nicht möglich.“</p> <p>Stellungnahme:  Eine Verblindung ist wegen der hohen subjektiven Nebenwirkungen der Vergleichssubstanz unmöglich und liegt nicht primär am offenen Design der Studie, sondern an der stets erkennbaren schlechteren Wirksamkeit und hohen Nebenwirkungsquote des Vergleichspräparates.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
34	<p>Zitat: „Auf Basis dieser Informationen wird der Endpunkt Remission (PASI 100) für die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.“</p> <p>Stellungnahme:  Das IQWiG argumentiert wie auch bereits in vollen vorausgehenden Berichten sachlich unrichtig. Richtig ist vielmehr, dass der Endpunkt PASI100 ebenso wie PASI75 und PASI90 eine Krankheitslast der Psoriasis reflektiert, die als schwerwiegende Symptomatik einzustufen ist.</p>	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>



48

Zitat: „Für die Definition des Schweregrads von Psoriasis gibt es keine einheitlichen Kriterien. Sowohl die in den VOYAGE-Studien a priori festgelegten Kriterien als auch die Kriterien des pU für die Nutzenbewertung (unter Berücksichtigung des DLQI) stellen eine hinreichende Abbildung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis dar. Zudem liefert der pU keine Begründung, warum er die Patientinnen und Patienten mit einem DLQI  $\leq 10$  von der Studienpopulation ausschließt.“

Stellungnahme:

Auf die Problematik von Patienten mit DLQI-Werten  $\leq 10$  wurde vorausgehend schon hingewiesen. Sie ist in der Diskussion zu berücksichtigen.

Basis der Nutzenbewertung für Patientenpopulation B sind die beiden doppelblinden, randomisierten Studien VOYAGE1 und VOYAGE2 sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 24.

Bei den Studien VOYAGE1 und VOYAGE2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien mit Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie oder Fototherapie infrage kommt und die entweder systemtherapienaiv waren oder bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt wurden. In den relevanten Studienarmen wurde Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab untersucht.

[...]

Sowohl in der VOYAGE1-, als auch in der VOYAGE 2-Studie erfolgte im Anschluss an die Behandlungs- bzw. Rerandomisierungsphase eine offene Verlängerungsphase bis Woche 160. In dieser wurden Patientinnen und Patienten aller Studienarme mit Guselkumab behandelt. Sowohl die Rerandomisierungsphase als auch die offene Verlängerungsphase sind aufgrund des fehlenden Vergleichs zu Adalimumab nicht für die Bewertung relevant und werden im Folgenden nicht weiter betrachtet. Analog wird auch der Placeboarm nicht herangezogen.

In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine systemische Therapie oder Fototherapie infrage kommt und die entweder systemtherapienaiv waren oder bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt wurden. Die Einschlusskriterien waren in beiden Studien nicht auf Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung B beschränkt, nämlich diejenigen, bei denen eine systemische Therapie (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und

56	<p>Zitat: „Die Endpunkte PASI 90 und PASI 75 werden ergänzend dargestellt, für die Ableitung des Zusatznutzens wird primär PASI 100 herangezogen“</p> <p>Stellungnahme: Der Ausschluss der Endpunkte PASI 75 und PASI 90 aus der primären Nutzenbewertung ist unzweckmäßig und widerspricht wissenschaftliche Evidenz sowie klinischer Erfahrung..</p>	<p>oder unverträglich beziehungsweise kontraindiziert ist. Demnach sind für beide Studien für die Nutzenbewertung jeweils nur Teilpopulationen relevant. Der seitens des pharmazeutischen Unternehmers mit Dossiereinreichung vorgelegte Zuschnitt der relevanten Teilpopulationen schloss alle Patientinnen und Patienten mit einem DLQI <math>\leq 10</math> zu Studienbeginn aus; auch bestanden Unsicherheiten, ob die vom pU gebildete Teilpopulation bezüglich Vortherapie die durch den G-BA definierte Teilpopulation in Gänze abbildet. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Informationen sowie ein Neuzuschnitt der Patientenpopulation vorgelegt, so dass auf Basis der Diskussion in der mündlichen Anhörung diese neu vorgelegten Auswertungen für die Ableitung des Zusatznutzens für die Patientenpopulation B herangezogen wird. Für die Studie VOYAGE1 basieren die Ergebnisse auf der Teilpopulation aus 170 Patienten im Guselkumab-Arm sowie 179 Patienten im Adalimumab-Arm, wohingegen aus der Studie VOYAGE2 294 Patienten unter Guselkumab-Behandlung sowie 138 Patienten unter Adalimumab-Therapie für die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.</p> <p>Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p>
----	--	---

94	<p>Zitat: „Anhand der Aufschlüsselung der in den Studienunterlagen verfügbaren Informationen zu den Behandlungsdauern in 8- und 4-Wochen-Intervalle lässt sich allerdings ein deutlicher Unterschied in der Verteilung der Behandlungsdauern erkennen, der sich auch in den 25 %-Quantilen (Guselkumab-Arm: 167,5 Tage; Fumarsäureester-Arm: 91,0 Tage) der Behandlungsdauern zeigt.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Der Befund einer markant kürzeren Behandlungsdauer unter Fumaderm unterstreicht die fehlende Sinnhaftigkeit einer derartigen Studie, da die Differenz im wesentlichen auf den erwarteten Drop-outs beruht.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
98+99	<p>Zitat: „Die Symptomatik Rötung, Dicke und Schuppung, die über PASI geschätzt wird, ist patientenrelevant. Wie oben beschrieben, gehen in die Auswertung des PASI Informationen zu Ausmaß und zur Schwere dieser Symptomatik an verschiedenen Körperregionen ein [7]. Diese Informationen werden zu einem einzelnen Gesamtwert zusammengefasst. Aufgrund der derartigen Integration der Werte gibt der finale PASI-Wert allein keine genaue Auskunft über die Lokalisation der betroffenen Körperstellen. Diese ist für die Einschätzung des patientenrelevanten Therapieerfolgs einer Psoriasisstherapie bedeutsam, da auch bei einer Reduktion des PASI-Wertes möglicherweise Symptomausprägungen an verschiedenen Körperstellen wie zum Beispiel Kopf oder Genitalbereich verbleiben, deren Betroffenheit von Patientinnen und Patienten als besonders beeinträchtigend empfunden wird. Aufgrund der Anlage des Instruments erlauben Auswertungen zu PASI 90 oder PASI 75 deshalb keine Rückschlüsse dazu, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patientinnen und Patienten sind.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Diese Argumentation ist wissenschaftlich und klinisch falsch, siehe vorausgehende Kommentare.</p>	

<p>112</p>	<p>Zitat: „Auf Basis der Hochrechnung des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2016 [33] ermittelt er so insgesamt 2 036 950 Patientinnen und Patienten mit Psoriasis in Deutschland.“</p> <p>Zitat: „Er ermittelt auf dieser Grundlage eine Prävalenz von 2,1 % bis 2,25 % sowie eine Anzahl von 1 711 038 bis 1 833 255 Patientinnen und Patienten für die Plaque-Psoriasis in Deutschland.“</p> <p>Zitat: „Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,6 % [33,38] weist der pU für die Grundgesamtheit beider Fragestellungen 299 774 bis 626 312 GKV-Patientinnen und GKV Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis aus.“</p> <p>Stellungnahme: Diesen Schätzungen ist auf der Grundlage der vorliegenden Daten zuzustimmen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Diese stützen sich auf den Beschluss des G-BA zu Secukinumab im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015<sup>43</sup>.</p>
------------	--	---

---

<sup>43</sup> Beschluss vom 27. November 2015 zu Secukinumab.

<p>116</p>	<p>Zitat: „Für Infliximab zieht der pU zwar die Angaben der Fachinformation [48] heran. Er überträgt diese jedoch auf ein durchschnittliches Gewicht von 70 kg gemäß Wissenschaftlichem Institut der AOK (WIdO) [53] und vernachlässigt dabei ebenfalls den Verwurf. Legt man das durchschnittliche Körpergewicht für Erwachsene von 76,3 kg gemäß den Angaben des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2013 [54] zugrunde, ergibt sich unter Berücksichtigung des Verwurfs ein höherer Verbrauch für Infliximab als vom pU ausgewiesen.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Wie in vorausgehenden Dossiers wird auch hier fälschlicherweise von einem Durchschnittsgewicht der Menschen mit Psoriasis von ca. 75 kg ausgegangen, was nicht zutreffend ist und zu einer markanten Unterschätzung der Kosten bei gewichtsadaptiert dosierten Medikamenten führt. Das durchschnittliche Gewicht von Patienten mit Psoriasis lag in allen Versorgungsstudien und im deutschen Psoriasisregister PsoBest in der Kohorte der mittelschwer bis schwer Erkrankten zwischen 84,0 und 86,5 kg<sup>44,45,46</sup>, nur dieses Gewichtsniveau sollte hier verwendet werden. Wegen der höchsten Aktualität und einem anhaltenden zeitlichen Trend zu höherem Durchschnittsgewicht<sup>22</sup> schlagen wir die jüngsten Daten aus dem Register PsoBest mit 86,5 kg vor.</p>	<p>Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg<sup>47</sup>, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis über dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p>
------------	--	---

<sup>44</sup> Jacobi A, Langenbruch A, Purwins S, Augustin M, Radtke MA: Prevalence of Obesity in Patients with Psoriasis: Results of the National Study PsoHealth3. Dermatology 2015; 229

---

231 (3): 231-238.

<sup>45</sup> Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, Reusch M, Strömer K, Wozel G, Kiedrowski Rv, Rustenbach SJ, Purwins S, Reich K: German Psoriasis Registry PsoBest: Objectives, methodology and first baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12 (1): 48-57.

<sup>46</sup> Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, Thaci D, Rustenbach SJ, Spehr C, Augustin M: Drug Safety of Systemic Treatments for Psoriasis: Results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res* 2015; 307 (10): 875-883.

<sup>47</sup> Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013.

Vgl. hierzu z.B. die Einwendung aus der Stellungnahme Brodalumab:

„Menschen mit Psoriasis haben in Deutschland nach den Daten des Deutschen Psoriasis-Registers (ca. n=7.400) ein mittleres Gewicht von 86,5 kg [16], was durch die multizentrischen Studien der Routineversorgung bestätigt wird [17,18]. Wir empfehlen nochmals, bei den gewichtsabhängig dosierten Arzneimitteln statt theoretischer die realen relevanten Verbrauchsdaten und Kosten anzusetzen.“

## 5.9 Stellungnahme: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Datum	22. März 2018
Stellungnahme zu	Guselkumab/Tremfya IQWiG Bericht A17-60
Stellungnahme von	Dr. med. Ralph von Kiedrowski iV Präsident des Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) e.V. Robert-Koch-Platz 7 10115 Berlin



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit der Zulassung von Guselkumab steht ein weiteres hochwirksames Medikament zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Schuppenflechte zur Verfügung. Gemäß der deutschen AWMF-S3-Leitlinie, die in der aktualisierten Fassung 10/2017 mittlerweile online verfügbar ist, besteht für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis der Haut grundsätzlich eine Indikation für eine systemische Therapie. Der Wirkstoff ist First-in-Class als Antikörper gegen die p19-Untereinheit des IL23 und steht zur systemischen Therapie von mittelschwerer bis schwere Psoriasis vulgaris als First-Line-Option zur Verfügung.</p> <p>Aus versorgerischer Perspektive ist die weiter zunehmende Zahl an verfügbaren therapeutischen Alternativen (derzeit 14 Wirkstoffe) unbedingt zu begrüßen, weil anders auf Grund der hohen Variabilität der individuellen Erkrankungsbilder und der zahlreichen Komorbidität mit resultierender Ko-Medikation eine Patienten-individuelle Therapieentscheidung und das Langzeitmanagement dieser chronischen Autoinflammation nicht möglich wäre.</p> <p>Die auch in anderen mittlerweile vorliegenden Studien nachgewiesene hohe Überlegenheit der Biologika gegenüber konventionellen Systemtherapeutika darf als Gruppeneffekt angesehen werden. In den Stellungnahmen zu Secukinumab im September 2015, Ixekizumab im Juni 2017 und zuletzt Brodalumab im Dezember 2017 hatte der BVDD bereits</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V).</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen.</p> <p>Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unmissverständlich darauf hingewiesen, dass diese Ergebnisse für jeden Fachkundigen unzweifelhaft zu erwarten und vorher zu sagen waren. Sie decken sich mit unseren Erfahrungen bei der täglichen Behandlung unserer Patienten (interne Evidenz). Aus ökonomischen Gründen, aber vor allem unter ethischen Gesichtspunkten sollte in Zukunft auf Vergleichsstudien zu Fumaderm und/oder Methotrexat verzichtet werden. Dennoch verweist das IQWiG hier auf fehlende Daten.</p> <p>Wir fordern auch den Deutschen Ethikrat dazu auf, Arzneimittelstudien am Menschen, deren Ergebnisse unfraglich vorher zu sehen sind und die keinen medizinischen Nutzen ergeben, sondern ausschließlich aus preisregulatorischen Erwägungen stattfinden, in Zukunft zu verbieten und kein positives Votum zu erteilen!</p>	
<p>Leider wiederholt das IQWiG redundant die bereits in den vorherigen Stellungnahmen unzureichenden Behauptungen. Es werden deshalb nur einige wenige exemplarische Mängel kommentiert; es macht keinen Sinn in jeder Stellungnahme die gleichen grundsätzlichen Fehler aufzuzeigen, wenn bei der begutachtenden Stelle keine Lernbereitschaft zu verzeichnen ist.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
3	<p>Zitat: „Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Fototherapie (Balneofototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab“</p> <p>Stellungnahme: Die aufgeführten ZVT´s in Fragestellung A sind in dieser Auflistung eben nicht „zweckmäßig“, teilweise steht sie sogar den Zulassungstexten entgegen (Adalimumab hat First-Line-Label, Ciclosporin ist nicht zur Langzeittherapie indiziert). Eine systemische PUVA ist derzeit wegen mangelnder Praktikabilität (UVA-Schutz der Augen) und in Ermangelung des Photosensibilisators eher obsolet und eine sonstige UV-Therapie stellt keine „Systemtherapie“ dar!</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V).</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfo Kriterien zu berücksichtigen.</p> <p>Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>
4	<p>Zitat: „In der Hauptstudie sollte die Behandlung mit Guselkumab oder Fumarsäureester über 24 Wochen erfolgen.“</p> <p>Stellungnahme: Wir kritisieren weiterhin den Vergleich eines hochwirksamen und selektiven Zytokin-Blockers mit einem konventionellen</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V).</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Systemtherapeutikum als ZVT. Die Ergebnisse sind absolut vorhersehbar und stellen die Verordner vor ethische Bedenken. Ansonsten ist zu dieser Thematik wirklich alles gesagt. Auch im Hinblick auf die Studiendauer und die hohen Abbruchraten, etc. etc.</p>	<p>sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen.</p> <p>Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie steht unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)); spricht die zweckmäßige Vergleichstherapie kann sich bei Vorliegen neuer aggregierter Evidenz verändern. Im Verfahren der frühen Nutzenbewertung ist auch eine Anhörung von klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgesehen, die in die Entscheidung des Gremiums im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V mit einfließen kann.</p>
5	<p>Zitat: „Remission PASI100.“</p> <p>Stellungnahme:</p>	<p>Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wir verweisen auf frühere Stellungnahmen. Patientenrelevante Outcomes und Endpunkte stellen PASI75 und PASI90, sowie DLQI 0 oder 1 dar. Die Ignoranz des IQWiG ist empörend.</p>	<p><i>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</i></p> <p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Der PASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis- Erkrankung. Die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der PASI-Score kann zwischen 0 (keine Psoriasis- Anzeichen) und 72 liegen.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung wurde der PASI als Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90 oder 100 operationalisiert und herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6	<p>Zitat: „hohes Verzerrungspotential des DLQI.“</p> <p>Stellungnahme: Die Argumentation ist so nicht haltbar, der DLQI ist validiert und robust. Verzerrungen wenn werden durch das offene Design und die hohen Nebenwirkungs- und Abbruchraten impliziert.</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patientenpopulation A</u></p> <p>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer Gesamtmortalität als hoch eingestuft. Im Rahmen der randomisierten, offenen Studie erfolgte ausschließlich die Endpunkterhebung des PASI durch einen verblindeten Prüfarzt. Die Erhebung von patientenrelevanten, subjektiv erhobenen Endpunkten erfolgte nicht verblindet: dies betrifft insbesondere die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1), SF-36 und Nebenwirkungen (außer SUE) zu.</p> <p>In der zugrundeliegenden Studie sind die Effekte zugunsten von Guselkumab sowohl im PASI 75, 90 und 100 als auch im DLQI und SF-36 PCS sehr groß, sodass sich im Bereich der Morbidität und der Lebensqualität eine deutliche Besserung zeigt. Ebenso verhält es sich in der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen: eine Verringerung von Abbrüchen wegen UE sowie von UEs im Endpunkt „Hitzegefühl“ wird trotz hohem Verzerrungspotential auf Endpunktebene aufgrund der Größe der Effekte als geringerer Schaden von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester eingeschätzt. Die Ergebnissicherheit wird folglich als hoch</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		angesehen, weil nicht davon ausgegangen wird, dass die Beobachtung derart großer Effekte allein auf die Verzerrungsaspekte zurückzuführen ist.  Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.
Seite für Seite	Es wiederholen sich die bereits vielfach angesprochenen Methodikfehler (Relevanz der Endpunkte, Patientennutzen PASI100, Behandlungsdauer, Gewicht der Patienten, etc.), die nur dazu dienen sollen, den offensichtlichen Patientennutzen zu zerreden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Fazit	Ich halte die vorliegende Nutzenbewertung abermals für unzureichend, ebenso wie die grundsätzliche Forderung nach derartigen Vergleichsstudien. Die wissenschaftlichen Daten zeigen eindeutig die nochmals gestiegene Wirksamkeit auch gegenüber anti-IL17. Somit ist vom höchstmöglichen Zusatznutzen auszugehen.	Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen.  Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.

### 5.10 Stellungnahme: Prof. Dr. Diamant Thaçi

Datum	22.03.2018
Stellungnahme zu	Guselkumab IQWiG Bericht A17-60
Stellungnahme von	Prof. Dr. Diamant Thaçi Leiter der klinischen Prüfung für die Studiengruppe Institut und Exzellenzzentrum für Entzündungsmedizin Universität zu Lübeck



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Diamant Thaci

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Psoriasis vulgaris ist eine sehr häufige Systemerkrankung, die sowohl für Patienten als auch für deren Familienangehörigen stark belastend ist. Patienten mit mittelschwerer-schwerer Psoriasis benötigen in der Regel eine Phototherapie oder systemische Therapie, die die Symptome unterdrückt und die Psoriasis für Patienten erträglicher macht. Die Vielzahl der neuen hochwirksamen Präparate, die in den letzten Jahren zugelassen wurden, hat das Behandlungsspektrum der Psoriasis und Psoriasis-Arthritis enorm erweitert. Gerade Biologika wie TNF-Inhibitoren (Etanercept, Adalimumab, Infliximab), IL12/23 Antagonisten (Ustekinumab) sowie IL-17Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab und Brodalumab) haben maßgeblich beigetragen, dass Psoriasis Patienten heute gute Aussichten haben ein gutes Therapieansprechen zu erzielen. Diese Präparate werden im Praxisalltag zulassungskonform und leitliniengerecht unter Berücksichtigung des Wirtschaftlichkeitsgebotes angewendet.</p> <p>Guselkumab ist der erste zugelassene IL-23 Inhibitor und wurde bereits in klinischen Studien direkt zu Fumaraten (POLARIS-Studie), im Rahmen des VOYAGE-Studienprogrammes zu Adalimumab sowie Ustekinumab verglichen. Als Leiter der klinischen Prüfung (LKP) für POLARIS Studie und Prüfarzt/LKP bei VOYAGE Studien nimmt Prof. Thaci im vorliegenden Anhörungsverfahren Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu speziellen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thaci

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
3	<p>Zitat: „Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Fototherapie (Balneofototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab“</p> <p>Stellungnahme: Die benannte zweckmäßige Vergleichstherapie in Fragestellung A ist in dieser Formulierung nicht mehr aktuell und zulassungskonform. Einige dieser Verfahren (wie z.B. orale PUVA) sind im ambulanten Bereich obsolet, da nicht mehr praktikabel, für Patienten zeitaufwendig, eine kontinuierliche Therapie praktisch nicht möglich (NB-UVB, PUVA etc)</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V).</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen.</p> <p>Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

5	<p>Zitat: „Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtmortalität für alle Endpunkte als hoch eingestuft.“</p> <p>Stellungnahme: Das Verzerrungspotenzial ist nach meiner Auffassung als niedrig einzustufen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patientenpopulation A</u></p> <p>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer Gesamtmortalität als hoch eingestuft. Im Rahmen der randomisierten, offenen Studie erfolgte ausschließlich die Endpunkterhebung des PASI durch einen verblindeten Prüfarzt. Die Erhebung von patientenrelevanten, subjektiv erhobenen Endpunkten erfolgte nicht verblindet: dies betrifft insbesondere die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1), SF-36 und Nebenwirkungen (außer SUE) zu.</p> <p>In der zugrundeliegenden Studie sind die Effekte zugunsten von Guselkumab sowohl im PASI 75, 90 und 100 als auch im DLQI und SF-36 PCS sehr groß, sodass sich im Bereich der Morbidität und der Lebensqualität eine deutliche Besserung zeigt. Ebenso verhält es sich in der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen: eine Verringerung von Abbrüchen wegen UE sowie von UEs im Endpunkt „Hitzegefühl“ wird trotz hohem Verzerrungspotential auf Endpunktebene aufgrund der Größe der Effekte als geringerer Schaden von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester eingeschätzt. Die Ergebnissicherheit wird folglich als hoch angesehen, weil nicht davon ausgegangen wird, dass die Beobachtung derart großer Effekte allein auf die Verzerrungsaspekte zurückzuführen ist.</p> <p>Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.</p>
---	--	---

5	<p>Zitat: „Da die Effekte bei den Endpunkten Remission (PASI 100), Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs) und Hitzegefühl aber sehr groß sind, werden im Folgenden für diese Endpunkte Hinweise abgeleitet.“</p> <p>Stellungnahme: Die Studienendpunkte wie PASI 75 und PASI 90 sind die validesten wissenschaftlich anerkannten Endpunkte. Bei der Nutzenbewertung sollten diese unbedingt berücksichtigt werden.</p>	<p>Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p><u>Patientenpopulation A</u></p> <p><i>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</i></p> <p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Der PASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis- Erkrankung. Die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der PASI-Score kann zwischen 0 (keine Psoriasis- Anzeichen) und 72 liegen.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung wurde der PASI als Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90 oder 100 operationalisiert und herangezogen.</p>
---	---	---

5	<p>Zitat: Morbidität Remission (PASI 100) Für den Endpunkt Remission, erhoben mit dem PASI 100, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Für diesen Endpunkt liegt zwar ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Unter Berücksichtigung der Größe des beobachteten Effekts wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass der Effekt, auch in seinem Ausmaß, allein auf eine systematische Verzerrung zurückzuführen ist. Insgesamt ergibt sich deshalb ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester für den Endpunkt Remission (PASI 100)</p> <p>Stellungnahme: Alle erhobenen Wirksamkeitsparameter (IGA, PASI/75/90/100) weisen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied. Trotz minimalen Verzerrungspotenziales das sind die höchsten beobachtenden Unterschiede bei den zugelassenen systemischen Therapien. Änderung in erheblicher Zusatznutzen wäre wissenschaftlich und klinisch zu erwarten.</p>	<p><i>Remission (PASI 100)</i></p> <p>Eine Remission (PASI 100) wird als patientenrelevant betrachtet. Zu Woche 24 erreichten 33,5 % der Patienten im Guselkumab-Arm den PASI 100 und damit eine vollständige Remission; im Fumarsäureester-Arm waren es hingegen nur 4,9 %. Bei Betrachtung der medianen Zeit bis zum Erreichen eines PASI 100 liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Guselkumab vor (HR 10,50 [95%-KI 2,48; 44,56]; p-Wert = 0,001).</p> <p>Die Remission wurde lediglich zu einem Stichtag erhoben. Eine auf feste Analysezeitpunkte limitierte Operationalisierung kann den fluktuierenden Verlauf dieser Erkrankung allerdings nicht adäquat abbilden. Eine Operationalisierung, die Rückschlüsse über den Zeitverlauf der Symptomlast zuließe, würde dem fluktuierenden Krankheitsverlauf eher entsprechen und könnte zudem umfangreichere Informationen liefern.</p> <p><i>PASI 75-und PASI 90-Response</i></p>
5	<p>Zitat: „Remission (PASI 100)“</p> <p>Stellungnahme: Remission (PASI 100) stellt eine 100%-ige Rückbildung von allen sichtbaren klinischen Symptomen bei Psoriasis dar. Das ist eine Wunschvorstellung in der Langzeittherapie (nach 2, 3 oder 5 Jahren) und keinesfalls ein Endpunkt in der Erhaltungstherapie. PASI 75/90 sind besser geeignete Parameter diese Effekte zu untersuchen Insbesondere PASI 90 wird als nächstes Therapieziel anvisiert.</p>	<p>Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet. Für beide Response-Schwellenwerte (PASI 75 und PASI 90) zeigen sich hinsichtlich der medianen Zeit bis zum Erreichen einer PASI 75- bzw. 90-Response statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab (PASI 75: HR 7,47 [95 %-KI 3,87; 14,41]; p-Wert &lt; 0,001; PASI 90: HR 4,51 [95 %-KI 2,80; 7,25]; p-Wert &lt; 0,001). Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten sind somit gleichgerichtet zum PASI 100.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

<p>6</p>	<p>Zitat: „Für den DLQI (0 oder 1) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Es ergibt sich unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester.“</p> <p>Stellungnahme: Das hohe Verzerrungspotenzial für den Vergleich gegen Fumaderm im DLQI ist überwertet worden. Schlechte Verträglichkeit wird von Patienten wohl als negativ empfunden und indirekt im DLQI abgebildet. In Anbetracht des signifikanten Unterschiedes in der DLQI wäre hier ein erheblicher Zusatznutzen begründet.</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patientenpopulation A</u></p> <p>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer Gesamtmortalität als hoch eingestuft. Im Rahmen der randomisierten, offenen Studie erfolgte ausschließlich die Endpunkterhebung des PASI durch einen verblindeten Prüfarzt. Die Erhebung von patientenrelevanten, subjektiv erhobenen Endpunkten erfolgte nicht verblindet: dies betrifft insbesondere die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1), SF-36 und Nebenwirkungen (außer SUE) zu.</p> <p>In der zugrundeliegenden Studie sind die Effekte zugunsten von Guselkumab sowohl im PASI 75, 90 und 100 als auch im DLQI und SF-36 PCS sehr groß, sodass sich im Bereich der Morbidität und der Lebensqualität eine deutliche Besserung zeigt. Ebenso verhält es sich in der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen: eine Verringerung von Abbrüchen wegen UE sowie von UEs im Endpunkt „Hitzegefühl“ wird trotz hohem Verzerrungspotential auf Endpunktebene aufgrund der Größe der Effekte als geringerer Schaden von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester eingeschätzt. Die Ergebnissicherheit wird folglich als hoch angesehen, weil nicht davon ausgegangen wird, dass die Beobachtung derart großer Effekte allein auf die Verzerrungsaspekte zurückzuführen ist.</p> <p>Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.</p>
----------	---	--

8	<p>Zitat: „Der pU schränkt seine Teilpopulation für die Nutzenbewertung weiter ein, indem er Patientinnen und Patienten mit einem DLQI <math>\leq 10</math> ausschließt (siehe unten).“</p> <p>Stellungnahme: Ausschluss dieser Patienten beruht auf die früheren Empfehlung/Leitlinie zur systemischen Therapie der Psoriasis, wo die Patienten die eine systemische Therapie (u.a. Biologika) erhalten sollen, sollten ein PASI oder BSA <math>&gt;10</math> <b>UND</b> ein DLQI <math>&gt;10</math> haben. pU hat sich an diese Definitionen gehalten. Durch mehrere Ein-und Ausschlusskriterien hat das pU eine für klinische Studien gut geeignete Studienpopulation gebildet</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
10	<p>Zitat: Morbidität Remission (PASI 100) Bei dem Endpunkt Remission, ermittelt über PASI 100, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien sowohl beim Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 24 eine Remission erreichen, als auch bei der Auswertung der Zeit bis zur Remission jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Guselkumab.</p> <p>Angesichts der reduzierten Aussagesicherheit der Ergebnisse ergibt sich für die Remission (PASI 100) für beide Auswertungen jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab.</p> <p><b><u>Stellungnahme:</u></b> Alle primären und sekundären Endpunkte bzgl. Wirksamkeit zeigen einen zumindest beträchtlichen Zusatznutzen. Die Therapieüberlegenheit ist bei allen wissenschaftliche anerkannten Parameter(PASI, IGA, BSA) nachgewiesen worden.</p>	<p><u>Patientenpopulation B</u></p> <p>Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (PASI 100), Response (PASI 75 bzw. PASI 90) sowie anhand der Symptomatik dargestellt.</p> <p><i>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</i></p> <p>Für die allgemeinen Ausführungen zum PASI wird auf Population A verwiesen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei Operationalisierungen des PASI herangezogen. Zum einen die Zeit bis zum Erreichen des PASI 75, 90 oder 100, und zum anderen der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores von Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75). <i>Remission (PASI</i></p>

34	<p>Zitat: „Auf Basis dieser Informationen wird der Endpunkt Remission (PASI 100) für die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.“</p> <p><b>Stellungnahme:</b> Wenn eine 100%-ige Besserung der Hautentzündung keine Auswirkung auf die anderen Organe hat, dann kann man wissenschaftlich nicht in die Kategorie „nicht schwerwiegend“ einstufen.</p>	100)
56	<p>Zitat: „Die Endpunkte PASI 90 und PASI 75 werden ergänzend dargestellt, für die Ableitung des Zusatznutzens wird primär PASI 100 herangezogen“</p> <p><b>Stellungnahme:</b> Der Ausschluss der Endpunkte PASI 75 und PASI 90 aus der Nutzenbewertung ist unzweckmäßig und widerspricht wissenschaftliche Evidenz sowie klinischer Erfahrung.</p>	<p>Eine Remission (PASI 100) wird als patientenrelevant betrachtet. Zu Woche 24 erreichten im Durchschnitt 45% der Patienten im Guselkumab-Arm den PASI 100 und damit eine vollständige Remission; im Adalimumab-Arm waren es hingegen nur 24 bzw. 28 %. Der Effekt ist sowohl für die Einzelstudien, als auch für die Metaanalyse beider Studien statistisch signifikant zugunsten von Guselkumab (Gesamt-RR 1,70 [95%-KI 1,37; 2,11]; p-Wert &lt; 0,01). Auch bei Betrachtung der medianen Zeit bis zum Erreichen eines PASI 100 liegt sowohl auf Einzelstudien-ebene, als auch auf Basis der Metaanalyse beider Studien zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Guselkumab vor (Gesamt-HR 1,89 [95%-KI 1,48; 2,42]; p-Wert &lt;0,01).</p>



<p>98+99</p>	<p>Zitat: „Die Symptomatik Rötung, Dicke und Schuppung, die über PASI geschätzt wird, ist patientenrelevant. Wie oben beschrieben, gehen in die Auswertung des PASI Informationen zu Ausmaß und zur Schwere dieser Symptomatik an verschiedenen Körperregionen ein [7]. Diese Informationen werden zu einem einzelnen Gesamtwert zusammengefasst. Aufgrund der derartigen Integration der Werte gibt der finale PASI-Wert allein keine genaue Auskunft über die Lokalisation der betroffenen Körperstellen. Diese ist für die Einschätzung des patientenrelevanten Therapieerfolgs einer Psoriasisstherapie bedeutsam, da auch bei einer Reduktion des PASI-Wertes möglicherweise Symptomausprägungen an verschiedenen Körperstellen wie zum Beispiel Kopf oder Genitalbereich verbleiben, deren Betroffenheit von Patientinnen und Patienten als besonders beeinträchtigend empfunden wird. Aufgrund der Anlage des Instruments erlauben Auswertungen zu PASI 90 oder PASI 75 deshalb keine Rückschlüsse dazu, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patientinnen und Patienten sind.“</p> <p><b><u>Stellungnahme:</u></b> Die vom PU gegründete Patientenrelevanz ist so korrekt wiedergegeben.</p>	<p>Ergänzend lässt sich aus den Woche 48-Daten der Studie VOYAGE1 erkennen, dass die beobachteten positiven Effekte von Guselkumab gegenüber Adalimumab über Woche 24 hinaus in ihrer Größenordnung bis Woche 48 anhalten (RR 1,90 [95%-KI 1,45; 2,49]; p-Wert &lt; 0,001).</p> <p><i>PASI 75-und PASI 90-Response</i></p> <p>Auch eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet. Über den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores von Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 75 % (PASI 75) bzw. 90 % (PASI 90) sind sowohl auf Ebene der Einzelstudien, als auch in der Metaanalyse statistisch signifikante Vorteile für Guselkumab gegenüber Adalimumab abzuleiten (PASI 75: Gesamt-RR 1,23 [95 %-KI 1,15; 1,32]; p-Wert &lt; 0,01; PASI 90: Gesamt-RR 1,35 [95 %-KI 1,22; 1,49]; p-Wert &lt; 0,01). Analog zeigen sich für beide Response-Schwellenwerte (PASI 75 und PASI 90) auch hinsichtlich der medianen Zeit bis zum Erreichen einer PASI 75- bzw. 90-Response sowohl für die Einzelstudien, als auch für die Metaanalyse zu Woche 24 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab (PASI 75: Gesamt-HR 1,26 [95 %-KI 1,07; 1,49]; p-Wert &lt; 0,01; PASI 90: Gesamt-HR 1,62 [95 %-KI 1,35; 1,95]; p-Wert &lt; 0,01). Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten sind somit gleichgerichtet zum PASI 100.</p> <p>Auch für die Analysen des PASI 90 und PASI 75 ist unterstützend anzumerken, dass die PASI-Daten zu Woche 48 aus VOYAGE 1 (PASI 75: HR 1,28 [95 %-KI 1,45; 2,57]; p-Wert &lt; 0,001; PASI 90: HR 1,44 [95 %-KI 1,12; 1,84]; p-Wert &lt; 0,001) die Ergebnisse der Metaanalyse zugunsten von Guselkumab bekräftigen.</p>
--------------	--	--

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Guselkumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. April 2018  
von 13.00 Uhr bis 13.57 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Drechsler  
Frau Lupp

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Almirall Hermal GmbH:**

Herr Dr. Dykukha  
Frau Dr. Sickold

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Ebner  
Frau Friedrich

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr PD Dr. Eisele  
Herr Dr. Gruppe  
Herr Mensch  
Herr Dr. Sindern

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr  
Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Dr. Steck  
Herr Weißflog

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Hacker  
Herr Dr. Stegmeier

Angemeldeter Teilnehmer des **Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen (BVDD):**

Herr Dr. von Kiedrowski

Angemeldeter Teilnehmer des **Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Augustin

Angemeldeter Teilnehmer vom **Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck (UKSH):**

Herr Prof. Dr. Thaci

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a GUSelkumab. Basis des heutigen mündlichen Anhörungsverfahrens ist das Dossier und die vorliegende Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar 2018. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag, als Fachgesellschaften die Deutsche Dermatologische Gesellschaft und Herr Professor. Dr. Thaci von der Universität Lübeck, Institut für Entzündungsmedizin, als weitere pharmazeutische Unternehmer Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG, Bristol Myers Squibb, MSD SHARP & DOHME, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, Novartis und Almirall Hermal, von den Verbänden der Bundesverband der deutschen Dermatologen und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll jetzt wieder die Anwesenheit feststellen. Für Janssen-Cilag müssten da sein Herr Privatdozent Dr. Eisele, Herr Dr. Gruppe, Herr Mensch und Herr Dr. Sindern. Dann haben wir aus den Fachgesellschaften und von den Verbänden zum einen Herrn Dr. von Kiedrowski vom Bundesverband der deutschen Dermatologen, Herrn Prof. Dr. Augustin von der DDG – ihn habe ich auch gesehen –, und Herrn Professor Dr. Thaci vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Dann müssten da sein Frau Drechsler von Abbvie, Frau Lupp von Abbvie, Herr Dr. Dykukha von Almirall, Frau Dr. Sickold von Almirall, Herr Ebner von Bristol, Frau Friedrich von Bristol, Herr Bahr von Medac und Herr Dr. Erdmann von Medac, immer noch da, Frau Dr. Steck von MSD, Herr Weißflog von MSD, Frau Dr. Hacker von Novartis – Herr Dr. Stegmeier fehlt immer noch –, dann Herr Rasch und Herr Werner vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich habe bereits gesagt, die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar 2018 und die dazu abgegebenen Stellungnahmen sind Basis des heutigen Anhörungstermins. Allgemeiner geschäftsleitender Hinweis: Wir führen wie üblich wieder Wortprotokoll, deshalb jeweils Namen, entsendendes Unternehmen bzw. Fachgesellschaft nennen und Mikrofon benutzen, wenn Sie das Wort ergreifen.

Wir sollten dem pharmazeutischen Unternehmer wie üblich die Gelegenheit geben, einleitend zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Mich würde interessieren, insbesondere mit Blick auf die Kliniker, wie sie den Stellenwert von GUSelkumab im Vergleich zu den kürzlich bewerteten Antikörpern im Anwendungsgebiet bewerten, wie der Stellenwert von Antikörper-Therapien in der Therapie der Psoriasis vulgaris nach Versagen von topischen Basistherapeutika eingeschätzt wird, und wie Sie das Sicherheitsprofil von GUSelkumab einschätzen: Gibt es Langzeitsicherheitsdaten – das ist jetzt eine Frage auch an den pharmazeutischen Unternehmer – oder wann ist gegebenenfalls mit solchen zu rechnen? Wie sind die von der EMA adressierten Infektionen der oberen Luftwege und andere Fragestellungen einzuschätzen? Ist das beherrschbar, kann man damit umgehen? Ist das einigermaßen zu handeln? Das sind so zwei, drei Fragen, über die wir uns auf alle Fälle unterhalten sollten. Jetzt würde ich aber zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Wer macht das? Herr Dr. Sindern, bitte.

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Vielen Dank, sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, für die Möglichkeit zu einleitenden Worten in dem Stellungnahmeverfahren. Ich möchte beginnen und zunächst meine Kollegen und ihren jeweiligen Zuständigkeitsbereich vorstellen: Herr Privatdozent Dr. Eisele, Facharzt für Hämatologie und Onkologie, der für methodische Fragen zuständig ist und den Sie bereits aus früheren Anhörungen kennen, sowie daneben Herr Alexander Mensch, der hauptverantwortlich an der Dossiererstellung gearbeitet hat, sowie Herr Dr. Taubert Gruppe, der als Fachbereichsleiter in der Medizin für Guselkumab zuständig ist. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite die Abteilung Marktzugang bei Janssen. In der Nutzenbewertung war insbesondere die Frage nach der Aussagesicherheit aufgrund des Zuschnitts der VOYAGE-Studien wichtig. Auf diese Frage möchte ich hier besonders eingehen nach einer kurzen Einleitung.

Guselkumab ist eine bereits sehr gut untersuchte Substanz. Allein in der Indikation Psoriasis liegen aus klinischen Prüfungen Daten zu circa 2.500 mit Guselkumab behandelten Patienten vor, davon knapp 900 aus Phase-III-Studien. Mit dem Dossier haben wir die Daten aus drei vergleichenden Studien vorgelegt, die sowohl die Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen, die Teilpopulation A, als auch die Populationen, die bereits auf eine systemische Therapie nicht angesprochen haben oder bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten vorliegen, die Teilpopulation B, umfassen.

In der Teilpopulation A haben wir die POLARIS-Studie, in der Guselkumab gegen Fumarsäureester verglichen wird. Es handelt sich um eine in Deutschland durchgeführte Studie, für die wir bei der Konzeption die frühe Beratung des G-BA eingeholt haben, um die formalen Anforderungen abzubilden, die für die Akzeptanz der Studie wichtig waren. Hier sprachen die Patienten unter Guselkumab nicht nur signifikant früher im Vergleich zu Fumarsäureester an, sondern erreichten die PASI-100-Response sowie den absoluten PASI-Score  $\leq 1$  auch signifikant häufiger, um zwei besonders relevante Endpunkte zu nennen. Damit konsistent zeigte sich eine deutliche Überlegenheit bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen an dem DLQI-Score bei und der Verträglichkeit. Insgesamt sehen wir daher einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen; zu diesem Ergebnis kommt auch das IQWiG bei seiner Nutzenbewertung. In der Teilpopulation B stützen wir unsere Aussagen zum Zusatznutzen auf die beiden Studien VOYAGE 1 und 2, für die wir eine Meta-Analyse berechnet haben. Für die VOYAGE 1 liegen zudem Daten aus einer Langzeitanalyse vor, in der die Endpunkte zu Woche 48 bestimmt wurden. Auch in der Population B ergaben sich große Vorteile unter Guselkumab in Bereich der Morbidität und Lebensqualität, diesmal im Vergleich zu Adalimumab; Guselkumab zu Adalimumab hinsichtlich der PASI-Response, wieder gemessen am PASI-100- und am absoluten PASI-Score  $\leq 1$  zu Woche 24 und langfristig zu Woche 48 signifikant überlegen. Wir haben auch die anhaltende PASI-90-Response bestimmt, das heißt, den Anteil der Patienten, die sowohl zu Woche 24 als auch für Woche 48 angesprochen haben. Auch dieser Anteil ist unter Guselkumab deutlich größer als unter Adalimumab, was für die langfristige und nachhaltige Wirkung von Guselkumab spricht. Zudem zeigen sich diese konsistenten positiven Ergebnisse auch in der Lebensqualität sowohl in der Meta-Analyse als auch langfristig zu Woche 48.

Das IQWiG bestätigt die ausschließlich positiven Effekte von Guselkumab, sieht aber bei der Aussagesicherheit trotz der Meta-Analyse maximal einen Hinweis, primär aufgrund von Fragen hinsichtlich des Zuschnitts der Daten, womit ich zu der eingangs erwähnten Frage

kommen möchte. Der im Dossier verwendete Zuschnitt ist aus unserer Sicht geeignet, die Patienten der Teilpopulation B abzubilden, und auch das IQWiG sieht in dem Zuschnitt eine hinreichende Annäherung an die relevante Patientenpopulation. Wir sind der Auffassung, dass wir mit den zusätzlichen Analysen diese Unsicherheiten ausräumen konnten.

Welche Patienten haben wir im Dossier analysiert? Patienten, die eine vorherige systemische Therapie aus anderen Gründen als Kontraindikation, Unverträglichkeit oder unzureichendem Ansprechen abgebrochen haben, sind laut Zulassung grundsätzlich für eine Therapie mit Guselkumab geeignet und kommen aufgrund ihrer systemischen Vortherapie für Teilpopulation B infrage. Daher sind wir der Auffassung, dass dieser Zuschnitt die Teilpopulation B adäquat abbildet. Zur Untersuchung der Konsistenz und Robustheit der Daten im Dossier erfolgte nun ein neuer Zuschnitt, bei dem wir nur die Patienten, die eine vorherige systemische Therapie aufgrund von unzureichendem Ansprechen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit abbrechen, berücksichtigt haben. Patienten, die die vorherige Therapie aus anderen Gründen abgebrochen haben, wurden zur Bildung der neu zugeschnittenen Teilpopulation B ausgeschlossen. Außerdem haben wir Patienten mit einem DLQI  $\leq 10$  im neuen Zuschnitt nicht ausgeschlossen. Für den neuen Zuschnitt wurden aber die Subgruppe DLQI  $< 10$  versus  $\geq 10$  mitgeführt und wir sehen keinen Einfluss der Subgruppe auf die Effekte. Auch das zeigt die Robustheit der Ergebnisse. Insgesamt bestätigt die Analyse die im Dossier gemachten Aussagen. Die Ergebnisse zeigen konsistente Effekte in der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen wie im Dossier beschrieben, wodurch sich insgesamt die Robustheit der Daten erhöht.

Aus unserer Sicht wären damit die Zweifel hinsichtlich der Aussagesicherheit, wie vom IQWiG geäußert, vollständig ausgeräumt. Weitere Punkte wie die nicht herangezogenen Endpunkte konnten wir ebenfalls im Rahmen der Stellungnahme adressieren. Insofern sehen wir für die Teilpopulation B nach wie vor einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen, insbesondere aufgrund der langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen gemessen am PASI 100. Damit will ich meine einleitenden Worte schließen, und wir stehen für Ihre Fragen zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern. Vielleicht können Sie noch zwei, drei Takte zu dem Sicherheitsprofil sagen; da habe ich ja gefragt, ob es mittlerweile Langzeitsicherheitsdaten gibt, oder wann mit diesen zu rechnen ist. Ich habe die von der EMA adressierten Infektionen der oberen Luftwege angesprochen. Ist da irgendetwas unterwegs?

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Dazu übergebe ich an den Kollegen Herrn Gruppe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Herr Gruppe, bitte.

**Herr Dr. Gruppe (Janssen):** Es liegen aktuell Daten vor für Woche 100, die sind auch schon veröffentlicht, zeigen ein konsistentes Sicherheitsprofil zu den Daten, die wir auch für Woche 48 vorliegen haben. Es gibt keine weiteren Hinweise, dass Infektionen der oberen Atemwege speziell unter Guselkumab-Therapie auftreten, sondern sie sind vergleichbar einmal zu den zu Adalimumab zu Woche 48 und zu Placebo.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Der EPAR adressiert ja noch weitere Sicherheitsfragestellungen, einmal die Malignitäten. Könnten Sie dazu eine Aussage treffen? Dann im Hinblick auf die vermehrten kardiovaskulären Ereignisse, und das Dritte ist, dass unter der Therapie mit Guselkumab ein Patient Selbstmord begangen hat und vier Patienten die Absicht hatten, Selbstmord zu begehen. Dazu würde ich gern auch noch einmal Ihre Ausführungen wissen.

**Herr Dr. Gruppe (Janssen):** Zunächst einmal zu den Malignitäten. Insgesamt wurden acht Malignitäten berichtet unter Guselkumab-Therapie. Diese sind vergleichbar zu den anderen Therapeutika in der Plaque-Psoriasis; es ergaben sich keine weiteren Auffälligkeiten. Das Auftreten, also die Art der Neoplasien ist vergleichbar mit den altersspezifischen Gegebenheiten in der Normalbevölkerung. Die zweite Frage, die kardiovaskulären Ereignisse: Hier sehen wir in der Gesamtschau der VOYAGE-1 und VOYAGE-2 Phase-III-Studien mit insgesamt knapp 1.600 therapierten Patienten unter Guselkumab keinen Hinweis für das erhöhte Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, lediglich in der NAVIGATE-Studie gegen Ustekinumab zeigte sich numerisch ein Fall mehr kardiovaskulärer Ereignisse, das heißt, zwei unter Guselkumab im Vergleich zu einem unter Ustekinumab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Suizid?

**Herr Dr. Gruppe (Janssen):** Genau, der Suizid noch! Auch hier, ja, wir hatten einen durchgeführten Suizid. Hierbei handelte es sich um einen 43-jährigen Patienten, der schon zum Einschluss in die Studie Depressionen in der Vorgeschichte berichtet hatte, und es kam während der Studiendauer zu Woche 60 zu einem unerwünschten Ereignis, dass er wieder auch die Depression geäußert hatte. Er war unter Citalopram-Behandlung. Dieser Fall wurde ausführlich untersucht und wurde nicht im Zusammenhang mit Guselkumab gesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Sie haben in Ihrer Stellungnahme die Unsicherheiten adressiert durch die nachgereichten Unterlagen oder nachgereichten Daten, die Sie für beide Fragestellungen geliefert haben, die aus unserer Sicht jetzt die Teilpopulation wie sie auch benannt ist für die zVT abbildet. Ich hätte noch zwei Fragen dazu. Das eine betrifft Fragestellung 1. Da würde mich einfach einmal interessieren, Sie hatten Daten zum PSSD, also zu der patientenberichteten Symptomatik nachgereicht aus der POLARIS-Studie und auch zum ss-IGA; im Dossier hatten Sie aber geschrieben, dass diese Daten gar nicht erhoben worden wären. Da würde mich interessieren, wie es dazu kommen konnte. Das andere betrifft die Auswertung des NAPSI, also des Nagelbefalls. In der Studie war ja eine Erscheinungsfreiheit am Nagelendpunkt und soweit ich oder wir das richtig gelesen haben, ist es so, dass dieser Endpunkt bei den Patienten erhoben worden ist, die zu Beginn auch Nagelbefall hatten. Jetzt haben Sie Daten nachgereicht, die aber die komplette Teilpopulation umfassen, und jetzt ist die Frage: Wie sind Sie mit den Patienten umgegangen, bei denen der Nagelbefall gar nicht erhoben worden ist, also die zur Baseline gar keinen Nagelbefall hatten? Einerseits bei den Patienten zum Anteil der Patienten mit Ereignis und andererseits aber auch: Wie sind Sie umgegangen in den Überlebensanalysen, haben Sie direkt zu Beginn zensiert oder wie sind Sie da vorgegangen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? Herr Mensch. Bitte.



**Herr Mensch (Janssen):** Also die Daten zum PSSD und zum ss-IGA hatten wir gemäß SAP dann präspezifiziert, erst zum CSR erhoben und ausgewertet und deshalb erst zum späteren Zeitpunkt eingereicht. Also die wurden erhoben und das war auch bereits im Protokoll und im SAP so geplant. Zum Umgang mit den fehlenden Werten im NAPSI: Bei der Time-to-event-Analyse wurden die Patienten ohne Baseline-Wert, ohne Post-Baseline-Wert, dann zur Baseline zensiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht das? – Okay. Dann Fragen noch? – Frau Dr. Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Mir geht es noch einmal um die Patientengruppe 2, warum Sie eigentlich erst jetzt diese Daten einreichen; denn Sie hatten ja schon in Ihrem Zulassungsdossier bei der EMA eine entsprechende Subgruppe gebildet und die Daten bewertet. Das Dossier hatten Sie ja bei der EMA schon im November 2016 eingereicht. Insofern verstehe ich nicht, dass Sie jetzt hier im Modul 4 die Daten eingereicht haben der ausschließlich jemals Vorbehandelten mit systemischen Therapien; das entspricht ja nicht der Vergleichsgruppe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Mensch.

**Herr Mensch (Janssen):** Das ist richtig, wir haben einen neuen Zuschnitt präsentiert, und dabei ging es darum, dass wir die zVT adäquat abbilden wollten, das heißt, die naiven Patienten wurden herausgeschnitten, um quasi einen adäquaten Vergleich zur vom G-BA vorgegebenen zVT zu ermöglichen.

**Frau Dr. Grell:** Noch eine die Nachfrage: Bezieht sich Ihr „das ist richtig“ auch auf den Zeitpunkt, dass Sie es schon bei der EMA eingereicht haben, diese Subgruppe?

**Herr Mensch (Janssen):** Wir hatten ja quasi diese vom G-BA aufgemachten Teilpopulationen nicht in unseren VOYAGE-Studien so abgebildet. Das heißt, diese Teilpopulation haben wir erst zum Dossier ausgewertet und diese Analysen lagen uns zur Einreichung der Zulassungsunterlagen noch nicht vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Dann brauche ich Lesehilfe des EPAR durch Sie. Im EPAR, Seite 100/101, steht, dass Sie zwei Subgruppen gebildet haben. Eine für Patienten, die eine Kontraindikation hatten, eine „inadequate response or were not tolerant to any of the three non-biological systematic therapies“, also PUVA, Methotrexat und Ciclosporin; die zweite Gruppe war dann – die ist jetzt hier nicht so entscheidend – gegen Eternacept entsprechend, und dass Sie beide Male einen p-Wert berechnet haben. Das wird dann leider nicht dargestellt, sondern nur im Text erwähnt. Jetzt würde ich gerne wissen: Wo ist der Unterschied dieser Subgruppe, die Sie damals zur Behörde bei der EMA gegeben haben und der, die Sie jetzt nachgereicht haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Eisele? Herr Eisele, bitte.

**Herr PD Dr. Eisele (Janssen):** Die Daten, die Sie jetzt zitiert haben, die liegen mir jetzt nicht vor, deshalb ist es schwierig, da jetzt genau darauf einzugehen. Aber Herr Sindern hat es ja eben auch gerade schon gesagt und Herr Mensch auch noch einmal: Wir hatten eben für

den Zuschnitt im Dossier versucht, die entsprechenden Teilpopulationen abzubilden und sind auch der Meinung, dass wir dies im Dossier adäquat gemacht haben, entsprechend haben wir auch die Daten präsentiert, und haben jetzt eben auf die Kritik des IQWiG reagiert und dann einen neuen Zuschnitt gemacht, um diese Unsicherheiten, die das IQWiG beschrieben hat, anzugehen. Also so muss man das kommentieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mensch, ergänzend, dann Frau Grell.

**Herr Mensch (Janssen):** Vielleicht darf ich da noch ergänzen. Diese Subgruppe haben wir weiterhin im Dossier auch eingeschlossen; nur haben wir quasi den kompletten Zuschnitt noch einmal für die einzelnen Teilpopulationen vorgenommen. Das heißt, der Punkt, den Sie adressiert haben, bezieht sich auf die Subgruppe. Wir haben unsere Aussagen eben auf die Teilpopulationen bezogen, und diese Subgruppe ist nach wie vor in den Daten enthalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Also ich will jetzt hier nicht unterscheiden, ob wir das Subgruppe oder Teilpopulation nennen, denn das ist jedes Mal genau das Gleiche. Entscheidend ist ja, dass Sie bereits bei der EMA das damals eingereicht haben, und damals auch schon ausgewertet haben, und dass es für Sie nicht überraschend ist, dass Patienten, die ausschließlich bisher irgendwann im Laufe ihrer Krankheitsgeschichte jemals eine systemische Therapie gehabt haben, dass das nicht adäquat diese Therapie ist, die der Bundesausschuss Ihnen als zweckmäßige Vergleichstherapie genannt hat. Denn die heißt nicht „irgendwann jemals systemische Therapie“. Insofern ist das für mich überhaupt nicht plausibel, dass Sie hier jetzt sagen, Sie haben das jetzt erst nachausgewertet. Ich meine, Sie sind doch auch als Janssen in London aufgetreten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Herr Mensch.

**Herr Mensch (Janssen):** Da widerspreche ich Ihnen, dass man keinen Unterschied zwischen Subgruppen und Teilpopulationen macht, zum einen. Zum anderen: Die Daten, die wir bei der EMA eingereicht haben, umfassten auch unser Modul 5 im Dossier, das heißt, wir haben keine Daten vorenthalten. Der Zuschnitt, den wir präsentiert haben, deckt das Label ab und ist aus unserer Sicht auch eine adäquate Abbildung der jeweiligen Teilpopulation. Der neue Zuschnitt, den wir in der Stellungnahme präsentiert haben, ist lediglich dazu gemacht worden, um die Kritik des IQWiG zu adressieren und noch einmal die Robustheit und Konsistenz der Daten zu zeigen.

**Frau Dr. Grell:** Aufgrund welcher Daten möchten Sie denn jetzt einen Zusatznutzen haben? Aufgrund der Daten, die Sie ursprünglich eingereicht haben, also „jemals systemisch vorbehandelt“, oder die, die Sie jetzt in der Stellungnahme nacheingereicht haben, die Sie auch schon bei der EMA eingereicht haben? Auf was soll es denn jetzt sein?

**Herr PD Dr. Sindern (Janssen):** Also wir sehen nach wie vor den Zuschnitt, wie wir ihn im Dossier gemacht haben, als adäquat – ich kann das jetzt nur noch einmal wiederholen – und den Zuschnitt, den wir jetzt in der Stellungnahme gemacht haben, wie gesagt, um die Robustheit der Daten zu zeigen. Das ist die Position dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Eine kurze Ergänzung dazu, weil Sie gerade gesagt haben, die Daten, die Population, die Sie im Dossier vorgelegt haben, würden dem Label entsprechen. Das Label ist: bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Da ist von Vortherapie erst einmal überhaupt keine Rede, also kann das ja eigentlich gar nicht stimmen. Die Patientengruppe, um die es hier geht, sind erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien – dann kommt es – „nur unzureichend angesprochen haben, eine Kontraindikation haben oder unverträglich waren.“ – Also genau das, was Sie in der Stellungnahme vorgelegt haben. Also da ist tatsächlich, wie Frau Grell schon gesagt hat, nicht nachvollziehbar, wo das herkommt, was Sie mit dem Dossier eingereicht haben. Das bildet weder das Label ab noch die Population, um die es hier geht. Also ganz durchsichtig ist das nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Sindern.

**Herr PD Dr. Sindern (Janssen):** Also, ich weiß nicht, ich glaube, wir haben jetzt alles dazu gesagt, was wir dazu sagen können und es aus unserer Sicht dargestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Das IQWiG adressiert ja auch für die Patientengruppe A noch einen Punkt. Es war ja so, dass das in zwei Studienphasen unterteilt wurde, und es gab ja eben auch noch eine zweite Studienphase. Die wird ja vom IQWiG gar nicht betrachtet, weil eben die Ergebnisse zu dieser Studienphase eben laut Ihrer Aussage nicht vorliegen. Was ist denn mit diesen Ergebnissen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mensch.

**Herr Mensch (Janssen):** Das ist richtig, die Studie wurde in drei Phasen eingeteilt und der randomisierte Vergleich ist bis Woche 32 möglich, und wie SAP-präspezifiziert werden diese Daten im Rahmen des Studienberichts zu Woche 64 präsentiert. Das ist dann Ende des Jahres der Fall.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht das, Frau Bickel? Dann noch einmal an die Praktiker die Frage, die ich eingangs angesprochen habe, damit wir da auch noch einmal eine kurze Zusammenfassung Ihrer Stellungnahme bekommen, wie Sie den Stellenwert im Vergleich zu den kürzlich bewerteten Antikörpertherapien und insgesamt nach Versagen von topischen Basistherapeutika sehen. Gehen wir einfach der Reihe nach durch, fangen wir rechts an. Herr Dr. von Kiedrowski, vielleicht Sie zunächst.

**Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD):** Guselkumab im Vergleich zur topischen Basistherapie, ist natürlich wie Äpfel mit Birnen zu vergleichen, das kann man nicht. Der Stellenwert dieses Antikörpers ist sicherlich als sehr hoch anzusehen; die Ergebnisse zeigen ja ein deutlich höheres Ansprechen im Vergleich zu den Präparaten, die jetzt vorbesprochen waren aus der Gruppe Anti-IL-17. Insofern ist das sicherlich eine therapeutische Option, die auch in der täglichen Praxis Anwendung finden wird, finden muss, weil es dort immer wieder einen Teil Patienten gibt, die sowohl primär eine sehr schnelle und auch sehr gut ansprechende Therapieoption brauchen als auch für Patienten, die entsprechende Vortherapien haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Thaci und dann Herr Augustin.

**Herr Prof. Dr. Thaci (UKSH):** Ich stimme allen Posten von Dr. von Kiedrowski zu. Ich glaube, auch im klinischen Alltag widerspiegelt sich, dass die neuen Therapieoptionen auch benötigt werden, und mit Anti-IL-23 haben wir unser Spektrum deutlich erweitert. Das zeigt sich auch in Head-to-Head-Studien, wo wir in der Radiologie diese Möglichkeit haben oder die Gelegenheit, wirklich auch die Präparate untereinander zu vergleichen, sei das Adalimumab, sei es auch mit Fumarsäureestern, und dort sehen wir wirklich nicht nur in einem Aspekt, sondern in allen Aspekten einen deutlich signifikanten Unterschied, der klinisch, aber auch wissenschaftlich relevant ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Augustin.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Auch meinerseits Zustimmung zu den beiden Kollegen. Dieses Präparat Guselkumab ist das achte Biologikum für die Indikation Plaque-Psoriasis und auf der anderen Seite das erste der vierten und damit neuen Wirkstoffgruppe der Anti-IL-23-p19-Antagonisten. Die Frage ist für uns tatsächlich, welchen Stellenwert dieses Präparat in der Versorgung jetzt und in Zukunft hat. Die Antwort: Es ist dies die Wirkstoffklasse mit der bislang höchsten Ansprechquote aus der klinischen Forschung und eine Wirkstoffgruppe, die bei der bisher gezeigten guten Verträglichkeit und Sicherheit eine deutlich höhere Ansprechquote, einen höheren Nutzen auch aus Patientensicht erwarten lässt als die bislang eingesetzten Wirkstoffgruppen, zumindest die der TNF-Antagonisten, von denen wir ja etliche in der Versorgung haben, und des Anti-IL-12/23-Antikörpers. Insofern begrüßen wir diese Einführung aus Sicht der Fachgesellschaft und sehen in der derzeitigen Studienlage tatsächlich, dass sich eine Indikation einstellen wird in der Versorgung zum einen bei denjenigen, die bereits vorexponiert waren und Wirkverluste hatten auf die bestehenden Antikörper, zum anderen aber auch bei denjenigen, die naiv sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue in die Runde. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe eben noch eine Frage zum NAPS-Wert vergessen, und zwar hatten Sie gesagt, dass die PASI erhoben wurde tatsächlich bei Patienten, die zu Beginn auch Nagelbefall hatten. Wie viele Patienten hatten denn zu Beginn Nagelbefall? Diese Information haben wir gar nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mensch bitte.

**Herr Mensch (Janssen):** Wie in der Nutzenbewertung des IQWiG bereits angedeutet können wir bestätigen, dass das circa 60 Prozent waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi noch einmal.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Genauere Zahlen als 60 Prozent haben Sie da nicht jetzt? „Circa“ ist ein bisschen knapp.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mensch.

**Herr Mensch (Janssen):** Uns liegen selbstverständlich auch genaue Zahlen vor. Das sind in der VOYAGE1-Studie im Guselkumab-Arm 108 Patienten, im Adalimumab-Arm 112 Patienten. In der VOYAGE2 sind das im Guselkumab-Arm 182 Patienten und im Adalimumab-Arm 88 Patienten. Das entspricht circa 60 Prozent übergreifend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi, das haben Sie jetzt sofort nachgerechnet, nicht? Alles klar? Dann haben wir das jetzt plausibilisiert und sind wieder einen Schritt weiter auf dem Weg zur vollendeten Evidenz. – Weitere Fragen? – Keine? Doch, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe zwei Fragen. Die eine Frage betrifft Ihre Langzeitsicherheitsdaten, die dann in Studien erhoben werden sollen. Das sind ja zwei Studien, die 3001 und 3002; also im EPAR steht, dass das randomisiert-kontrollierte Studien sind. Was sind das für Studien, können Sie da noch einmal Auskünfte geben, gegen was das kontrolliert ist? Das ist die eine Frage. Die zweite Frage betrifft die Antikörperbildung; das wird ja auch im EPAR adressiert. Vielleicht können Sie dazu auch noch einmal etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Gruppe, bitte.

**Herr Dr. Gruppe (Janssen):** Bei den Studien, die Sie da angesprochen haben, handelt es sich um die VOYAGE 1- und VOYAGE 2-Studie, unsere Phase-III-Studien, die sind, wie Sie auch gerade gesagt haben, unsere randomisierten Studien einmal mit einem Placebo-Arm und einem Adalimumab-Arm, wobei die VOYAGE 1 eine randomisierte Zeit bis Woche 48 hat, die VOYAGE 2 bis 28. Bei der VOYAGE 2 geht es dabei dann noch darum, nach den 28 Wochen bei den Respondern auf Guselkumab einen Auslassversuch durchzuführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Aber dann noch einmal: Das sind Longterm-Safety-Studien, also der Final Report ist Mai 2021. Das sind aber keine kontrollierten Daten mehr, die da kommen, sondern nur noch – –

**Herr Dr. Gruppe (Janssen):** Genau, dabei handelt es sich dann nur noch um Langzeitdaten für Patienten, die nur rein auf Guselkumab orientiert sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Ja, bitte schön, Herr Marx.

**Herr Dr. Marx:** Wir haben eine Frage zur Kontrolle mit Adalimumab – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Antikörper haben wir noch, nur vor die Klammer gezogen. dann Herr Marx. – Machen wir gerade noch die Antikörper.

**Herr Dr. Gruppe (Janssen):** Sie meinen wahrscheinlich neutralisierende Antikörper. Wir haben keinen Hinweis für das erhöhte Auftreten von neutralisierenden Antikörpern, auch nicht nach einem Wiedereinsetzen, nachdem eine Pause in der Guselkumab-Therapie durchgeführt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – So, jetzt Herr Marx noch einmal, Entschuldigung.

**Herr Dr. Marx:** Meine Frage betrifft die Anwendung von Adalimumab. Laut Fachinformation ist vorgesehen, dass bei einem unzureichenden Ansprechen unter Adalimumab das Dosierungsintervall auf wöchentlich verkürzt wird. Haben Sie Informationen dazu, inwiefern das in der Studie erforderlich war bzw. durchgeführt wurde?

**Herr Dr. Gruppe (Janssen):** Das ist wahr, in den VOYAGE 1- und -2-Studien wurde dies nicht durchgeführt; zu dem Zeitpunkt der Studienerstellung lag auch diese Typ-2-Variation in der Fachinformation von Adalimumab noch gar nicht vor. Insgesamt haben wir aber nur zwei Studienabbrecher im Adalimumab-Arm in Woche 16 aufgrund mangelnder Wirksamkeit, daher wahrscheinlich auch zu vernachlässigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Marx.

**Herr Dr. Marx:** Weitere Frage: In den beiden VOYAGE-Studien war unter anderem Chloroquin als erlaubte Zusatzmedikation zugelassen. Haben Sie Informationen dazu, in welchem Ausmaß Chloroquin eingesetzt wurde?

**Herr Dr. Gruppe (Janssen):** Habe ich aktuell keine Daten im Kopf, kann ich Ihnen nicht beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wichtig für Sie, Herr Marx? Soll man einmal nachgucken, also dass sie das uns dann noch nachliefern könnten. – Herr Thaci.

**Herr Prof. Dr. Thaci (UKSH):** Vielleicht aus Sicht des Klinikers: Chloroquin verbessert nicht die Psoriasis, sondern im Gegenteil, kann die Psoriasis verschlechtern. Und auch, wenn es eingesetzt wäre, würde es eigentlich nicht dazu beitragen, dass das Gesamtergebnis besser wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen? Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine Frage an Sie, Professor Augustin als Fachgesellschaftsvertreter. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme auch das Studiendesign in der Gruppe A insofern kritisiert, als dass Sie gesagt haben, Fumarsäure sei problematisch als Komparator. Gleichzeitig haben Sie jetzt gesagt, Sie sehen den Stellenwert sehr hoch, höchste Ansprechraten im Vergleich. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Augustin.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Danke für die Frage. Das schließt sich nicht aus. Das eine ist, dass wir sowohl in der First- wie auch in der Secondline-Therapie durchaus eine Indikation sehen für Guselkumab potenziell im Firstline-Bereich bei besonders hohen Schweregraden. Das sind solche, wo wir Fumaderm oder Fumarsäureester nicht mehr einsetzen würden, die nehmen wir eher bei Fällen eines mittelschweren Befalls. Unsere Kritik bezog sich darauf, dass im Studiendesign im Firstline-Arm, also in der Gruppe A, ein erwartetes Ergebnis einer haushohen Überlegenheit vorkam von Guselkumab und auch von den Vor-Antikörpern, die hier besprochen wurden, im Vergleich zu Fumaderm und hier tatsächlich nicht nur Äpfel mit Birnen verglichen wurden, sondern Patienten zugemutet wird, über einen Verlauf von 16 Wochen oder gar 20 Wochen sogar diese Therapie zu ihrem Nachteil zu erhalten. Das sollte nicht sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, okay? Okay. – Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Professor Augustin, wenn das so eindeutig und klar ist, dann verstehe ich nicht, dass die Studie hier vornehmlich in Deutschland durchgeführt wurde oder rein in Deutschland.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Die Studie wurde in Deutschland durchgeführt, weil nur in Deutschland Fumarsäureester bislang zugelassen waren. Oder was meinen Sie?

**Frau Dr. Grell:** Nein. Wenn aber diese Vorbehalte so groß sind, dann verstehe ich gar nicht, dass Sie Studienzentren in Deutschland fanden.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Ich glaube, Herr Thaci möchte das kommentieren.

**Herr Prof. Dr. Thaci (UKSH):** Ich glaube, Fumarsäureester ist die Firstline-Therapie bei 80 bis 90 Prozent der Patienten. Wenn Sie das Firstline vergleichen, dann müssen Sie fairerweise das Präparat nehmen, das eigentlich auch am meisten verwendet wird. Das ist auch der Grund, warum es eigentlich der direkte Vergleich zu Fumarsäureester ist und nicht zu einem anderen Präparat. Fumarsäureester, wenn wir das klinisch einfach vergleichen, die Daten sehen, der Unterschied ist für uns so gravierend, dass ich, wenn ich bei der Firma gewesen wäre, würde ich den Unterschied nicht „beträchtlich“, sondern wirklich „erheblich“ nennen, weil der Unterschied, den man sieht, den sieht man innerhalb von einer Woche. Also in einer Woche kann man schon als Kliniker den Unterschied sehen. Deswegen meinte auch der Professor Augustin, dass es für einen Kliniker ganz schwer ist, wenn einer in den anderen Arm kommt, Fumarsäureester, bis 24 Wochen, dann brauchen Sie nicht die 24 Wochen, den Unterschied kann man schon sehr früh sehen. Das ist der Grund, warum wir meinen, wir würden viel lieber auch einen kürzeren Zeitraum haben. Das haben wir auch gesagt, dass wir Studien, wo wir diese deutliche Überlegenheit auch innerhalb von einem kürzeren Zeitraum sehen, irgendwie auch berücksichtigen sollen. Aber ich glaube, das ist eher eine Entscheidung vom IQWiG, wie man das macht. Das war der Grund.

**Frau Dr. Grell:** Wenn die Erwartungshaltung bei Ihnen so groß ist, dann habe ich ja doch große Zweifel daran, da ja die Studie nicht verblindet war, und wir wissen ja, dass das eine erhebliche Auswirkung hat. Oder noch vielleicht, wenn Sie erlauben, eine Frage anschließend: Gibt es denn Studien zur verblindeten und nicht verblindeten Erhebung des PASI zur Interrater-Reliability?

**Herr Prof. Dr. Thaci (UKSH):** Es gibt Studien zur Interrater-Reliability und vor allem, dass Sie jetzt jemanden gut schulen können, auch einen der quasi auch kein Dermatologe ist, sondern Rheumatologe, der kann auch das genauso gut machen. Wir haben bei der Studie einfach ein PASI-Training gemacht bei allen Zentren. Das ist extrem wichtig, dass wir auch auf dem gleichen Level sind. Die Studie ist verblindet; denn es gibt eben einen Blinded Rater, der eigentlich mit der Therapie und mit den Ergebnissen gar nichts zu tun hat. Deswegen war es auch notwendig, dass wir nur Zentren einschließen, die die Möglichkeit haben, die Investigators zu trennen. Der eine bewertet nur die Wirksamkeit, das heißt, den Hautzustand eines Patienten, und der andere sorgt sich um die Sicherheit, schaut die Ergebnisse an, da wir anhand der Ergebnisse das leider nicht so verblinden können, dass wir sagen können, ein Patient nimmt kein Fumarsäureester, weil da die Blutergebnisse

manchmal ein bisschen zu eindeutig sind. Um das auszuschließen, war die Studie so unterteilt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie noch ergänzend, Herr Augustin?

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Professor Thaci hat Recht, dass es auf der Ebene des PASI eines objektiven Befundes verblindet war durch eine zweite Investigator-Person. Das Problem ist eben, dass das, was vom Patienten kommt, natürlich nicht verblindet sein kann, sondern unmittelbar die Symptome waren. Das ist der Teil der Problematik, dass von vornherein nach wenigen Tagen schon klar wird, wer Fumarsäureester bekommt oder eben das Vergleichspräparat. Und da fängt es an, dann schief zu sein, abgesehen von den Nachteilen, die für diejenigen entstehen, die in den Fumarsäureester-Arm kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr von Kiedrowski bitte.

**Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD):** Wir haben eigentlich schon in den vorherigen Stellungnahmen immer wieder darauf hingewiesen, dass die Vorgabe, was zweckmäßige Vergleichstherapie ist, mittlerweile eigentlich eine selbstgemachte Problematik darstellt. Sie können ein modernes Biologikum nicht mit den etablierten konventionellen Systemtherapeutika vergleichen. Es sind verblindete Rater gewesen, das sind Mitarbeiterinnen auch bei mir aus der Praxis, die jeden Tag Psoriasispatienten sehen und die in der Erhebung der Scores absolut zuverlässig sind. Aber wenn Sie ein Präparat vergleichen, dass nach zwei Wochen eine Fast-Erscheinungsfreiheit hinbekommt, die der Patient merkt und die auch der Rater sieht und aus dem täglichen Klinikalltag wir Fumarsäurepatienten haben – was ja nach wie vor auch das am häufigsten verwendete ist – wo wir den Patienten motivieren müssen, über Woche 8, über Woche 12, bis er sichtbar merkt, dass es besser wird, dann glaube ich auch, dass klar ist, dass diese Vergleiche in Zukunft eigentlich nicht mehr Zweckmäßigkeiten sind, wenn Sie solche Präparate hier vergleichen. Aber die Vorgabe gibt das IQWiG. Und wenn Sie eine zweckmäßige Vergleichstherapie für solche Präparate wollen und dann eben Fumarsäureester nehmen, die in Deutschland halt immer noch eine zweckmäßige Therapie, aber nicht im Vergleich mit Biologika sind, dann ist auch klar, dass der Patient und auch der Rater nach einer gewissen Zeit einfach den Unterschied merkt. Das geht gar nicht anders, wenn Sie diese Patienten sehen, dann können Sie jemandem, der nach zwei Wochen erscheinungsfrei ist, dann – raten sie die – aber dann ist dem Rater auch klar, dass das nicht der Regelfall unter Fumarsäure sein kann. Das ist der klinische Alltag in der Praxis. Da dauert es eben, wie gefordert, 12 bis 16 oder 24 Wochen, aber eben nicht bei den modernen Medikamenten; da können Sie jedes Biologikum nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nur eine kurze Korrektur: Sie brauchen das IQWiG nicht zu beschimpfen wegen der zVT, wir bestimmen die zVT.

(Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD): Dann nehme ich das zurück  
und beschimpfe den G-BA! – Heiterkeit)

– Nein, ich sage nur: Ich meine, wir diskutieren das ja auch, das ist ganz klar und das leuchtet sogar mir als Juristen ein, dass es außerordentlich schwierig ist, in irgendeiner Form beim Fumarsäureester, wo man eine sehr lange Zeit braucht, bis etwas ersichtlich ist, zu sagen, ja, jetzt müssen wir eben versuchen, zu verblinden, müssen wir irgendwie gucken, während die moderneren Produkte, wenn sie wirken, sehr schnell zur Besserung führen. Ob



das ein hausgemachtes Problem ist oder ob das eine unvermeidliche Ratio aus der Darstellung des Behandlungsalltages ist, ist eine andere Frage. Aber die Problematik ist auf alle Fälle aufgrund der völlig unterschiedlichen Ansprechzeiten da; vor diesem Hintergrund muss man das natürlich sehen. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi und Herrn Eyding.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich wollte nur ganz kurz etwas zu den Ansprechraten und zu der Ansprechzeit sagen, vor allen Dingen zu den Zeiträumen, über die wir sprechen. Wenn man sich allein schon den PASI 75 anschaut, dann sieht man, dass die Kurven eigentlich erst nach vier Wochen so richtig auseinandergehen; also von zwei Wochen, ich weiß nicht, ob das vielleicht ein bisschen kurz gefasst ist. Je höher man geht, klar, desto länger dauert es natürlich, PASI 100: erst nach zwölf Wochen gehen die Kurven auseinander. Aber zum Beispiel auch beim PASI 75 erst nach vier Wochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Studie geht 24 Wochen, da merkst du es doch schon relativ früh. Also, ich möchte jetzt hier vermeiden, in eine interne Diskussion zu kommen, die wir eigentlich nicht führen, wenn Sie da sind, aber wenn die Studie 24 Wochen geht und du siehst, dass das nach vier Wochen auseinanderläuft, dann wird es ab diesem Punkt schon ein bisschen schwierig. Okay. – Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Ich habe eine Frage an Herrn Kiedrowski. Es klang ja, also es wurde ja gesagt, die Rater waren verblindet. Normalerweise heißt das ja, dass die auch für den Zeitpunkt der Erhebung verblindet sind. Sie haben jetzt gerade angedeutet, dass man das natürlich dann doch herausfindet, wenn man das nach drei Wochen sieht, dass es irgendwie schon so viel besser geworden ist, wie es unter Fumaderm nie auftreten kann. War der Rater dann für die Zeit doch nicht verblindet, oder konnte der das eigentlich nicht wissen, und der hat das dann hinterher vielleicht errahnen können, aber der war eigentlich auch für die Zeit verblindet, nicht nur für die Zuordnung am Anfang?

**Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD):** Natürlich war er die ganze Zeit über verblindet. Das sind auch ganz getrennte Vorgänge, also, der Blinded Rater hat nie die Akten gesehen, der hat immer nur den Patienten ausschließlich gesehen. Aber ich kann keinen raten lassen, der nicht das Krankheitsbild kennt und der dann auch Ansprechraten aus anderen Medikamenten kennt, auch aus dem täglichen Alltag. Insofern ist das nach Protokoll alles lege artis, aber die Medikamente sind einfach so unterschiedlich, dass auch Sie den Unterschied merken würden, ob Sie dieses Thema beherrschen oder nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt Vorsicht, Herr Eyding kennt sich aus. Wenn Sie gesagt hätten, „wenn Hecken es merken würde“, das wäre okay gewesen, aber – Herr Eyding, bitte.

**Herr Eyding:** Es geht um die Frage, ob der Rater wusste, wann der Patient die Medikation bekommen hat, oder ob der sozusagen Bilder gesehen hat, ohne dass er wusste, zu welchem Zeitpunkt die Medikation angefangen hat. Wenn er das nämlich nicht wusste, dann war er verblindet. Wenn er aber wusste, wann es das gegeben hat, dann konnte er aufgrund des Wissens um die Zeitdauer gewisse Rückschlüsse ziehen, welche Therapie da gerade zum Einsatz gekommen ist. Das ist die entscheidende Frage für das vollständige Verblinden des Raters. Also das müssen Sie jetzt noch einmal ganz klar auf den Tisch legen. Wussten

die Rater nicht, an welchem Zeitpunkt das Bild aufgenommen worden ist im Verhältnis zum Therapiebeginn?

**Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD):** Bei einer Studie wird nicht nach Bildern – – Sie können eine Psoriasis nicht nach Bildern raten. Wie wollen Sie denn die Erhebung in einem Bild – – Also, der Rater sieht den Patienten live, und er sieht ihn vom ersten Tag der Studie an, er muss ja auch einen Basiswert erheben.

**Herr Eyding:** Das heißt, der Rater weiß, wann die Therapie bei dem jeweiligen Patienten begonnen hat?

**Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD):** Sie beginnt bei allen Patienten, auch bei Placebo, immer am gleichen Tag, nämlich dann mit dem ersten Rating des Patienten. Das ist Studienprotokoll; das ist bei allen bisherigen Anhörungen nie anders gewesen.

(Zuruf)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, wir machen das jetzt, wir haben ja auch noch ein bisschen Zeit. Wobei man mir danach einmal die Alternative erklären soll, wie wir das dann mit Bildchen machen und so. – Frau Grell, Herr Eyding bitte.

**Frau Dr. Grell:** Dann hätte ich die Bitte, dass Janssen mir noch einmal ihr Modul 4 erklärt. Seite 536, die Extraktion der Studie 11 A, da heißt das Feld: „wenn Probanden, Patienten und diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführen oder diejenigen, die die Zielgrößen beurteilen, verblindet oder nicht verblindet...“ Wie wurde die Verblindung vorgenommen?“ Da haben Sie hineingeschrieben: „Da es sich um eine Open-Label-Studie handelt, wurde keine Verblindung vorgesehen.“ Also war die Studie überhaupt mit einem verblindeten Rater oder nicht? Haben Sie hier falsch extrahiert oder was ist denn nun eigentlich los?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mensch.

**Herr Mensch (Janssen):** Sowohl aus dem Protokoll als auch dem SAP als auch dem Modul 4 geht ganz deutlich hervor, dass die Studie – wir haben es „Assessor-blinded“ genannt, aber ich denke das ist synonym zu verwenden – dass der Rater verblindet war. Also ganz klares Ja, die Studie war Assessor bzw. Rater-blinded.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding, dann Herr Thaci, dann Frau Grell.

**Herr Eyding:** Also dann sehe ich es aber doch richtig, dass aufgrund der Tatsache, dass der Rater zwar verblindet war und es nicht mitgeteilt bekommen hat, welche Behandlung der Patient bekommen hat, aufgrund der stark unterschiedlichen Responseraten im Laufe der Behandlung schon eine Ahnung davon bekommen konnte, welcher Patient was bekommen hat aufgrund der Responseratenunterschiede, weil er nämlich wusste, wann bei dem Patienten, weil er ihn auch zur Baseline untersucht hat, wann sozusagen die Randomisierung stattgefunden hat. Er war also zu dem Zeitpunkt der Medikation nicht verblindet. Das ist ein entscheidender Punkt, wenn die Responseraten so unterschiedlich sind, dann können Sie das nämlich nicht so ganz verblinden – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, okay, dann sage ich jetzt aber einmal etwas, was ich auch als kritisch anmerken möchte und erkläre es ausdrücklich zu Protokoll: Dann müssen wir hier in diesem Gremium auch darüber diskutieren, ob wir in Zukunft Fumarsäureester noch als zVT nehmen. Denn wenn die in den Wirkungen so unterschiedlich sind und wenn die Begutachtung des Patienten mit Tag 1 mit Einschluss in die Studie beginnt und dann die Schlussfolgerungen – – Es sei denn, der Begutachter ist selber blind, dann kann er aber auch den PASI nicht erheben.

Wenn man das so signifikant sieht, dann wäre die Konsequenz, dass man sagt: Okay, dann muss man eben die wirksamen Biologika nehmen, da ist das möglicherweise gleich. Ob das dann allen gefallen wird, ist eine andere Frage, über die wir dann aber wirklich gesondert diskutieren. Mir wird das jetzt jenseits der Fragestellung, ob das wissenschaftlich interessant ist, so ein bisschen kleinteilig, dass ich frage: Begutachtet der anonym? Kriegt der irgendwelche Bildchen? Da muss ich wirklich sagen, darüber haben wir noch nie diskutiert. Für mich ist es ganz klar, um den PASI beurteilen zu können, dass ich mir den Patienten angucke, dass ich den Patienten in Augenschein nehme, nicht nur irgendwelche Bildchen, dann würde man sagen: Ja, die Bilder sind jetzt anders aufgenommen worden und da ist möglicherweise irgendetwas geschönt worden; da haben wir eben das Problem mit der zVT in der Gruppe A, weil eben der Wirkmechanismus von Fumarsäureester signifikant anders ist. Ich will jetzt hier nicht Partei ergreifen für den pharmazeutischen Unternehmer, ich will nicht Partei ergreifen für die Fachgesellschaften, deshalb sage ich: Dann müssen wir uns eben fragen: Ja, ist dann die zVT richtig oder ist dann einfach eine Verblindung nicht mehr möglich, wenn wir den Fumarsäureester reinnehmen? Das wäre die Konsequenz. Da müssen wir halt blind vertrauen, müssen wir eben auch schauen, dass es ohne Verblindung geht. Das will ich an der Stelle nur ausdrücklich einführen, weil beides zusammen irgendwie nicht passt. Deshalb gebe ich das hier ausdrücklich zu Protokoll. – Frau Grell bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich halte noch einmal fest: Das, was Sie extrahiert haben, ist nicht das, was Sie – – Also wir reden über POLARIS, über die Studie im Vergleich zu Fumarsäure. Da steht im IQWiG-Bericht, da haben Sie extrahiert im Modul 4, es war offen. Sie sagen aber in Ihrem Protokoll – POLARIS ist ja nicht veröffentlicht bis heute – da gebe es einen verblindeten Rater. Das ist jetzt Fakt nach allen Dingen, die Sie hier widersprüchlich dazu gesagt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Mensch, und dann Herr Thaci.

**Herr Mensch (Janssen):** Ich kann es nur noch einmal wiederholen. Es ist in drei Dokumenten festgehalten, sowohl im SAP als auch im Protokoll als auch im Modul 4: Der Assessor war verblindet. Das ist ganz klar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also wir suchen es heraus – Okay.

(Herr Prof. Dr. Thaci [UKSH]: Darf ich kurz etwas ergänzen, wie das auch ist?)

– Ja, Herr Thaci.

**Herr Prof. Dr. Thaci (UKSH):** Nur zu Ihrer Frage. Also, wir sehen wahnsinnig viele Patienten jeden Tag. Ein Patient kommt in vier Wochen, acht Wochen, zwölf Wochen. Da müsste der Rater einen Computer bei sich haben, um sich jedes Mal zu erinnern, wie war das denn bei dem Patient vor vier Wochen. Es wurde alles Menschenmögliche gemacht, die Teams sind

getrennt, die reden miteinander. Dieser Assessor darf die Blutergebnisse nicht sehen, damit er nicht beeinflusst wird. Ich glaube, das ist für diesen Vergleich wirklich das Maximale, was man im Alltag machen kann. Ein Rater ist nicht beeinflussbar durch den Patienten, weil er nicht mit dem Patienten redet. Er sieht am Tag 60 Patienten. Nach acht Wochen kommt er wieder; aber dass er sich erinnert, wie jemand vor acht Wochen wirklich aussah, fällt mir schwer zu glauben. Es sei denn, ich habe ein Bild und dann vergleiche ich. Und das war nicht erlaubt.

**Herr Mensch (Janssen):** Frau Grell, noch einmal ganz konkret zur Seitenzahl: Auf Seite 581 wird von einer Assessor-verblindeten Studie bei der POLARIS gesprochen, das ist für jeden nachzulesen, im Modul 4.

**Frau Dr. Grell:** Im Modul 4 haben Sie auf Seite 536 das Feld 11 A ausgefüllt und da steht: „offen“. Das sind eben Widersprüche, und für diese Widersprüche sind wir ja in der Anhörung: um nachzuvollziehen - ich weiß selber, was ein Interrater, was Verlässlichkeit ist, das ist gar nicht der Punkt hier. Der Punkt ist, dass es im Modul 4 widersprüchlich angegeben ist und dass wir dafür hier sind, um es zu klären. Und das können wir eben hier nicht, weil es widersprüchlich im Modul 4 ist, also werden wir es da nachgucken, wo Sie es angegeben haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ich hatte ja schon gesagt, wir suchen es für die AG heraus. - Frau Müller bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte eigentlich auch bloß die Seitenzahl 581 angeben, weil ich es auch gerade gefunden habe. Da steht „open label“ und dann, Komma, „efficacy assessor blinded“. Es wird sowohl auf Open Label hingewiesen und im Prinzip auch auf Assessor-blinded. Also es ist im Modul an dieser Stelle so drin. – Genau.

(Frau Dr. Grell: An einer Stelle so, an der anderen Stelle ist es so.)

Sie wird ja insgesamt als Open Label bezeichnet, die Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen? Sehe ich keine. Möchten Sie kurz zusammenfassen, Herr Dr. Sindern?

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Ja. Vielen Dank in aller Kürze. Ich glaube, wir haben am Anfang viel über die Sicherheit gesprochen. Ich glaube, wir können sagen, dass mit Guselkumab ein sehr wirksames und sicheres Biologikum zur Verfügung steht, dessen Überlegenheit in der langanhaltenden Wirksamkeit, in der Verbesserung der Lebensqualität und der Sicherheit besteht. Wir haben umfangreich Daten mit dem Dossier vorgelegt, mit insgesamt drei vergleichenden Studien und wir haben sehr viele Analysen gemacht, und ich hoffe, wir konnten die Zweifel, die an der Aussagesicherheit im Dossier bestehen, ausräumen, sodass wir insgesamt, glaube ich, hier von einer hohen Robustheit dieser Daten sprechen können. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für die Teilnahme und die Auskünfte, die Sie uns gegeben haben. Wir werden das in unsere weitere Bewertung mit einfließen lassen. Jetzt haben wir teilweise identische Teilnehmer – –

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Entschuldigung, ich habe etwas vergessen: Wir wollten Daten nachreichen zu der Therapie in der Studie noch in den nächsten drei Tagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zu NAPSI, das waren doch die NAPSI-Daten.

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Chloroquin, die Co-Medikation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Gut. Also herzlichen Dank, diese Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 13:57 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

## **Vorgang: Plaque-Psoriasis**

Stand: August 2017

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Anwendungsgebiet:

Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

*Phototherapie: NB-UV-B, Balneo-Photo, PUVA*

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

*Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Balneophototherapie vom 13. März 2008; Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, Stand: 3. Oktober 2014 des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48 (S. 1 523) in Kraft getreten am 1. April 2006; zuletzt geändert am 17. Juli 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 02.10.2014 B2); in Kraft getreten am 3. Oktober 2014.  
15. Balneophototherapie*

*Beschluss zu Apremilast vom 06.08.2015  
Beschluss zu Secukinumab vom 27.11.2015  
Beschluss zu Secukinumab vom 17.08.2017  
Beschluss zu Ixekizumab vom 17.08.2017*

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*



## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
<b>Systemische Therapie</b>	
Adalimumab L04AB04 Humira®	Humira® ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.
Etanercept L04AB01 Enbrel®	Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt.
Infliximab L04AB02 Remicade®	Remicade® ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.
Ustekinumab L04AC05 Stelara®	Stelara® ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.
Apremilast L04AA32 Otezla®	Otezla® ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben. (Stand 01/2016)
Secukinumab L04AC10 Cosentyx®	Cosentyx® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. (Stand 04/2016)
Ixekizumab L04AC13 Taltz®	Taltz® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. (Stand 10/2016)
Ciclosporin L04AD01 Ciclosporin Pro	Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist. (Stand 01/2014)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

100 mg/ml Lösung	
Dimethylfumarat, Ethylhydrogenfumarat D05BX51 FUMADERM® initial FUMADERM®	FUMADERM initial: Zur verträglichkeitsverbessernden Einleitung der FUMADERM-Therapie. FUMADERM: Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist. Eine vorhergehende Verträglichkeitsanpassung mit FUMADERM initial ist erforderlich. (Stand 01/2016)
Methotrexat M01CX01 Lantarel® Tabletten	Schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind. (Stand 01/2014)
Acitretin D05BB02 Neotigason®	Zur symptomatischen Behandlung von schwersten, einer konventionellen Therapie nicht zugänglichen Verhornungsstörungen des Hautorgans wie: - Psoriasis vulgaris, vor allem erythrodermatische und pustulöse Formen
Kortikosteroide, z.B. Prednisolon H02AB06 Prednisolon- ratiopharm® Tabletten	[...] Dermatologie: Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören: [...] - Erythemato-squamöse Dermatosen: z. B. Psoriasis pustulosa, Pityriasis rubra pilaris, Parapsoriasis-Gruppe (DS: c –a) [...] (Stand: 08/2010)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

# **Abteilung Fachberatung Medizin**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

### **Vorgang: Plaque-Psoriasis**

Auftrag von: Abt. AM  
bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 30.08.2017

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

## Inhalt

Systematische Recherche: .....	2
Indikation: .....	2
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	4
Cochrane Reviews .....	8
Systematische Reviews.....	8
Leitlinien.....	28
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	48
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: .....	52
Literatur: .....	53
Anhang .....	56

### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Plaque Psoriasis* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.04.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 859 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 22 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

### Indikation:

zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis.

## Abkürzungen

ADA	Antidrug antibodies
AE	Adverse event
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BB	broadband (Breitband)
b.i.w.	Twice weekly
CI	Konfidenzintervall
Col	Conflict of interest
CSA	Ciclosporin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EADV	European Association for Dermatology and Venereology
EDF	European Dermatology Forum
EOW	Every other week
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
IPC	International Psoriasis Council
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	keine Angabe
LoE	Level of Evidence
MTC	mixed treatment comparisons
MTX	Methotrexate
NB	Narrowband (Schmalband)
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	physician's global assessment
PUVA	Psoralen plus UV-A (auch Photochemotherapie)
q.d.	Once daily
q.w.	Once weekly
SAE	Severe adverse event
SF-36	Short-Form General Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNF	Tumornekrosefaktor
TRIP	Turn Research into Practice Database
UV	ultraviolet
vs.	versus
WHO	World Health Organization

## IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p><b>G-BA, 2008 [7].</b> Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses.“</p> <p><b>G-BA, 2010 [8].</b> Asynchrone Photosoletherapie im Vollbad.</p> <p><i>Siehe auch IQWiG, 2006 [11].</i></p> <p><i>Abschlussbericht: Balneophototherapie (IQWiG-Berichte. Jahr: 2006 Nr. 14)</i></p>	<p>Unter Balneophototherapie versteht man in Deutschland die Kombination aus einem Bad in verschiedenen Medien und einer UV-Lichttherapie. Es gibt grundsätzlich zwei Typen von Balneophototherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• asynchrone Balneophototherapie: zuerst Bad, anschließend Bestrahlung und</li><li>• synchrone Balneophototherapie: Bestrahlung während des Bades.</li></ul> <p>Die asynchrone Balneophototherapie wiederum kommt in zwei Formen vor:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Bade-PUVA</u>: Das Bad enthält einen Psoralenzusatz (8-Methoxypsoralen, kurz: 8-MOP oder Trioxsalen [Trimethylpsoralen, kurz: TMP] in alkoholischer Lösung), die anschließende Bestrahlung erfolgt mit UVA-Licht.</li><li>• <u>asynchrone Photosoletherapie</u>: Das Bad ist mit Sole (10 %ig bei atopischer Dermatitis bis zu 25 %ig bei Psoriasis vulgaris) angereichert, die anschließende Bestrahlung erfolgt in der Regel mit UVB (Ultraviolettstrahlung-B)-Licht. Bei der asynchronen Balneophototherapie wird bei Verwendung 25 %iger Solelösung aus technischen Gründen erst Leitungswasser in die Wanne eingelassen, eine Folie auf das Wasser gelegt und danach die 25 %ige Sole aufgegossen, in der der Patient dann badet.</li></ul> <p>Die synchrone Balneophototherapie spielt in der Praxis nur in Form der „TOMESA-Therapie“ eine Rolle in der Versorgung. Bei der TOMESA-Therapie werden die Patienten während des Bades in Totes-See-Salzwasser mit UV-Licht bestrahlt. Totes-See-Salzwasser enthält im Gegensatz zu einer üblichen Salzlösung einen hohen Anteil an Magnesium- und Kalziumionen.</p> <p><b>Fazit: Psoriasis vulgaris</b></p> <p><u>Bade-PUVA</u></p> <p>Das IQWiG kam zu folgendem Fazit: „Die asynchrone Bade-PUVA hat einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie beziehungsweise Leitungswasser plus UVB im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes und eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden. Diese Aussage gilt nur für eine Mischung der zur Anwendung kommenden UVB-Spektren bei den Vergleichsinterventionen. (...). Für die Bade-PUVA gibt es Hinweise auf einen Zusatznutzen gegenüber der asynchronen Photosoletherapie (Sole + UVB) im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes und eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden. Diese Aussage gilt nur für eine Mischung</p>
--	---

der zur Anwendung kommenden UVB-Spektren bei der Vergleichsintervention (...). Für die Bade-PUVA besteht gegenüber der oralen PUVA ein geringeres Schadenspotenzial bezogen auf akute Nebenwirkungen (Übelkeit und Erbrechen). Es finden sich schwache Hinweise auf ein vermindertes Schadenspotenzial bezogen auf langfristige Folgeschäden (Plattenepithelkarzinome der Haut). Der Behandlungsaufwand ist prozedural bedingt geringer. Ein gleichwertiger Nutzen der asynchronen Bade-PUVA im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes ist allerdings weder belegt noch ausgeschlossen.“

➔ Die Themengruppe Balneophototherapie des G-BA schloss sich dem Fazit des IQWiG zur Bade-PUVA-Therapie bei Psoriasis vulgaris an. Der Nutzen wurde auf der Basis des IQWiG-Berichtes als belegt angesehen.

Asynchrone Photo-Sole-Therapie:

Das IQWiG kam zu folgendem Fazit: „Die asynchrone Photosoletherapie (Sole plus UVB) hat einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie (und auch Leitungswasser plus UVB) bezogen auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes.“

➔ Die Themengruppe schloss sich dem Fazit des IQWiG zur asynchronen Photosole-Therapie bei Psoriasis vulgaris an. Der Nutzen wurde auf der Basis des IQWiG-Berichts als belegt angesehen.

Synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren):

Das IQWiG kam zu folgendem Fazit: „Für die synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren) zeigt sich bei der Indikation Psoriasis vulgaris ein Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie im Hinblick auf die Reduktion des Hautbeschwerdebildes und eingeschränkt auch für das Therapieziel krankheitsbezogene Lebensqualität.“

➔ Die Themengruppe schloss sich dem Fazit des IQWiG zur synchronen Balneophototherapie bei Psoriasis vulgaris an. Der Nutzen wurde auf der Basis des IQWiG-Berichtes als belegt angesehen.

In dem Abschlussbericht des G-BA (2010) [9] erfolgte eine Anpassung des Beschlusses:

„Für die Indikationen der mittelschweren und schweren Psoriasis vulgaris kann die Balneophototherapie auf Basis der vorliegenden Richtlinie zukünftig als asynchrone Photosoletherapie sowohl in Form eines Folienbades als auch eines Vollbades im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung erbracht werden. Die bereits in der

	<p>Richtlinie beschriebenen anderen Behandlungsformen bleiben von diesem Beschluss unberührt.“</p> <p>Der Zusammenfassende Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen des Jahres 1999 zur Bewertung der Balneophototherapie gemäß §135 Abs.1 SGB V wurde aufgrund des Umfangs der vorliegenden Evidenzsynopse hier nicht explizit dargestellt.</p> <p>Der Abschlussbericht befasste sich mit der ambulanten Balneophototherapie in Form der Nicht-synchronen Photosoletherapie bzw. der Bade-PUVA bei schwerer Psoriasis [2].</p>
<p><b>G-BA, 2015 [9].</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Apremilast</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b> Otezla ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.</p> <p><b>Plaque-Psoriasis</b></p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischen Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben, ist:</p> <p>- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab“</p> <p>➔ <b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p><b>G-BA, 2015 [10].</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b> Secukinumab (Cosentyx®) ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.</p> <p>a) <i>Patientenpopulation A:</i> Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind.</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von:</p>



<p>mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab</p>	<p>- Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB1-UV-B)</p> <p>Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p><b>→ Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Methotrexat:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><i>b) Patientenpopulation B:</i> Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab</p> <p><b>→ Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Patienten mit einer Biologika-Vorbehandlung:</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</li> <li>• <u>Patienten ohne eine Biologika-Vorbehandlung:</u> Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.</li> </ul>
---	--

## Cochrane Reviews

Zur Fragestellung wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

## Systematische Reviews

<p><b>De Carvalho AV et al., 2017 [5].</b> Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials</p>	<p>1. Fragestellung What is the efficacy, measured by the improvement of 75% over baseline Psoriasis Area and Severity Index (PASI), of biologic and small molecule inhibitor drugs for moderate to severe psoriasis patients when compared to placebo?</p>
	<p>2. Methodik Population: moderate to severe psoriasis patients Intervention: biologic and small molecule inhibitor drugs Komparator: nicht präspezifiziert Endpunkt: PASI 75% Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 21.07.2016 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 40/22 884 (providing 56 comparisons of 11 different interventions) Head-to-head studies without a placebo arm were excluded from the analysis, and studies that evaluated the improvement of psoriatic arthritis as a primary outcome were also excluded. Qualitätsbewertung der Studien: This systematic review and meta-analysis was conducted using the recommendations of the Cochrane Initiative, and reported using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement. Heterogenitätsanalysen: assessed using the Q-test and I<sup>2</sup>, a random-effects model used Publication bias: funnel plot and Egger's test used</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medications studied: adalimumab, apremilast, brodalumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, secukinumab, tofacitinib and ustekinumab</li> <li>• 6 studies used a 10-week endpoint, 6 used a 16-week endpoint, and 28 used a 12-week endpoint</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• primary endpoints for outcomes assessment were correlated with the induction period of the drugs and can be considered short-term therapy</li> <li>• all studies shared similar inclusion criteria and baseline characteristics</li> <li>• risk of bias assessment showed that high risk of bias was low among the studies</li> <li>• The overall pooled effect favored biologics and small molecule inhibitors over placebo (risk difference [RD] 0.59, 95% confidence interval [CI] 0.58–0.60). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ixekizumab at a dose of 160 mg on week 0 and then every 2 weeks (RD 0.84, 95% CI 0.81–0.88),</li> <li>○ brodalumab 210 mg (RD 0.79, 95% CI 0.76–0.82),</li> <li>○ infliximab 5 mg/kg (RD 0.76, 95% CI 0.73–0.79), and</li> <li>○ secukinumab 300 mg (RD 0.76, 95% CI 0.71–0.81) showed a greater chance of response (PASI 75) when compared with placebo.</li> </ul> </li> </ul> <p>Details siehe Abbildung 1 im Anhang</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Anti-tumor necrosis factor and anti-interleukin (IL)-12/23 have been shown to be effective in treating patients with moderate to severe psoriasis.</p> <p>Anti-IL-17 drugs showed an equal or greater chance of leading patients to a 75% improvement when compared with other biologics/small molecule inhibitors.</p> <p>Ixekizumab showed higher efficacy among FDAapproved drugs when a 90 or 100% improvement over the baseline Psoriasis Area and Severity Index was analyzed.</p> <p>5. <i>Kommentar zu Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>einige der untersuchten Wirkstoffe nicht (mehr) zugelassen</i></li> <li>• <i>Funding None.</i></li> <li>• <i>Conflict of interest Andre´ Vicente Esteves de Carvalho has received research support and is a speaker/advisory board program participant receiving honoraria for Abvie, Jansen, Novartis and Leo Pharma. Rodrigo Pereira Duquia, Bernardo Lessa Horta and Renan Rangel Bonamigo have no conflicts of interest.</i></li> </ul>
<p><b>Nast A et al., 2015 [14].</b> Efficacy and Safety of Systemic Long-</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this systematic review is to provide a comprehensive overview about evidence on the efficacy and/or safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in long-term therapy in adult patients based on randomized controlled trials (RCTs)</p>

<p>Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis</p>	<p>2. Methodik</p> <p>Population: adults suffering from moderate-to-severe plaque-type psoriasis</p> <p>Intervention: acitretin, adalimumab, apremilast, CSA, etanercept, fumaric acid ester, infliximab, MTX, secukinumab, or ustekinumab</p> <p>Komparator: placebo, another included active treatment, or combination of two included treatments</p> <p>Primärer Endpunkt: PASI 75 (primary), PASI 90, PGA 'clear/almost clear', reduction in mean DLQI, patients with at least one AE, patients with at least one SAE, and withdrawal due to AE</p> <p>Suchzeitraum: from inception to 5 January 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 25/11 279</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: quality of evidence was assessed using GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)</p> <p>Heterogenitätsanalysen: Inconsistencies quantified using the I2 test; if heterogeneity among studies was substantial (Higgins and Green, 2011), results were not pooled but presented individually</p> <p>Publication Bias: funnel plots or statistical tests</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• likelihood of publication bias was graded as 'undetected' for each outcome, although no analysis for asymmetry could be carried out due to the small number of included studies for each comparison</li> <li>• risk of bias among the included studies partly heterogeneous, overall quality of evidence for efficacy endpoints low to high, for safety outcome moderate to low</li> <li>• ten placebo-controlled trials, 11 trials with placebo and active treatment as control, and four trials with at least one active treatment as control</li> <li>• study sample size varied from 48 to 1 306</li> <li>• 31 % of all study subjects were female</li> <li>• all included trials performed intention-to-treat analysis</li> <li>• no studies available investigating fumaric acid esters and cyclosporine A (CsA) in long-term treatment</li> <li>• long-term data of direct comparisons of systemic therapies of up to 24 weeks were available for etanercept, infliximab, secukinumab, methotrexate (MTX), and acitretin</li> <li>• one included head-to-head trial reporting efficacy data beyond 28 weeks of treatment for the comparison with etanercept and secukinumab</li> </ul>

**PASI 75. (siehe Anhang, Fig 2)** All biologics and apremilast showed superior efficacy compared with placebo with respect to their PASI 75 response

pooled risk ratio (RR) vs. placebo for

- infliximab: 13.07 (95% CI): 8.60, 19.87,  $I^2=0\%$ )
- secukinumab: 11.97 (95% CI: 8.83, 16.23,  $I^2=0\%$ )
- ustekinumab: 11.39 (95% CI: 8.94, 14.51,  $I^2=0\%$ ),
- adalimumab: 8.92 (95% CI: 6.33, 12.57,  $I^2=8\%$ ),
- etanercept: 8.39 (95% CI: 6.74, 10.45,  $I^2=0\%$ )
- apremilast: 5.83 (95% CI: 2.58, 13.17) with low quality of evidence.

**PASI 90:**

comparison with placebo at weeks 24–28:

- secukinumab (RR 40.15 (95% CI: 20.97, 76.89),  $I^2=0\%$ )
- ustekinumab (RR 31.63 (95% CI: 19.43, 51.51),  $I^2=0\%$ )
- infliximab (RR 31.00 (95% CI: 13.45, 71.46),  $I^2=0\%$ )
- adalimumab (RR 23.17 (95% CI: 12.51, 42.91),  $I^2 = 0\%$ )
- etanercept (RR 19.14 (95%CI: 11.59, 31.60),  $I^2=0\%$ )
- apremilast (RR 13.00 (95% CI: 1.74, 97.25)) with low quality of evidence.

**PGA:**

PGA (Physician Global Assessment) 'clear/almost clear', the biologics and apremilast are superior to placebo.

- Infliximab: 13.13 (95% CI: 8.45, 20.38,  $I^2= 0$ ),
- Ustekinumab: 9.91 (95% CI: 7.76, 12.66,  $I^2=0$ ),
- Secukinumab: 9.84 (95% CI: 7.25, 13.36,  $I^2= 0\%$ ),
- Adalimumab: 8.06 (95% CI: 5.89, 11.04,  $I^2=0$ ),
- Etanercept: 7.16 (95% CI: 5.35, 9.57,  $I^2=0$ ),
- Apremilast: 5.00 (95% CI: 2.19, 11.41)

All results have been assigned a low quality of evidence.

**DLQI:**

*Absolute reduction in mean DLQI with a mean difference (MD) in absolute reduction in mean DLQI:*

- infliximab is statistically significantly superior to placebo in long-term treatment (high quality): 9.80 (95% CI: 8.19, 11.41),
- adalimumab 80 mg every other week (MD 5.70 (95% CI: 3.13, 8.27), moderate quality)
- adalimumab with a loading dose of 80 mg and following 40 mg every other week (MD 4.20 (95% CI: 1.54, 6.86), low quality)
- adalimumab 40 mg every other week (MD 3.30 (95% CI: 0.56, 6.04), low quality)

*Percentage reduction in mean DLQI.*

- Etanercept 50 mg twice weekly (b.i.w.) superior vs placebo in longterm treatment with an MD 57.00 (95% CI: 38.52, 75.48, high quality)

**Safety:**

Patients with at least one AE. No differences were found between adalimumab and placebo and between infliximab and placebo

Patients with at least one SAE. Compared with placebo, no differences in the risks of SAE were shown for adalimumab, etanercept 50 mg once weekly (q.w.) and infliximab

Withdrawal due to AE. In comparison with placebo, no statistically significant differences in withdrawal due to AE for adalimumab, and infliximab

**Head to Head comparisons:**

Acitretin 0.4 mg kg<sup>-1</sup> once daily (q.d.) versus etanercept 25 mg b.i.w.: no statistically significant differences were found between acitretin and etanercept with respect to PASI 75 and the number of patients with at least one AE

Acitretin 0.4 mg kg<sup>-1</sup> q.d. versus combination of acitretin 0.4 mg kg<sup>-1</sup> q.d. and etanercept 25 mg q.w.: No differences were found between acitretin monotherapy and acitretin in combination with etanercept with respect to PASI 75 and in the number of patients with at least one AE

Etanercept 25 mg b.i.w. versus combination of acitretin 0.4 mg kg<sup>-1</sup> q.d. and etanercept 25 mg q.w.: There are no differences in PASI 75 response between etanercept combined with acitretin and etanercept monotherapy after long-term treatment period. With respect to the number of patients with at least one AE, it is uncertain whether there is any difference (RR 0.28 (95% CI: 0.01, 6.38). The quality of evidence is very low for both outcomes

Etanercept 50 mg b.i.w. for 12 weeks followed by 50 mg kg<sup>-1</sup> q.w. versus combination of etanercept 50 mg b.i.w./q.w. and MTX 7.5–15 mg q.w.: statistically significant differences with a small effect were observed in favor of the combination etanercept/MTX based on PASI 75 (RR 0.78 (95% CI: 0.69, 0.88), low quality), PASI 90 (RR 0.64 (95% CI: 0.51, 0.78), moderate quality), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.76 (95% CI: 0.66, 0.88), low quality). In contrast, a slightly increased risk for the occurrence of at least one AE was seen with the combination (RR 0.80 (95% CI: 0.70, 0.91), moderate quality), no statistically significant difference was found for the number of patients with at least one SAE

Etanercept 50 mg b.i.w. versus infliximab 5mg kg<sup>-1</sup>: After long-term treatment, etanercept was inferior to infliximab based on PASI 75 (RR 0.48 (95% CI: 0.26, 0.89), moderate quality)

Etanercept 50 mg b.i.w./q.w. versus secukinumab 150–300 mg monthly:

- small statistically significant differences in favor of secukinumab 150 mg based on PASI 75 (RR 0.80 (95% CI: 0.72, 0.89), moderate quality), PASI 90 (RR 0.67 (95% CI: 0.57, 0.79), high quality), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.74 (95% CI: 0.64, 0.86), moderate quality)
- Secukinumab 300 mg is superior to etanercept based on PASI 75 (RR 0.72 (95% CI: 0.65, 0.79), moderate quality), PASI 90 (RR 0.54 (95% CI: 0.46, 0.63), high quality), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.61 (95% CI: 0.53, 0.69), high quality) (Langley et al., 2014).

MTX 15–20 mg q.w. versus infliximab 5mg kg<sup>-1</sup>:

- MTX is inferior to infliximab in long-term treatment based on PASI 75 (RR 0.40 (95% CI: 0.33, 0.49)), PASI 90 (RR 0.29 (95% CI: 0.21, 0.41)), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.38 (95% CI: 0.31, 0.48), moderate quality for all outcomes)
- With respect to quality of life, MTX and infliximab showed a percentage reduction in DLQI of 62% and 84%, respectively.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

From the available evidence, infliximab, secukinumab, and ustekinumab are the most efficacious long-term treatments. Data on conventionals are insufficient.

Based on low quality of evidence, all biologics and apremilast have been shown to be clinically effective in long-term therapy compared with placebo. Patient relevant outcomes support this finding with high to low quality of evidence. With respect to the addressed safety outcomes, none of the results showed a statistically significant difference for adalimumab, etanercept, or infliximab compared with placebo. However, a trend of a less favorable safety profile of infliximab over placebo can be assumed from these data.

For secukinumab, ustekinumab, and apremilast, no data for the selected safety outcomes were available.

Head-to-head trials allow a much better direct comparison of efficacy and safety. However, the number of direct longterm comparisons is limited. With respect to efficacy, based on PASI 75, superiority of secukinumab over etanercept, of infliximab over MTX (dosages of 15–20 mg), and of infliximab over etanercept was shown in head-to-head trials of at least 24 weeks (moderate quality of evidence).

In head-to-head comparisons, the combination of etanercept plus methotrexate has been found to be superior to etanercept monotherapy with a low to moderate quality of evidence. This effect was accompanied by a slight increase in AEs. Acitretin as a combination partner to etanercept low dose was shown to have some dose sparing potential compared with monotherapy with high-dose etanercept.

	<p>5. <i>Kommentar zu Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Dr Nast has received honoraria for CME certified educational talks that received direct or indirect sponsoring from Abbott (now AbbVie) and Pfizer. The Division of Evidence-Based Medicine has received research grants from Pfizer. No other disclosures were reported.</i></li> <li>• <i>This review was accomplished during the update of the European psoriasis guidelines, which was supported financially by the European Dermatology Forum (EDF). There was no funding for the work on this manuscript itself. The EDF had no role in design and conduct of the study.</i></li> <li>• <i>Großteil der Studien stoppten Placeboarm nach Induktionsphase (16 Wochen). 3 Studien lieferten Daten zu Patienten unter Placebo bis zu Woche 24, die dann als Vergleich für alle aktiven Substanzen herangezogen wurden (Imputation der Placebodatensätze in Großteil der Studien durch Ersetzen der „fehlenden“ Werte durch das mittlere Ansprechen in den Placeboarmen der 3 relevanten Studien).</i></li> <li>• <i>Das Verzerrungspotential ist dadurch groß, da keine echte Randomisierung gegeben ist.</i></li> </ul>
<p><b>Liu Y et al., 2014 [12].</b> Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung To evaluate the efficacy and safety of ustekinumab in the therapy of plaque psoriasis.</p> <hr/> <p>2. Methodik Population: patients with plaque psoriasis Intervention: ustekinumab Komparator: placebo Primärer Endpunkt: PASI 75 response rate at the week 12; sekundärer Endpunkt: adverse events Suchzeitraum: bis 11/2013 in Cochrane Central Register of controlled trials, MEDLINE, PubMed Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 studies (ustekinumab: n = 1012 patients; placebo: n = 985 patients) Qualitätsbewertung der Studien: assessed by the Jadad scale, only high quality studies (Jadad score 5) included Heterogenitätsanalysen: assessed using Chi-square (<math>\chi^2</math>) test with significance level set at <math>P &lt; 0.1</math>, meta-analysis done using fixed or random effect model Publication Bias: Funnel graph</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung → no significant differences of the baseline comparison before treatment including number of cases, age, sex distribution, duration</p>



of psoriasis, average PASI score, proportion of psoriatic arthritis (P=0.528, 0.670, 0.283, 0.574, 0.117, 0.872 respectively, all P>0.05).

Ustekinumab 45 mg vs. placebo (6 studies):

- ➔ using a random-effect model (I<sup>2</sup> = 57%, p = 0.04)
- ➔ RR = 13.76 and 95% CI [8.37, 22.60]
- ➔ ustekinumab 45 mg group could get better therapeutic effect compared with the placebo group (P<0.00001)

Quellen:

7. Igarashi A, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: Long-term results from a phase 2/3 clinical trial. J Dermatol 2012; 39: 242-52.
10. Krueger GG, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. N Engl J Med 2007; 356: 580-92.
11. Leonardi CL, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet 2008; 371: 1665-74.
12. Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet 2008; 371: 1675-84.
13. Tsai TF, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo- controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). J Dermatol Sci 2011; 63: 154-63.
14. Zhu X, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: Results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). J Drugs Dermatol 2013; 12: 166-74.

Adverse events:

- ➔ headache, upper respiratory tract infection, and nasopharyngitis mentioned as adverse events
- ➔ no significant differences in the adverse effects of headache (P=0.17), upper respiratory tract infection (P=0.51), nasopharyngitis (P=0.19) between ustekinumab 45 mg group and the placebo group (fixed-effect models, I<sup>2</sup> = 0%)
- ➔ infection in ustekinumab 45 mg group significantly higher than the placebo group (p = 0.02; RR = 1,02 and 95% CI [1,03 – 1,40])
- ➔ serious infection, cardiovascular events, and malignant tumors mentioned as serious adverse effects with no significant differences between the groups
- From the funnel plot, we found that there was no publication bias in the 6 randomized control trials

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Ustekinumab is an effective and safe therapeutic method for plaque psoriasis. However, further longer time analysis of safety is needed.

5. *Kommentar zu Review*

- *Informationen zur Finanzierung und zu Interessenkonflikten fehlen*

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationen zu 90mg nicht dargestellt wegen fehlender Zulassung</li> </ul>
<b>Meng Y et al., 2014 [13].</b> Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis	1. Fragestellung To systematically evaluate the efficacy and safety of ustekinumab versus placebo for psoriasis.
	2. Methodik Population: patients with psoriasis Intervention: ustekinumab (45 and 90 mg) Komparator: Exclusion criteria for controls included systemic use of corticosteroids, immune-suppressants or agents specifically targeting IL-12 or IL-23 with a withdrawal time of < 2 weeks. Endpunkte: primary: Psoriasis Area and Severity Index (improvement of 50%, 75% and 90% - PASI50, PASI75 and PASI90), Physician's Global Assessment (PGA, judged as clear "no effect on the patient's life" according to the scoring system for psoriasis) and Dermatology Life Quality Index (DLQI, 0 or 1 meant no effect on the patient's life) secondary: adverse events (AEs), serious AEs (SAEs) Suchzeitraum: from 1990 to August 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9/11 381 Qualitätsbewertung der Studien: GRADE used to evaluate quality of evidence Heterogenitätsanalysen: evaluated with I2 statistic; values of 25%, 50% and 75% defined as low, moderate and high estimates; when significant I2 (> 50%) indicated heterogeneity between studies, the random effects model used for meta-analysis; otherwise, the fixed effects model used Publication Bias: Begg funnel plot and the Egger test
	3. Ergebnisdarstellung <ul style="list-style-type: none"> <li>• no evidence of publication bias for the analyses of effects according to PASI, PGA and DLQI of 0 or 1</li> </ul> <b>Quality assessment of the included studies</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• all studies were of high methodological quality</li> <li>• three of the trials reported an intention-to-treat analysis</li> <li>• follow-up varied from 12 weeks to 5 years</li> <li>• all studies supported by the same company (Centocor Ortho Biotech Inc.), potential risk of selective reporting bias</li> <li>• no obvious imbalances in baseline data</li> </ul>

**PASI50 (three studies) at the end of 12 weeks of treatment**

- no statistical heterogeneity between the studies
- PASI50 higher for both ustekinumab doses (45 and 90 mg) than for placebo (RR = 7.59, 95% CI 5.66–10.17,  $P << 0.001$ ; RR = 8.22, 95% CI 5.93–11.39,  $P << 0.001$ , respectively)
- no significant difference in PASI50 between the two doses

**PASI75 (five studies) at the end of 12 weeks of treatment**

- no statistical heterogeneity between the studies
- PASI75 higher for both ustekinumab doses (45 and 90 mg) than for placebo (RR = 18.28, 95% CI 12.76–26.17,  $P << 0.001$ ; RR = 20.21, 95% CI 13.85–29.49,  $P << 0.001$  respectively)
- no significant difference in PASI75 between the two doses

**PASI90 (three studies) at the end of 12 weeks of treatment**

- PASI90 higher for both ustekinumab doses (45 and 90 mg) than for placebo (RR = 21.51, 95% CI 10.22–45.28,  $P << 0.001$ ; RR = 18.77, 95% CI 8.38–42.04,  $P << 0.001$ , respectively)
- no significant difference in PASI90 between the two doses

**PGA (four studies) at the end of 12 weeks of treatment**

- no statistical heterogeneity between the studies
- PGA score higher for both ustekinumab 45 and 90 mg than for the placebo (RR = 64.90, 95% CI 18.69–225.33,  $P < 0.001$ ; RR = 85.78, 95% CI 21.35–344.63,  $P << 0.001$ ) respectively
- no significant difference in PGA between the two doses

**DLQI of 0 or 1 (four studies) at the end of 12 weeks of treatment**

- no statistical heterogeneity between the studies
- number of patients achieving DLQI of 0 or 1 higher for both ustekinumab 45 and 90 mg than for the placebo (RR = 12.66, 95% CI 8.86–18.10,  $P << 0.001$ ; RR = 12.87, 95% CI 9.01–18.40,  $P << 0.001$ , respectively)
- no significant difference between the two doses

**AEs (six studies) at the end of 12 weeks of treatment**

- no statistical heterogeneity between the studies
- AEs higher for ustekinumab 45 mg than for placebo
- included headache and back pain
- no obvious difference between the ustekinumab and placebo groups in the incidence of AEs over 5 years (one study)

**SAEs (six studies) at the end of 12 weeks of treatment**

- no significant difference between the ustekinumab 45 mg group and the placebo group
- no obvious difference between the ustekinumab and placebo groups in the incidence of SAEs over 5 years (one study)

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our results indicate that ustekinumab is safe for patients with moderate to severe plaque psoriasis over a period of 5 years, and it is effective after 12 weeks. There was no significant superiority in efficacy between the 45 mg and 90 mg doses for short-term therapy. Results of the long-term safety evaluation are consistent with short-term reports of ustekinumab safety. More long-term studies and RCTs are needed to validate these results.</p> <p>5. <i>Kommentar zu Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Zulassung empfiehlt die Dosierung von 45mg, 90mg bei Menschen ab 100kg KG möglich</i></li> <li>• <i>the authors declare that they have no conflicts of interest</i></li> <li>• <i>supported by the Funds for Guangxi Zhuang Autonomous Region Science And Technology Hall (grant no. 1140003B-86)</i></li> </ul>
<p><b>Almutawa F et al., 2013 [1].</b></p> <p>Systematic Review of UV-Based Therapy for Psoriasis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of the study was to evaluate the efficacy, short-term safety, and tolerability of UV-based therapy in the treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults with moderate to severe plaque-type psoriasis</p> <p>Intervention/Komparator: NB-UVB, BB-UVB, and PUVA</p> <p>Endpunkt: PASI 75, clearance, short-term safety, tolerability from the percentage of adverse effects and withdrawal due to adverse effects</p> <p>Suchzeitraum: 1980 to 2011 in MEDLINE, EMBASE, and Cochrane databases</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 41 RCTs/2 416</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: according to the Jadad scoring system</p> <p>Heterogenitätsanalysen: nicht geplant, random-effects-model verwendet</p> <p>Publication Bias: nicht geplant</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biasrisiko der Studien heterogen: zwischen 1 und 5 Punkten nach Jadad</li> </ul> <p><b>PASI-75:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In monotherapy trials, PUVA was the most effective modality (mean: 73 %, 95 % CI 56–88). Trials with BB-UVB also showed a high PASI-75 (73 %) but with a wide CI (18–98) due to heterogeneity of the total available three studies. This was followed by NB-UVB (mean: 62 %, 95 % CI 45–79) then bath PUVA (mean: 47 %, 95 % CI 30–65).</li> </ul>

- No studies investigated the effect of combination of NB-UVB, BB-UVB with topical treatments on PASI-75.
- combining NB-UVB with methotrexate was very efficacious with an average of 94 % (95 % CI 81–100) of 31 patients from two trials achieving PASI-75 or above
- when adalimumab was added to NB-UVB, all four patients achieved PASI-75; when alefacept was added, an average of 97 % (95 % CI 85–100) of 35 patients from two trials achieved PASI-75
- In a study evaluating the combination of oral PUVA and acitretin, only 63 % of the 30 investigated patients achieved PASI-75.
- Combining PUVA with calcipotriol showed good efficacy in one trial, with 88 % of the 60 patients meeting PASI-75.
- A study investigated the combination of bath PUVA with acitretin or etretinate; it reported 100 % of the 34 patients achieved  $\geq$ PASI-75, addition of oral retinoids to bath PUVA appeared to greatly increase the efficacy of bath PUVA.

**Clearance:**

- In the monotherapy trials, PUVA (mean: 79 %, 95 % CI 69–88) was superior to NB-UVB (mean: 68 %, 95 % CI 57–78), BB-UVB (mean: 59 %, 95 % CI 44–72), and bath PUVA (mean: 58 %, 95 % CI 44–72).
- The combination of 8-methoxypsoralen (8-MOP) with NB-UVB was evaluated in 72 patients from two trials with an average clearance rate of 84 % (95 % CI 74–92).
- One trial combined bath PUVA with NB-UVB; this resulted in clearance in 92 % (95 % CI 77–100) of the 12 patients.
- the addition of fluocinonide cream, tar oil, and calcipotriol cream or ointment offer no advantage in regard to clearance rate as compared with BB-UVB monotherapy
- A study evaluated the combination of oral PUVA and acitretin in 20 patients; it showed a clearance rate of 94 %, which was much higher than a similar study which showed PASI-75 of 63 %.
- Combining bath PUVA with acitretin or etretinate in 34 patients resulted in a 100 % clearance rate in both groups

**Safety:**

The percentages of asymptomatic erythema development in monotherapy trials were 64 % for BB-UVB, 57 % for NB-UVB, 45 % for PUVA, and 34 % for bath PUVA. Symptomatic erythema or blistering

	<p>percentages for the monotherapy trials were as follows: 7.8 % for NB-UVB, 2 % for BB-UVB, 17 % for PUVA, and 21 % for bath PUVA.</p> <p><b>Withdrawal due to adverse effects:</b></p> <p>The percentages of withdrawal due to adverse effects were 2 % for NB-UVB, 4.6 % for BB-UVB, 5 % for PUVA, and 0.7 % for bath PUVA monotherapy trials.</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>As a monotherapy, PUVA was more effective than NB-UVB, and NB-UVB was more effective than BB-UVB and bath PUVA in the treatment of adults with moderate to severe plaque-type psoriasis, based on clearance as an endpoint. Based on PASI-75, the results were similar except for BB-UVB, which showed a high mean PASI-75 (73 %) that was similar to PUVA, but with a wide CI (18–98). The short-term adverse effects were mild as shown by the low rate of withdrawal due to adverse effects.</p> <p>5. <i>Kommentar zu Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>no sources of funding were used to prepare this manuscript</i></li> <li>• <i>authors have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this article</i></li> <li>• <i>Vergleichbarkeit der Studien nicht diskutiert</i></li> <li>• <i>Heterogenitätsanalysen nicht nachvollziehbar</i></li> </ul>
<p><b>Correr CJ et al., 2013 [4].</b></p> <p>Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>As the use of biologic medications for psoriasis is a recent development, the objective of this article is to provide comprehensive and up-to-date evidence regarding the efficacy and safety of the use of all biologic therapies available for moderate to severe psoriasis.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with moderate to severe psoriasis</p> <p>Intervention: adalimumab, alefacept, anakinra, briakinumab, certolizumab, efalizumab, etanercept, infliximab, golimumab, rituximab, siplizumab, onercept or ustekinumab</p> <p>Komparator: Placebo</p> <p>Endpunkt: improvement of 50%, 75%, and 90% in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50, 75, and 90, respectively) at 10-14 weeks of treatment, serious adverse events, adverse events leading to discontinuation of treatment (withdrawals), and infection occurrence</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Cochrane, EMBASE, IPA (International Pharmaceutical Abstracts), LILACS, PubMed, SciELO, Science Direct, Scopus, and Web of Science. Manual search in relevant periodic, symposium and congress annals and reference lists of articles</p>

found in the search were performed, published up until May 2011 and written in English, Portuguese or Spanish

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 41 RCTs/k.A.

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score, Cochrane risk of bias tool: selection, performance, detection, attrition, reporting and other biases

Untersuchung der Heterogenität mittels:  $I^2$

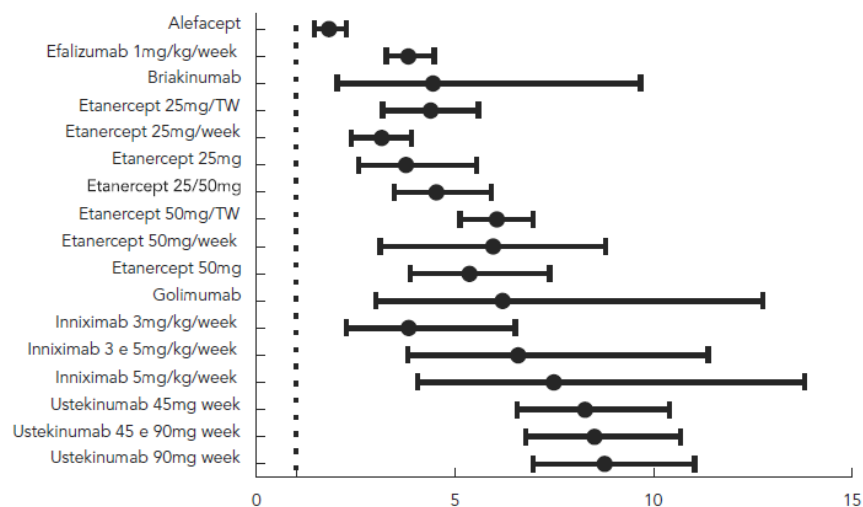
### 3. Ergebnisdarstellung

#### Clinical efficacy:

##### **PASI 50:**

- highest RR ustekinumab 90mg (RR: 8.77; 95%CI: 6.98-11.03), followed by ustekinumab 45mg (RR: 8.27; 95%CI: 6.57-10.40) vs. placebo
- statistically significant difference, when compared with placebo, favoring ustekinumab 90mg and 45mg in relation to infliximab 3mg/kg/week (RR: 3.84; 95%CI: 2.26-6.53], efalizumab (RR: 3.83; 95%CI: 3.27-4.49), and alefacept (RR: 1.83; 95%CI: 1.46-2.28), see Figure 2a.

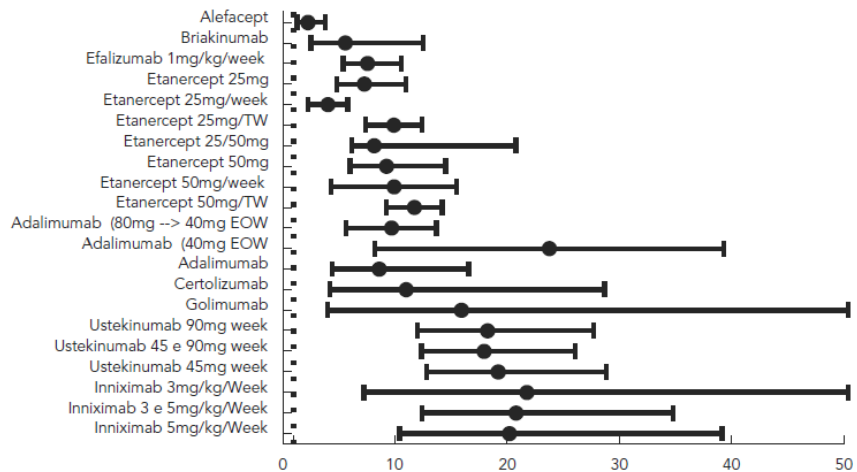
2a) PASI 50



##### **PASI 75:**

greatest measure of effect observed were infliximab in both doses (3mg/kg/week – RR: 21.77; 95%CI: 7.24-65.45 and 5mg/kg/week – RR: 20.21; 95%CI: 10.42-39.19) and ustekinumab, also at both doses (45mg – RR: 19.22; 95%CI: 12.82-28.82 and 90mg – RR: 18.26; 95%CI: 12.04-34.82) see Figure 2b.

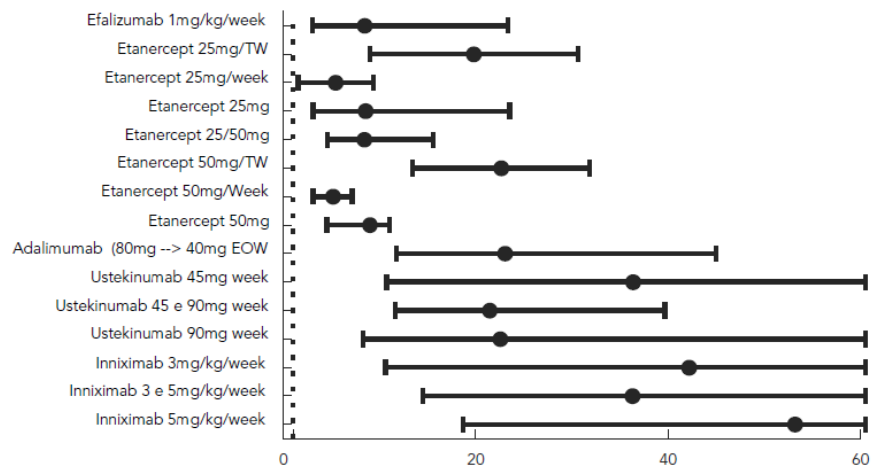
2b) PASI 75



**PASI 90:**

- infliximab, ustekinumab and adalimumab present the highest results of RR
- no statistically significant difference between placebo and etanercept 25mg OW

2c) PASI 90



Heterogenität ( $I^2 > 50\%$ ) in Wirksamkeit bei:

PASI 50 outcome, etanercept 25mg TW ( $I^2 = 75\%$ ), etanercept 50mg W ( $I^2 = 70\%$ ) and infliximab 5mg/kg/ week ( $I^2 = 64\%$ ); PASI 75, adalimumab (80mg > 40mg EOW) ( $I^2 = 76\%$ ), infliximab 3mg/kg/week ( $I^2 = 55\%$ ) and alefacept ( $I^2 = 70\%$ ) and for PASI 90 ustekinumab 45mg ( $I^2 = 58\%$ )

➔ Keine Veränderung der Heterogenität bei Nichteinbeziehung bestimmter Studien in die MA ➔ Grund für Heterogenität unbekannt.

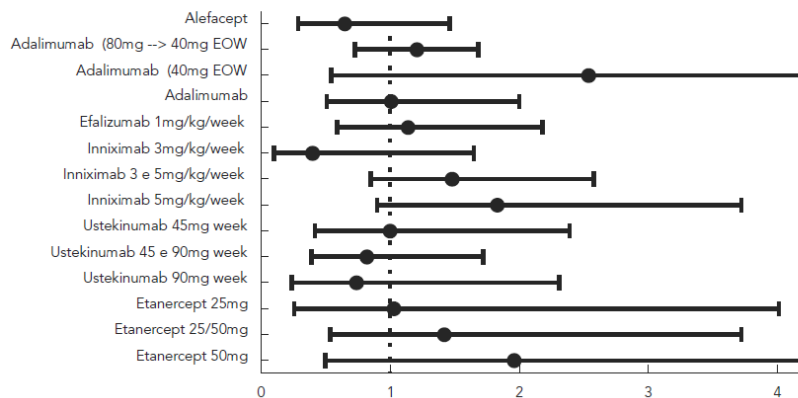
Safety outcomes:

safety outcomes including infections and serious adverse events did not present statistically significant differences between biologic and placebo considering withdrawal due to adverse events, the rate for ustekinumab 45mg was lower than that for the placebo group and the difference was



statistically significant. For other biologics, at all dosages, there was no statistically significant difference between the drug's result and placebo

3b) Serious adverse events



#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Although we cannot conclude which bioagent is the best to treat moderate to severe psoriasis, we can point to a trend from ustekinumab 45mg and 90mg and infliximab 3mg/kg and 5mg/kg to be the best ones on achieving PASI response of 50%, 75% and 90% after 10 to 14 weeks of treatment

Moreover, considering the current evidence about safety in RCTs, our findings show a similar safety profile among biologics in the short-term treatment and a result signaling ustekinumab 45mg as the most well tolerated biological agent in the first three months of treatment.

#### 5. Kommentar zu Review

- *einige der untersuchten Wirkstoffe nicht (mehr) zugelassen*
- *The authors wish to thank the Brazilian Ministry of Education's Program to Support Restructuring an Expansion Plans in the Federal Universities.*
- *Conflict of interest: None declared.*

**Baker EL et al., 2012 [3].**

Effect of Biologic Agents on Non-PASI Outcomes in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review and Meta-Analyses

#### 1. Fragestellung

Evaluating the impact of biologics on non-Psoriasis Area and Severity Index (PASI) health outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis.

#### 2. Methodik:

Population: Patients with moderate-to-severe plaque psoriasis

Intervention: infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab (nicht relevant: briakinumab alefacept, efalizumab)

Komparator: Placebo

Endpunkte: PGA Static Response Rate und PGA Dynamic Response Rate

Suchzeitraum: 1966 bis Mai 2009 in MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 31 Studien/k. A.

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score

Heterogenitätsanalysen: I<sup>2</sup> statistic, ranges from 0% to 100% with the higher percentage representing a higher likelihood of the existence of heterogeneity

Publication bias: Visual inspection of funnel plots and Egger's weighted regression statistics

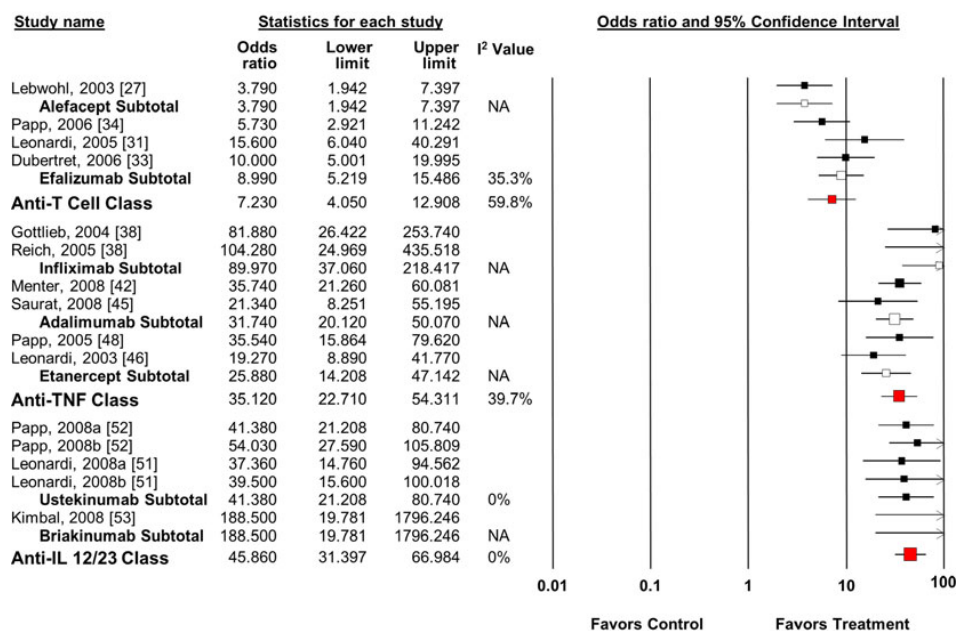
### 3. Ergebnisdarstellung

- infliximab versus placebo (n = 6); adalimumab versus placebo (n = 5); etanercept versus placebo (n = 4); ustekinumab versus placebo (n = 3);
- weitere untersuchte Vergleiche sind nicht zulassungskonform
- alle Studien mit mindestens 4 Punkten Jadad Score

#### PGA Static Response Rate:

- Each individual agent, as well as each class, showed an increase in the odds of achieving a positive response (Fig. 2)
- When all anti-T cell agent RCTs (OR 5.89, 95% CI 4.34–7.99) and anti-TNF agent RCTs (OR 24.27, 95% CI 15.66–37.61) were pooled, regardless of dose, slightly smaller overall effects were seen.

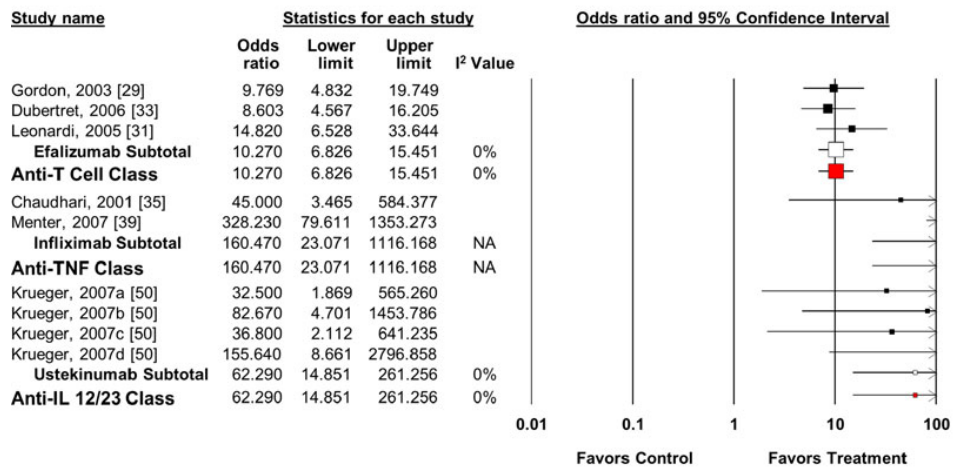
Fig. 2: Impact of biologic agents on static PGA response rate:



#### PGA Dynamic Response Rate:

- Each individual agent, as well as each class, showed an increase in the odds of achieving a positive response (Fig. 3).
- When all anti-T cell agent RCTs (OR 9.73, 95% CI 6.54–14.49) and anti-TNF agent RCTs (OR 140.58, 95% CI 39.14–504.97) were pooled, regardless of dose, similar overall effects were seen.

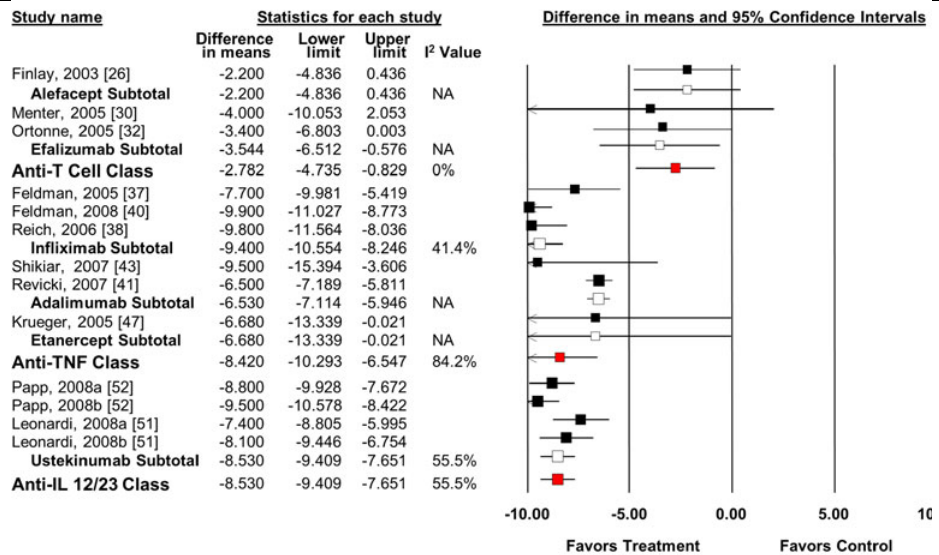
Fig. 3: Impact of biologic agents on dynamic PGA response rate:



**Change in DLQI from Baseline:**

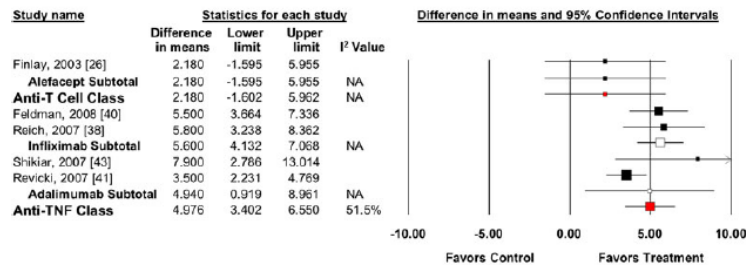
- The anti-T cell agents as a class, as well as efalizumab alone significantly reduced the DLQI score from baseline (Fig. 4).
- Each individual anti-TNF agent, as well as the pooled class, significantly reduced the DLQI score from baseline.
- Similar effects were seen with ustekinumab.
- When all anti-T cell agent RCTs (WMD -2.377, 95% CI -3.286 to -1.469), anti-TNF agent RCTs (WMD -8.03, 95% CI -9.24 to -6.81), and anti-IL-12/23 RCTs (WMD -7.94, 95% CI -8.83 to -7.05) were pooled, regardless of dose, similar overall effects were seen.

Fig. 4: Impact of biologic agents on change in DLQI from baseline:



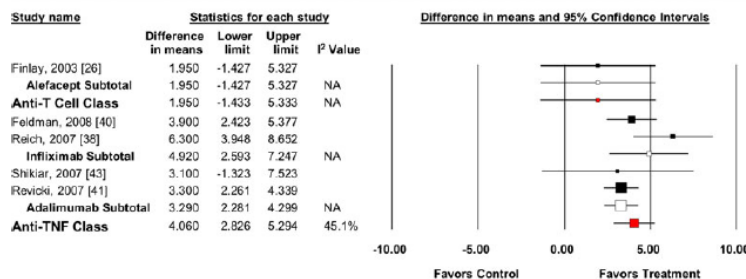
### Change in SF-36 from Baseline:

- Each anti-TNF agent as well as the class significantly improved both SF-36 endpoints from baseline.
- When all anti-T cell agent RCTs (MCS =WMD 2.18, 95% CI -1.61 to 5.97; PCS =WMD 1.95, 95% CI -1.44 to 5.34), and anti-TNF agent RCTs (MCS =WMD 4.56, 95% CI 3.59–5.54; PCS =WMD 3.93, 95% CI 3.09–4.78) were pooled, regardless of dose, similar overall effects were seen.



### Meta Analysis

Fig. 5 Impact of biologic agents on change in SF-36 MCS from baseline. *MCS* mental component summary, *SF-36* 36-item Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey, *TNF* tumor necrosis factor



### Meta Analysis

Fig. 6 Impact of biologic agents on change in SF-36 PCS from baseline. *PCS* physical component summary, *SF-36* 36-item Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey, *TNF* tumor necrosis factor

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Individual biologics and classes showed consistent benefits across non-PASI health outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis while MTC metaanalyses suggested that some differences exist.

Anti-TNF agents, as well as anti-IL 12/23 agents, significantly improve clinical efficacy (via the PGA) and HRQoL (via the DLQI) as compared with the anti-T cell agents in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis.

#### 5. *Kommentar zu Review*

- *einige der untersuchten Wirkstoffe nicht (mehr) zugelassen*
- *study supported in part by a contract from Pfizer Inc.*
- *Conflict of interest. C.M.M. and J.C.C. employed by Pfizer Inc. No other authors report significant conflicts of interest germane to this project.*
- *statistical and clinical heterogeneity and publication bias assessed and discussed: "Due to the low number of studies included in many of the analyses, statistical heterogeneity and publication bias could not be determined."*

## Leitlinien

<p><b>Armstrong AW et al., 2015 [2].</b></p> <p>Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation</p>	<p>Fragestellung/Ziel</p> <p>“To make evidence-based, best-practice recommendations regarding combining biologics with other systemic treatments, including phototherapy, oral medications, or other biologics, for psoriasis treatment.”</p>																
	<p>Methodik</p> <p>Suchzeitraum: 1. Januar 1946 bis 18. Juni 2013 in MEDLINE</p> <p>Grading Skala in Anlehnung an Robinson et al.: Systematic reviews: grading recommendations and evidence quality. <i>Arch Dermatol.</i> 2008;144(1):97-99.</p>																
	<p>Table 1. Grading for Recommendation and Evidence<sup>a</sup></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Strength of Recommendation</th> <th>Grading for Recommendation</th> <th>Level of Evidence</th> <th>Quality of Supporting Evidence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Strong recommendation; high-quality, patient-oriented evidence</td> <td>A</td> <td>Systematic review or meta-analysis, randomized clinical trials with consistent findings, all-or-none observational study</td> </tr> <tr> <td>2A</td> <td>Weak recommendation; limited-quality, patient-oriented evidence</td> <td>B</td> <td>Systematic review or meta-analysis of lower-quality clinical trials or studies with limitations and inconsistent findings, lower-quality clinical trial, cohort study, case-control study</td> </tr> <tr> <td>2B</td> <td>Weak recommendation, low-quality evidence</td> <td>C</td> <td>Consensus guidelines, usual practice, expert opinion, case series</td> </tr> </tbody> </table>	Strength of Recommendation	Grading for Recommendation	Level of Evidence	Quality of Supporting Evidence	1	Strong recommendation; high-quality, patient-oriented evidence	A	Systematic review or meta-analysis, randomized clinical trials with consistent findings, all-or-none observational study	2A	Weak recommendation; limited-quality, patient-oriented evidence	B	Systematic review or meta-analysis of lower-quality clinical trials or studies with limitations and inconsistent findings, lower-quality clinical trial, cohort study, case-control study	2B	Weak recommendation, low-quality evidence	C	Consensus guidelines, usual practice, expert opinion, case series
	Strength of Recommendation	Grading for Recommendation	Level of Evidence	Quality of Supporting Evidence													
1	Strong recommendation; high-quality, patient-oriented evidence	A	Systematic review or meta-analysis, randomized clinical trials with consistent findings, all-or-none observational study														
2A	Weak recommendation; limited-quality, patient-oriented evidence	B	Systematic review or meta-analysis of lower-quality clinical trials or studies with limitations and inconsistent findings, lower-quality clinical trial, cohort study, case-control study														
2B	Weak recommendation, low-quality evidence	C	Consensus guidelines, usual practice, expert opinion, case series														
<p><b>Col:</b> Dr Armstrong reported serving as an investigator for or consultant to AbbVie, Lilly, Janssen, Amgen, Merck, and Pfizer. Dr Bagel reported serving as a consultant, speaker, and investigator for Amgen and AbbVie. Dr Van Voorhees reported serving as an advisor for Amgen, AbbVie, Janssen, LEO Pharma, and Warner Chilcott. She reported receiving grants from Amgen and AbbVie. She reported serving as a consultant for Amgen and as a speaker for Amgen, AbbVie, and Janssen. Dr Robertson reported being employed by the National Psoriasis Foundation, which receives unrestricted financial support from companies that make products used to treat psoriasis and psoriatic arthritis, including AbbVie, Amgen, Celgene Corporation, Lilly, Galderma Laboratories, Janssen, LEO Pharma, Novartis, Pfizer Inc, and Stiefel, a GSK company. No other disclosures were reported.</p>																	
<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p>																	

**Table 2. Strength of Recommendations for the Use of Biologics in Combination With Phototherapy for Psoriasis Treatment**

Agent	Strength of Recommendation	Level of Evidence	Source
Etanercept and phototherapy	2A	B	Kircik et al, <sup>21</sup> 2008; Gambichler et al, <sup>17</sup> 2011; Park et al, <sup>18</sup> 2013; De Simone et al, <sup>22</sup> 2011; Wolf et al, <sup>23</sup> 2009; Lynde et al, <sup>24</sup> 2012
Adalimumab and phototherapy	2A	B	Bagel, <sup>25</sup> 2011; Wolf et al, <sup>19</sup> 2011
Ustekinumab and phototherapy	2B	C	Wolf et al, <sup>20</sup> 2012

**Evidenzbasis**

<sup>17</sup> Gambichler T et al. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. *Br J Dermatol.* 2011;164(6):1383-1386.

<sup>18</sup> Park KK et al. A randomized, “head-to-head” pilot study comparing the effects of etanercept monotherapy vs. etanercept and narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy in obese psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(7):899-906.

<sup>19</sup> Wolf P et al. 311 nm Ultraviolet B–accelerated response of psoriatic lesions in adalimumab-treated patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011;27(4):186-189.

<sup>20</sup> Wolf P et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients: a randomized intraindividual trial. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):147-153.

<sup>21</sup> Kircik L et al. UNITE Study Group. Utilization of Narrow-band Ultraviolet Light B Therapy and Etanercept for the Treatment of Psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(3):245-253.

<sup>22</sup> De Simone C et al. Combined treatment with etanercept 50mg once weekly and narrow-band ultraviolet B phototherapy in chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2011;21(4):568-572.

<sup>23</sup> Wolf P et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B accelerates and improves the clearance of psoriatic lesions in patients treated with etanercept. *Br J Dermatol.* 2009;160(1):186-189.

<sup>24</sup> Lynde CW et al. A randomized study comparing the combination of nbUVB and etanercept to etanercept monotherapy in patients with psoriasis who do not exhibit an excellent response after 12 weeks of etanercept. *J Dermatolog Treat.* 2012;23(4):261-267.

<sup>25</sup> Bagel J. Adalimumab plus narrowband ultraviolet B light phototherapy for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(4):366-371.

**Table 3. Strength of Recommendations for the Use of Biologics in Combination With Traditional Oral Systemic Medications for Psoriasis Treatment**

Agent	Strength of Recommendation	Level of Evidence	Source
<b>Biologics and Methotrexate in Combination Therapy</b>			
Etanercept and methotrexate	1	A	Zachariae et al, <sup>26</sup> 2008; Gottlieb et al, <sup>27</sup> 2012; Driessen et al, <sup>29</sup> 2008
Infliximab and methotrexate	2A	B	Dalaker and Bonesrønning, <sup>28</sup> 2009; Goedkoop et al, <sup>30</sup> 2004; Kavanaugh et al, <sup>31</sup> 2007
Adalimumab and methotrexate	2B	C	De Groot et al, <sup>32</sup> 2008
<b>Biologics and Acitretin in Combination Therapy</b>			
Etanercept and acitretin	2A, etanercept plus acitretin similar efficacy to etanercept alone	B	Gisondi et al, <sup>34</sup> 2008; Smith et al, <sup>35</sup> 2008
Infliximab and acitretin	2B, favors combination	C	Smith et al, <sup>35</sup> 2008
Adalimumab and acitretin	2B, favors combination	C	Smith et al, <sup>35</sup> 2008
<b>Biologics and Cyclosporine in Combination Therapy</b>			
Etanercept and cyclosporine	2B	C	Yamauchi and Lowe, <sup>36</sup> 2006; Lee et al, <sup>37</sup> 2010
Adalimumab and cyclosporine	2B	C	Gattu et al, <sup>38</sup> 2009

**Evidenzbasis**

<sup>26</sup> Zachariae Cet al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(5):495-501.

<sup>27</sup> Gottlieb AB et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):649-657.

<sup>28</sup> Dalaker M, Bonesrønning JH. Long-term maintenance treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with infliximab in combination with methotrexate or azathioprine in a retrospective cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(3): 277-282.

<sup>29</sup> Driessen RJ et al. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159(2): 460-463.

<sup>30</sup> Goedkoop AY et al. Deactivation of endothelium and reduction in angiogenesis in psoriatic skin and synovium by low dose infliximab therapy in combination with stable methotrexate therapy: a prospective single-centre study. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(4):R326-R334.

<sup>31</sup> Kavanaugh et al. IMPACT 2 Study Group. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(4):498-505.

<sup>32</sup> De Groot M et al. Adalimumab in combination with methotrexate more effectively reduces the numbers of different inflammatory cell types in lesional psoriatic skin than



does single treatment with adalimumab or methotrexate. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1401.

<sup>34</sup> Gisondi P et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1345-1349.

<sup>35</sup> Smith EC et al. Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol.* 2008;47(5):514-518.

<sup>36</sup> Yamauchi PS et al. Cessation of cyclosporine therapy by treatment with etanercept in patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(3) (suppl 2):S135-S138.

<sup>37</sup> Lee EJ et al. A clinical trial of combination therapy with etanercept and low dose cyclosporine for the treatment of refractory psoriasis. *Ann Dermatol.* 2010;22(2): 138-142.

<sup>38</sup> Gattu S et al. Can adalimumab make a smooth and easy transition from cyclosporine a reality? a case series of successful transitions. *Psoriasis Forum.* 2009;15(2):33-35.

**Table 4. Strength of Recommendations for the Use of a Biologic in Combination With Another Biologic for Psoriasis Treatment**

Agent	Strength of Recommendation	Level of Evidence	Source
Etanercept and ustekinumab	2B	C	Cuchacovich et al, <sup>48</sup> 2012; Heinecke et al, <sup>49</sup> 2013
Etanercept and alefacept	2B	C	Krell, <sup>50</sup> 2006
Etanercept and efalizumab	2B	C	Hamilton, <sup>45</sup> 2008; Adışen et al, <sup>46</sup> 2008; Kitamura et al, <sup>47</sup> 2009
Adalimumab and ustekinumab	2B	C	Heinecke et al, <sup>49</sup> 2013
Infliximab and efalizumab	2B	C	Lowes et al, <sup>44</sup> 2005; Hamilton, <sup>45</sup> 2008

**Evidenzbasis**

<sup>44</sup> Lowes MA et al. Psoriasis vulgaris flare during efalizumab therapy does not preclude future use: a case series. *BMC Dermatol.* 2005;5:9.

<sup>45</sup> Hamilton TK. Treatment of psoriatic arthritis and recalcitrant skin disease with combination therapy. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(11):1089-1093.

<sup>46</sup> Adışen E et al. When there is no single best biological agent: psoriasis and psoriatic arthritis in the same patient responding to two different biological agents. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(2):164-166.

<sup>47</sup> Kitamura G et al. A case of tuberculosis in a patient on efalizumab and etanercept for treatment of refractory palmopustular psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Online J.* 2009;15(2):11.

<sup>48</sup> Cuchacovich R et al. Combination biologic treatment of refractory psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2012; 39(1):187-193.

<sup>49</sup> Heinecke GM et al. Combination use of ustekinumab with other systemic therapies: a retrospective study in a tertiary referral center. *J Drugs Dermatol.* 2013;12 (10):1098-1102.

<sup>50</sup> Krell JM. Use of alefacept and etanercept in 3 patients whose psoriasis failed to respond to etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(6): 1099-1101. *Clinical Review & Education Review Biologic Therapies and Other Psoriasis Treatments* 438

<p><b>European Dermatology Forum (EDF), 2015 [6].</b></p> <p>European S3-Guidelines on the systematic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015</p> <p>EDF in cooperation with EADV and IPC</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung</p> <p>“The primary goal of these guidelines was to assist health care professionals in the choice of the optimal systemic treatment for their psoriasis patients with the specific circumstances of the individual patient.”</p> <p>“...ultimately improving patient care.”</p>					
	<p>Methodik</p> <p>These guidelines are an update of the existing European Psoriasis Guidelines published in 2009.</p> <p>The guidelines have a validity until 31.12.2019. However, an update with respect to new medications will be added before that date.</p> <p>Methods Report: siehe Nast A. et al. (2015) [14]</p> <p>systematische Recherche in Cochrane Library, Medline, Medline In-Process und Embase</p> <p>Suchzeitraum: bis 12. September 2013, anschließend automatische monatliche Benachrichtigung in allen Datenbanken bis 12. Oktober 2014</p> <p>evidence and consensus-based guidelines: Erstellung nach AGREE II</p> <p>“All recommendations were consented using formal consensus methodologies (Delphi process and nominal group technique).”</p> <p>Bewertung über GRADE / GoR (siehe Anhang Tabelle 2)</p> <p>Level of consensus: ‚strong consensus‘ = agreement of &gt; 90 % of the members of the expert group; ‚consensus‘ = 75 to 89 % agreement; ‚weak consensus‘ = 50 to 74 % agreement.</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die Themenbereiche ‘Special considerations and special patient populations’ wurden die Empfehlungen auf Basis von Expertenmeinung generiert. Keine systematische Bewertung.</li> <li>• “The guidelines project has kindly been supported by the EDF. The financial support did not influence the guidelines development.”</li> <li>• CoI aller Mitarbeitenden</li> <li>• Outcome-Erfassung 16 Wochen nach Therapiebeginn, Ausschluss falls nur Outcome vor der 8. Woche nach Therapiebeginn vorlag. Für long-term therapy: Ergebnisse ab der 24. Woche nach Therapiebeginn.</li> </ul>					
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><b>Acitretin</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Recommendation</th> <th>Strength of consensus</th> <th>Comment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Recommendation	Strength of consensus	Comment		
Recommendation	Strength of consensus	Comment				

Based on the available evidence we cannot make a recommendation for or against the use of acitretin as a mono-therapy.	○	Consensus	Evidence and consensus based
Based on clinical experience and depending on the most important outcome for the individual patient, we suggest a low dose (20 to 30 mg daily) with respect to tolerability and a high dose (> 30 mg daily) with respect to efficacy.	↑	Consensus	Expert opinion

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Adalimumab	○	Consensus	No evidence available
Ciclosporin	↓	Strong consensus	Expert opinion: competition cytochrome P450 inactivation
Etanercept	↑	Consensus	Expert opinion: good safety profile assumed, possibly increased efficacy
Fumaric acid esters	○	Consensus	No evidence available
Infliximab	○	Consensus	No evidence available
Methotrexate	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of hepatotoxicity possible
Ustekinumab	○	Consensus	No evidence available

### Evidenzbasis

<sup>34</sup> Caproni M et al. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. *J Clin Immunol.* 2009;29(2):210-4.

<sup>35</sup> Dogra S et al. Efficacy and safety of acitretin in three fixed doses of 25, 35 and 50 mg in adult patients with severe plaque type psoriasis: A randomized, double blind, parallel group, dose ranging study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(3):e305-e11.

<sup>36</sup> Gisondi P et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1345-9.

<sup>37</sup> Rim JH et al. The efficacy of calcipotriol + acitretin combination therapy for psoriasis: comparison with acitretin monotherapy. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(7): 507-10.

<sup>38</sup> van de Kerkhof PC et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998;138(1):84-9.

### Ciclosporin

Recommendation		Strength of consensus	Comment
If a short course for induction treatment is intended we recommend CSA.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
For long-term treatment we suggest CSA only in selected patients.	↑	Strong consensus	Expert opinion
In case of continuous long-term treatment, we suggest CSA for a maximum of up to two years.	↑	Consensus	Expert opinion
In case a longer treatment is needed, we suggest the consultation with a nephrologist.	↑	Consensus	Expert opinion
Based on weighting of risk and benefit we suggest using CSA with a starting dose of 2.5 mg/kg bodyweight QD for up to four weeks, with a dosage increase up to 5 mg/kg bodyweight once daily thereafter.	↑	Weak consensus	Evidence and consensus based

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	↓	Strong consensus	Expert opinion: competition cytochrome P450 inactivation
Adalimumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Etanercept	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Methotrexate	↓	Weak consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased immunosuppression, anecdotal evidence of increased toxicity

### Evidenzbasis

<sup>56</sup> Ellis CN et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. N Engl J Med. 1991;324(5):277-84.

<sup>57</sup> Flytstrom I et al. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2008;158(1):116-21.

<sup>58</sup> Gisondi P et al. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. Am J Clin Nutr. 2008;88(5):1242-7.

<sup>59</sup> Grossman RM et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. J Am Acad Dermatol. 1994;31(1):68-74.

<sup>60</sup> Heydendael VM et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. N Engl J Med. 2003;349(7):658-65.

<sup>61</sup> Laburte C et al. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 1994;130(3):366-75.

<sup>62</sup> Meffert H et al. Low-dose (1.25 mg/kg) cyclosporin A: treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile. Acta Derm Venereol. 1997;77(2):137-41.

<sup>63</sup> Reitamo S et al. Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis: a randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2001;145(3):438-45.

<sup>64</sup> Shintani Y et al. Safety and efficacy of a fixed-dose cyclosporin microemulsion (100 mg) for the treatment of psoriasis. J Dermatol. 2011;38(10):966-72.

<sup>65</sup> Takahashi H et al. Application of 3 mg/kg of cyclosporine a (NEORAL) once daily is effective for severe and moderate psoriasis. [Japanese]. Nishinohon Journal of Dermatology. 2009;71(1):63-9.

<sup>66</sup> Thaci D et al. Body-weight-independent dosing of cyclosporine micro-emulsion and three times weekly maintenance regimen in severe psoriasis. A randomised study. Dermatology. 2002;205(4):383-8.

<sup>67</sup> Vena GA et al. Combined treatment with low-dose cyclosporine and calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment for moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled open-label study. J Dermatolog Treat. 2012;23(4):255-60.

<sup>68</sup> Yoon HS et al. A comparison of two cyclosporine dosage regimens for the treatment of severe psoriasis. J Dermatolog Treat. 2007;18(5):286-90.

### Fumarsäureester

Recommendation	Strength of consensus	Comment
We recommend fumaric acid esters for the induction treatment.	↑↑	Evidence and consensus based

We recommend fumaric acid esters for the long-term treatment.	↑↑	Consensus	Expert opinion
We recommend fumaric acid esters with a slow increase dosing regimen.	↑↑	Consensus	Expert opinion

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Adalimumab	○	Strong consensus	No evidence available
Ciclosporin	○	Consensus	No evidence available
Etanercept	○	Strong consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk
Methotrexate	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Ustekinumab	○	Consensus	No evidence available

### Evidenzbasis

- <sup>71</sup> Altmeyer PJ et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(6):977-81.
- <sup>72</sup> Fallah Arani S et al. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol.* 2011;164(4):855-61.
- <sup>73</sup> Gollnick H et al. Topical calcipotriol plus oral fumaric acid is more effective and faster acting than oral fumaric acid monotherapy in the treatment of severe chronic plaque psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2002;205(1):46-53.
- <sup>74</sup> Mrowietz U et al. Efficacy, safety, and quality of life effects of a novel oral formulation of dimethyl fumarate in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase 3 study (Abstract P2816) American Academy of Dermatology 64th Annual Meeting March 3-7, 2006. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(3 Suppl):Ab202.
- <sup>75</sup> Mrowietz U et al. Dimethyl Fumarate (BG00012) as an Oral Therapy for Moderate to Severe Psoriasis: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Abstract 406. 35th Annual ESDR Meeting 22-24th September 2005, Tübingen, Germany. *J Invest Dermatol.* 2005;125(Suppl 1):A69.
- <sup>76</sup> Nugteren-Huying WM et al. [Fumaric acid therapy in psoriasis; a double-blind, placebo-controlled study]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1990;134(49):2387-91.
- <sup>77</sup> Nugteren-Huying WM et al. Fumaric acid therapy for psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(2 Pt 1):311-2

### Methotrexat

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend MTX for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
Methotrexate can be given by oral or subcutaneous delivery. In general, a starting dose of 15 mg/week is used but individual dosages can range from 5 to 25 mg/week depending on individual factors.	Statement	Strong consensus	Expert opinion

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of hepatotoxicity possible

Adalimumab	↑	consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week) is likely sufficient to reduce formation of anti-drug antibodies (ADA) and increase trough levels of adalimumab
Ciclosporin	↓	Weak consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Etanercept	↑	consensus	Evidence (additional benefit of adding MTX to etanercept ocompared to etanercept monotherapy) and consensus based
Fumaric acid esters	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Infliximab	↑	Consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week) is likely sufficient to reduce formation of anti-drug antibodies (ADA) and increase trough levels of infliximab
Ustekinumab	○	Consensus	No evidence available

### Evidenzbasis

<sup>57</sup> Flytstrom I et al. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(1):116-21

<sup>60</sup> Heydendael VM et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349(7):658-65.

<sup>72</sup> Fallah Arani S et al. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol.* 2011;164(4):855-61.

<sup>86</sup> Barker J et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011;165(5):1109-17.

<sup>87</sup> Chladek J et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of low-dose methotrexate in the treatment of psoriasis. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(2):147-56.

<sup>88</sup> Dogra S et al. Efficacy and safety of systemic methotrexate in two fixed doses of 10 mg or 25 mg orally once weekly in adult patients with severe plaque-type psoriasis: a prospective, randomized, double-blind, dose-ranging study. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(7):729-34.

<sup>89</sup> Ho SG et al. Methotrexate versus traditional Chinese medicine in psoriasis: a randomized, placebo-controlled trial to determine efficacy, safety and quality of life. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(7):717-22.

<sup>90</sup> Revicki D et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):549-57.

<sup>91</sup> Saurat JH et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158(3):558-66.

### Adalimumab

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend adalimumab as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based

We recommend using adalimumab with an initial loading dose of 80 mg, week 1 40 mg followed by 40 mg every other week.	↑	Strong consensus	Expert opinion
---	---	------------------	----------------

\* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Strong consensus	No evidence available
Methotrexate	↑	Consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week is likely sufficient to reduce formation of ADA and increase trough levels of adalimumab
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

### Evidenzbasis

<sup>90</sup> Revicki D et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):549-57.

<sup>91</sup> Saurat JH et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158(3):558-66.

<sup>106</sup> Asahina A et al. The Adalimumab M04-688 Study Group. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol.* 2010;37(4):299-310.

<sup>107</sup> Kimball AB et al. Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with co-morbidities: Subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(1):51-62.

<sup>108</sup> Menter A et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):106-15.

<sup>109</sup> Thaci D et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol.* 2010;163(2):402-11.

<sup>110</sup> Gordon KB et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(4):598-606.

### Etanercept

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend etanercept as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
In general, a starting dose of 50 mg once or twice weekly is used depending on individual factors.	Statement	Strong consensus	Expert opinion
For maintenance therapy 50 mg once weekly is a commonly used dose.	Statement	Strong consensus	Expert opinion

\* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated.

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	↑	Consensus	Expert opinion: good safety profile assumed, possibly increased efficacy
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Strong consensus	No evidence available
Methotrexate	↑	Consensus	Evidence (additional benefit of adding MTX to etanercept compared to etanercept monotherapy) and consensus based
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

### Evidenzbasis

<sup>34</sup> Caproni M et al. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. *J Clin Immunol.* 2009;29(2):210-4.

<sup>36</sup> Gisondi P et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1345-9.

<sup>123</sup> Bagel J et al. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(1):86-92.

<sup>124</sup> Crowley J et al. Health-related quality of life in patients with moderate to severe psoriasis: effects of treatment with abt-874 versus etanercept or placebo. (Abstract P3361). Conference: 69th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology New Orleans, LA United States. Conference Start: 20110204 Conference End: 20110208. Conference Publication. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(2 Suppl 1):Ab160.

<sup>125</sup> Dauden E et al. Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(12):1374-82.

<sup>126</sup> De Vries A et al. An independent prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:2.

<sup>127</sup> Gniadecki R et al. Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(11):1436-43.

<sup>128</sup> Gordon KB et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy.[Erratum appears in *J Dermatolog Treat.* 2006;17(3):192]. *J Dermatolog Treat.* 2006;17(1):9-17.

<sup>129</sup> Gottlieb A et al. Efficacy and safety results of ABT-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2011;1):AB159.

<sup>130</sup> Gottlieb AB et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):649-57.

<sup>131</sup> Gottlieb AB et al. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2011;165(3):652-60.

<sup>132</sup> Gottlieb AB et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003;139(12):1627-32; discussion 32.



<sup>133</sup> Griffiths CE et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362(2):118-28.

<sup>134</sup> Krueger GG et al. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *Br J Dermatol*. 2005;153(6):1192-9.

<sup>135</sup> Lebwohl MG et al. A randomized study to evaluate the efficacy and safety of adding topical therapy to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(3):385-92.

<sup>136</sup> Leonardi CL et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2003;349(21):2014-22.

<sup>137</sup> Ortonne JP et al. Efficacy and safety of continuous versus paused etanercept treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis over 54 weeks: The CRYSTEL study. *Expert Rev Dermatol*. 2008;3(6):657-65.

<sup>138</sup> Papp KA et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005;152(6):1304-12.

<sup>139</sup> Sterry W et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ*. 2010;340:c147.

<sup>140</sup> Strober B et al. ABT-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(Suppl 4):10-1.

<sup>141</sup> Strober BE et al. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):661-8.

<sup>142</sup> Strohal R et al. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomised, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). *J Dermatolog Treat*. 2013;24(3):169-78.

<sup>143</sup> Tyring S et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007;143(6):719-26.

<sup>144</sup> Tyring S et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006;367(9504):29-35.

<sup>145</sup> van de Kerkhof PC et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol*. 2008;159(5):1177-85.

<sup>146</sup> Langley RG et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371(4):326-38.

### Infliximab

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend infliximab as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
We recommend using infliximab 5 mg/kg bodyweight continuously every eight weeks during long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based

\* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated.

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

Fumaric acid esters	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression, lymphocytopenia
Methotrexate	↑	Consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week is likely sufficient to reduce formation of ADA and increase trough levels of infliximab
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

**Evidenzbasis**

<sup>86</sup> Barker J et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011;165(5):1109-17.

<sup>126</sup> De Vries A et al. An independent prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:2.

<sup>152</sup> Reich K et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005;366(9494):1367-74.

<sup>155</sup> Chaudhari U et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9271):1842-7.

<sup>156</sup> Feldman SR, Gordon KB, Bala M et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2005;152(5):954-60.

<sup>157</sup> Feldman SR et al. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):704-10.

<sup>158</sup> Gottlieb AB et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(4):534-42.

<sup>159</sup> Menter A et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(1):31.e1-15.

<sup>160</sup> Reich K et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;154(6):1161-8.

<sup>161</sup> Torii H et al. Japanese Infliximab Study i. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Dermatol Sci.* 2010;59(1):40-9.

<sup>162</sup> Yang HZ et al. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin Med J.* 2012;125(11):1845-51.

**Ustekinumab**

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend ustekinumab as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
We suggest using 45 mg for patients with a bodyweight of ≤ 100 kg and 90 mg ustekinumab for patients with a body weight of > 100 kg.	↑	Strong consensus	Evidence and consensus based

\* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated (the label currently states: if PUVA or other

systemic therapies including ciclosporin, methotrexate were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated). No strong consensus on definition of 'second line' for usteki-numab was achieved, the definition passed with 'weak consensus' (55%).

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Adalimumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased immunosuppression, anecdotal evidence of increased toxicity
Etanercept	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Methotrexate	○	Consensus	No evidence available

*Evidenzbasis*

<sup>133</sup> Griffiths CE et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. N Engl J Med. 2010;362(2):118-28.

<sup>173</sup> Igarashi A et al. Japanese Ustekinumab Study G. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. J Dermatol. 2012;39(3):242-52.

<sup>174</sup> Leonardi CL et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1).[Erratum appears in Lancet. 2008 May 31;371(9627):1838]. Lancet. 2008;371(9625):1665-74.

<sup>175</sup> Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet. 2008;371(9625):1675-84.

<sup>176</sup> Tsai TF et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). J Dermatol Sci. 2011;63(3):154-63.

<sup>177</sup> Zhu X et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). J Drugs Dermatol. 2013;12(2):166-74.

<sup>178</sup> Janssen-Cilag International NV. Summary of product characteristics STELARA® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. As of March 2014. Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgium. License number: EU/1/08/494/004. 2014.

<sup>179</sup> Janssen-Cilag International NV. Summary of product characteristics STELARA® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. As of March 2014. Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgium. License number: EU/1/08/494/003. 2014.

**National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2012 [20].**  
  
Psoriasis: assessment and management of

Fragestellung/Zielsetzung

In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of BBUVB, NBUVB and PUVA compared with each other or placebo/no treatment?

In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of acitretin plus UVB (NBUVB and BBUVB) and acitretin plus PUVA compared with their monotherapies and compared with each other?

<p>psoriasis NICE clinical guidelines No. 153</p> <p><i>Siehe auch Kurzversion</i></p> <p><b>NICE, 2012 [19].</b></p>	<p>In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of UVB (NBUVB or BBUVB) combined with dithranol, coal tar or vitamin D and vitamin D analogues compared with UVB alone or topical therapy alone?</p> <p>In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of systemic methotrexate, ciclosporin and acitretin compared with each other or with placebo?</p> <p>...</p> <p>In people with chronic plaque psoriasis eligible to receive biologics, if the first biological fails, which is the next effective, safe and cost effective strategy?</p> <p>...</p>
	<p><b>Methodik</b></p> <p>Grundlage der Leitlinie: NICE Guidelines Manual 2009 (Formulierung klinischer Fragestellungen und Endpunkte a priori, systematische Recherchen, Bewertung der Literatur anhand GRADE, Konsensusprozess ohne Beschreibung formaler Verfahren)</p> <p>Suchzeitraum: bis 8. März 2012</p> <p>LoE: nach GRADE, GoR: sprachliche Formulierung</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>The National Clinical Guideline Centre was commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence to undertake the work on this guideline.</i></li> <li>• <i>Col declared</i></li> <li>• <i>nur wenige Empfehlungen speziell für moderate bis schwere Psoriasis formuliert</i></li> </ul>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><b>Topical therapy</b></p> <p><u>General recommendations</u></p> <p>25. Offer people with psoriasis topical therapy as first-line treatment.</p> <p>Offer second- or third-line treatment options (phototherapy or systemic therapy) at the same time when topical therapy alone is unlikely to adequately control psoriasis, such as:</p>

- extensive disease (for example more than 10% of body surface area affected) or
- at least 'moderate' on the static Physician's Global Assessment or
- where topical therapy is ineffective, such as nail disease.

### **Phototherapy (broad- or narrow-band (UVB) light and PUVA)**

60. Offer narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy to people with plaque or guttate-pattern psoriasis that cannot be controlled with topical treatments alone. Treatment with narrowband UVB phototherapy can be given 3 or 2 times a week depending on patient preference. Tell people receiving narrowband UVB that a response may be achieved more quickly with treatment 3 times a week.

61. Offer alternative second- or third-line treatment when:

- narrowband UVB phototherapy results in an unsatisfactory response or is poorly tolerated or
- there is a rapid relapse following completion of treatment (rapid relapse is defined as greater than 50% of baseline disease severity within 3 months) or
- accessing treatment is difficult for logistical reasons (for example, travel, distance, time off work or immobility) or
- the person is at especially high risk of skin cancer.

### **Systemic nonbiological therapy**

81. Offer systemic non-biological therapy to people with any type of psoriasis if:

- it cannot be controlled with topical therapy and
- it has a significant impact on physical, psychological or social wellbeing and
- one or more of the following apply:
  - psoriasis is extensive (for example, more than 10% of body surface area affected or a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score of more than 10) or
  - psoriasis is localised and associated with significant functional impairment and/or high levels of distress (for example severe nail disease or involvement at high-impact sites) or

- phototherapy has been ineffective, cannot be used or has resulted in rapid relapse (rapid relapse is defined as greater than 50% of baseline disease severity within 3 months).

### **Choice of drugs**

82. Offer methotrexate<sup>99</sup> as the first choice of systemic agent for people with psoriasis who fulfil the criteria for systemic therapy (see recommendation 81) except in the circumstances described in recommendations 84 and 92.

84. Offer ciclosporin<sup>hh</sup> as the first choice of systemic agent for people who fulfil the criteria for systemic therapy (see recommendation 81) and who:

- need rapid or short-term disease control (for example a psoriasis flare) or
- have palmoplantar pustulosis or
- are considering conception (both men and women) and systemic therapy cannot be avoided.

85. Consider changing from methotrexate to ciclosporin (or vice-versa) when response to the first-choice systemic treatment is inadequate.

86. Consider acitretin for adults, and in exceptional cases only for children and young people, in the following circumstances:

- if methotrexate and ciclosporin are not appropriate or have failed or
- for people with pustular forms of psoriasis.

<sup>99</sup> At the time of publication (October 2012), methotrexate did not have UK marketing authorisation for this indication in children and young people. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. The patient (or their parent or carer) should provide informed consent, which should be documented. See the General Medical Council's Good practice in prescribing medicines – guidance for doctors for further information.

<sup>hh</sup> At the time of publication (October 2012), ciclosporin did not have UK marketing authorisation for this indication in children and young people under 16 years of age. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. The patient (or their parent or carer) should provide informed consent, which should be documented. See the General Medical Council's Good practice in prescribing medicines – guidance for doctors for further information.

### **Systemic biological therapy**

...

### Adalimumab

The recommendations in this section are from Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 146).

100. Adalimumab is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis for whom anti-tumour necrosis factor (TNF) treatment is being considered and when the following criteria are both met.

- The disease is severe as defined by a total PASI of 10 or more and a DLQI of more than 10.
- The psoriasis has not responded to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA; or the person is intolerant of, or has a contraindication to, these treatments.

101. Adalimumab should be discontinued in people whose psoriasis has not responded adequately at 16 weeks. An adequate response is defined as either:

- 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or
- 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from start of treatment.

### Etanercept

The recommendations in this section are from Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 103).

102. Etanercept, within its licensed indications, administered at a dose not exceeding 25 mg twice weekly is recommended for the treatment of adults with plaque psoriasis only when the following criteria are met.

- The disease is severe as defined by a total PASI of 10 or more and a DLQI of more than 10.
- The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA; or the person is intolerant to, or has a contraindication to, these treatments.

103. Etanercept treatment should be discontinued in patients whose psoriasis has not responded adequately at 12 weeks. Further treatment cycles are not recommended in these patients. An adequate response is defined as either:

- a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from when treatment started.

### Infliximab

The recommendations in this section are from Infliximab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 134).

104. Infliximab, within its licensed indications, is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis only when the following criteria are met.

- The disease is very severe as defined by a total PASI of 20 or more and a DLQI of more than 18.
- The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies such as ciclosporin, methotrexate or PUVA, or the person is intolerant to or has a contraindication to these treatments.

105. Infliximab treatment should be continued beyond 10 weeks only in people whose psoriasis has shown an adequate response to treatment within 10 weeks. An adequate response is defined as either:

- a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in the DLQI from when treatment started.

### Ustekinumab

The recommendations in this section are from Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis (NICE technology appraisal guidance 180).

106. Ustekinumab is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis when the following criteria are met.

- The disease is severe, as defined by a total PASI score of 10 or more and a DLQI score of more than 10.
- The psoriasis has not responded to standard systemic therapies, including ciclosporin, methotrexate and PUVA, or the person is intolerant of or has a contraindication to these treatments.
- The manufacturer provides the 90 mg dose (two 45 mg vials) for people who weigh more than 100 kg at the same total cost as for a single 45 mg vial.



107. Ustekinumab treatment should be stopped in people whose psoriasis has not responded adequately by 16 weeks after starting treatment. An adequate response is defined as either:

- a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in the DLQI score from when treatment started.

Changing to an alternative biological drug

108. Consider changing to an alternative biological drug in adults if:

- the psoriasis does not respond adequately to a first biological drug as defined in NICE technology appraisals<sup>jj</sup> (at 10 weeks after starting treatment for infliximab, 12 weeks for etanercept, and 16 weeks for adalimumab and ustekinumab; primary failure) or
- the psoriasis initially responds adequately but subsequently loses this response, (secondary failure) or
- the first biological drug cannot be tolerated or becomes contraindicated.

<sup>jj</sup> NICE technology appraisals 103, 134, 146 and 180.

## Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016 [16].</b></p> <p>Apremilast for treating moderate to severe plaque psoriasis (TA419)</p> <p>This guidance replaces TA368</p>	<p><u>1 Recommendations</u></p> <p>1.1 Apremilast is recommended as an option for treating chronic plaque psoriasis in adults whose disease has not responded to other systemic therapies, including ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and ultraviolet-A light), or when these treatments are contraindicated or not tolerated, only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– the disease is severe, as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10</li> <li>– treatment is stopped if the psoriasis has not responded adequately at 16 weeks; an adequate response is defined as: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or</li> <li>○ a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a 5-point reduction in DLQI from start of treatment</li> </ul> </li> <li>– the company provides apremilast with the discount agreed in the patient access scheme.</li> </ul> <p>1.2 When using the DLQI, healthcare professionals should take into account any physical, sensory or learning disabilities, or communication difficulties, that could affect the responses to the DLQI and make any adjustments they consider appropriate.</p> <p>1.3 This guidance is not intended to affect the position of patients whose treatment with apremilast was started within the NHS before this guidance was published. Treatment of those patients may continue without change to whatever funding arrangements were in place for them before this guidance was published until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.</p>
<p><b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015 [21].</b></p> <p>Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis (TA350)</p>	<p><u>1 Guidance</u></p> <p>1.1 Secukinumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating adults with plaque psoriasis only when:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– the disease is severe, as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10</li> <li>– the disease has failed to respond to standard systemic therapies, for example, ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet radiation), or these treatments are contraindicated or the person cannot tolerate them</li> <li>– the company provides secukinumab with the discount agreed in the patient access scheme.</li> </ul> <p>1.2 Secukinumab treatment should be stopped in people whose psoriasis has not responded adequately at 12 weeks. Further treatment cycles are not recommended in these people. An adequate response is defined as either:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or</li> <li>– a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a 5-point reduction in DLQI from when treatment started.</li> </ul> <p>1.3 People whose treatment with secukinumab is not recommended in this NICE guidance, but was started within the NHS before this guidance was published, should be able to continue treatment until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.</p> <p>1.4 When using the DLQI, healthcare professionals should take into account any physical, sensory or learning disabilities, or communication difficulties, that could affect the responses to the DLQI and make any adjustments they consider appropriate.</p>
<p><b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2009 [22].</b></p> <p>Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis (TA180)</p> <p>Review decision - September 2010: “the guidance should remain on the ‘static guidance list”</p>	<p><u>1 Guidance</u></p> <p>1.1 Ustekinumab is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis when the following criteria are met.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– The disease is severe, as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) score of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) score of more than 10.</li> <li>– The psoriasis has not responded to standard systemic therapies, including ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet radiation), or the person is intolerant of or has a contraindication to these treatments.</li> </ul> <p>1.2 Ustekinumab treatment should be stopped in people whose psoriasis has not responded adequately by 16 weeks after starting treatment. An adequate response is defined as either:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or</li> <li>– a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a 5-point reduction in the DLQI score from when treatment started.</li> </ul> <p>1.3 When using the DLQI, healthcare professionals should take into account any physical, sensory or learning disabilities, or communication difficulties that could affect the responses to the DLQI and make any adjustments they consider appropriate.</p>
<p><b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2008 [15].</b></p> <p>Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis (TA146)</p> <p>Review decision - September</p>	<p><u>1 Guidance</u></p> <p>1.1 Adalimumab is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis for whom anti-tumour necrosis factor (TNF) treatment is being considered and when the following criteria are both met.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– The disease is severe as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10.</li> <li>– The psoriasis has not responded to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet radiation); or the person is intolerant of, or has a contraindication to, these treatments.</li> </ul> <p>1.2 Adalimumab should be discontinued in people whose psoriasis has not responded adequately at 16 weeks. An adequate response is defined as either:</p>

<p>2010: “the guidance should remain on the ‘static guidance list”</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started, or</li> <li>– a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from start of treatment.</li> </ul> <p>1.3 When using the DLQI, healthcare professionals should ensure that when reaching conclusions on the severity of plaque psoriasis they take into account a person's disabilities (such as physical impairments) and linguistic or other communication difficulties. In such cases, healthcare professionals should ensure that their use of the DLQI continues to be a sufficiently accurate measure. The same approach should apply in the context of a decision about whether to continue the use of adalimumab in accordance with section 1.2.</p>
<p><b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2008 [18].</b></p> <p>Infliximab for the treatment of adults with psoriasis (TA134)</p> <p>Review decision - September 2010: “the guidance should remain on the ‘static guidance list”</p>	<p><u>1 Guidance</u></p> <p>1.1 Infliximab, within its licensed indications, is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis only when the following criteria are met.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– The disease is very severe as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 20 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 18.</li> <li>– The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies such as ciclosporin, methotrexate or PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet radiation), or the person is intolerant to or has a contraindication to these treatments.</li> </ul> <p>1.2 Infliximab treatment should be continued beyond 10 weeks only in people whose psoriasis has shown an adequate response to treatment within 10 weeks. An adequate response is defined as either:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or</li> <li>– a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in the DLQI from when treatment started.</li> </ul> <p>1.3 When using the DLQI healthcare professionals should take care to ensure that they take account of a patient's disabilities (such as physical impairments) or linguistic or other communication difficulties, in reaching conclusions on the severity of plaque psoriasis. In such cases healthcare professionals should ensure that their use of the DLQI continues to be a sufficiently accurate measure. The same approach should apply in the context of a decision about whether to continue the use of the drug in accordance with section 1.2.</p>
<p><b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2006 [17].</b></p> <p>Etanercept and efalizumab for the treatment of</p>	<p><u>1 Guidance</u></p> <p>1.1 Etanercept, within its licensed indications, administered at a dose not exceeding 25 mg twice weekly is recommended for the treatment of adults with plaque psoriasis only when the following criteria are met.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– The disease is severe as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10.</li> <li>– The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long-</li> </ul>

<p>adults with psoriasis (TA103)</p> <p>Review decision - September 2010: “the guidance should remain on the ‘static guidance list”</p>	<p>wave ultraviolet radiation); or the person is intolerant to, or has a contraindication to, these treatments.</p> <p>1.2 Etanercept treatment should be discontinued in patients whose psoriasis has not responded adequately at 12 weeks. Further treatment cycles are not recommended in these patients. An adequate response is defined as either:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or</li> <li>– a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from when treatment started.</li> </ul> <p>...</p> <p>1.5 It is recommended that the use of etanercept for psoriasis should be initiated and supervised only by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of psoriasis. If a person has both psoriasis and psoriatic arthritis their treatment should be managed by collaboration between a rheumatologist and a dermatologist.</p>
---	--

### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

#### Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 07.04.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees
2	Psoriasis:ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	#3 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Technology Assessments

#### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 07.04.2017

#	Suchfrage
1	Psoriasis[MeSH]
2	psoriasis[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))))
5	(#4) AND ("2012/04/01"[PDAT] : "2017/04/30"[PDAT])

#### Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.04.2017

#	Suchfrage
1	Psoriasis[MeSH]
2	psoriasis[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
4	#3 AND ((((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title])
5	(#4) AND ("2012/04/01"[PDAT] : "2017/04/30"[PDAT])

## Literatur:

1. **Almutawa F, Alnomair N, Wang Y, Hamzavi I, Lim HW.** Systematic review of UV-based therapy for psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(2):87-109.
2. **Armstrong AW, Bagel J, Van Voorhees AS, Robertson AD, Yamauchi PS.** Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol* 2015;151(4):432-438.
3. **Baker EL, Coleman CI, Reinhart KM, Phung OJ, Kugelman L, Chen W, et al.** Effect of Biologic Agents on Non-PASI Outcomes in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review and Meta-Analyses. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2012;2(1):9.
4. **Correr CJ, Rotta I, Teles de Souza T, Godoy RR, Riveros BS, Garcia MM, et al.** Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cad Saude Publica* 2013;29 Suppl 1:17-31.
5. **De Carvalho AV, Duquia RP, Horta BL, Bonamigo RR.** Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs R D* 2017;17(1):29-51.
6. **European Dermatology Forum (EDF), European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), International Psoriasis Council (IPC).** European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris; Update 2015 [online]. Zürich (SUI): EDF; 2015. [Zugriff: 10.04.2017]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/jdv.13354/asset/supinfo/jdv13354-sup-0001-DataS1.pdf?v=1&s=b537740852c89200b2131f209dbd2a0af20ead88>.
7. **Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Änderung der Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung: Balneophototherapie vom 21.05.2008 [online]. Siegburg (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 10.04.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-694/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie\\_Abschluss.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-694/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie_Abschluss.pdf).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztlicher Versorgung: Asynchrone Photosoletherapie im Vollbad vom 20.Mai 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 10.04.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1127/2010-05-20-asynchrone-BPT-Vollbad\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1127/2010-05-20-asynchrone-BPT-Vollbad_BAnz.pdf).
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Apremilast vom 6. August 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 10.04.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06\\_AM-RL-XII\\_Apremilast\\_2015-02-15-D-151\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151_BAnz.pdf).
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab vom 27.11.2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 10.04.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab\\_2015-06-01-D167\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf).

11. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Balneophototherapie; Abschlussbericht; Auftrag N04-04 [online]. 21.12.2006. Köln (GER): IQWiG; 2006. [Zugriff: 11.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 14). URL: [https://www.iqwig.de/download/N04-04\\_Abschlussbericht\\_Balneophototherapie..pdf](https://www.iqwig.de/download/N04-04_Abschlussbericht_Balneophototherapie..pdf).
12. **Liu Y, Gong JP, Li WF.** Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: a meta-analysis. *Chin Med Sci J* 2014;29(3):131-138.
13. **Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, Jinju F, Meile T, Binzhu L, et al.** Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2014;39(6):696-707.
14. **Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN.** Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol* 2015;135(11):2641-2648.
15. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis [online]. 25.06.2008. London (GBR): NICE; 2008. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 146). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta146/resources/adalimumab-for-the-treatment-of-adults-with-psoriasis-82598257636549>.
16. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Apremilast for treating moderate to severe plaque psoriasis [online]. 23.11.2016. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 419). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta419/resources/apremilast-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-82604611623877>.
17. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis [online]. 26.07.2006. London (GBR): NICE; 2006. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 103). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta103/resources/etanercept-and-efalizumab-for-the-treatment-of-adults-with-psoriasis-82598010732997>.
18. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Infliximab for the treatment of adults with psoriasis [online]. Review decision - September 2010. London (GBR): NICE; 2008. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 134). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta134/documents/review-decision-september-2010>.
19. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Psoriasis: assessment and management [online]. 24.10.2012. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Clinical Guideline; Band 153). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-35109629621701>.
20. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Psoriasis: assessment and management of psoriasis [online]. 10.2012. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Clinical Guidelines; Band 153). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/evidence/full-guideline-188351533>.
21. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis [online]. 22.06.2015. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 350). URL:



<http://www.nice.org.uk/guidance/ta350/resources/secukinumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-82602661589701>.

22. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis [online]. 03.03.2017. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 180). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta180/resources/ustekinumab-for-the-treatment-of-adults-with-moderate-to-severe-psoriasis-82598489423557>.

## Anhang

**Table 2** Summary of results for drugs and doses sorted by drug class

Drug class	Drug/dose	PASI 75		PASI 90		PASI 100		Primary endpoint (weeks)
		RD (95% CI)	NNT	RD (95% CI)	NNT	RD (95% CI)	NNT	
Anti-TNF	Adalimumab load (80 mg week 0 + 40 mg week 1) + 40 mg EOW	0.62 (0.58–0.67)	1.61	0.43 (0.39–0.46)	2.32	0.18 (0.12–0.24)	5.55	12–16
	Etanercept 100 mg/wk	0.44 (0.40–0.48)	2.27	0.22 (0.18–0.25)	4.54	0.05 (0.04–0.07)	20	12
	Etanercept 50 mg/wk	0.31 (0.27–0.35)	3.22	0.10 (0.07–0.13)	10	0.06 (0.01–0.10)	16.6	12
	Infliximab 5 mg/kg	0.76 (0.73–0.79)	1.31	0.53 (0.46–0.60)	1.88	ND	ND	10
	Overall pooled effect	0.54 (0.47–0.60)	1.85	0.28 (0.21–0.35)	3.57	0.10 (0.04–0.16)	10	–
Anti-IL-12/23	Ustekinumab 90 mg	0.67 (0.60–0.74)	1.49	0.42 (0.30–0.54)	2.38	0.15 (0.07–0.22)	6.66	12
	Ustekinumab 45 mg	0.64 (0.60–0.69)	1.56	0.45 (0.35–0.55)	2.22	0.16 (0.10–0.21)	6.25	12
	Overall pooled effect	0.65 (0.62–0.69)	1.53	0.44 (0.37–0.51)	2.27	0.15 (0.11–0.19)	6.66	–
Anti-IL-17	Brodalumab 210 mg	0.79 (0.76–0.82)	1.26	0.75 (0.61–0.89)	1.33	0.44 (0.35–0.53)	2.27	12
	Brodalumab 140 mg	0.64 (0.57–0.70)	1.56	0.72 (0.57–0.86)	1.38	0.26 (0.23–0.30)	3.84	12
	Ixekizumab 160 mg week 0 and 80 mg every 2 weeks	0.84 (0.81–0.88)	1.19	0.69 (0.65–0.72)	1.44	0.37 (0.35–0.40)	2.70	12
	Secukinumab 300 mg	0.76 (0.71–0.81)	1.31	0.53 (0.46–0.60)	1.88	0.28 (0.22–0.34)	3.57	12
	Overall pooled effect	0.76 (0.70–0.82)	1.31	0.61 (0.54–0.68)	1.63	0.35 (0.30–0.40)	2.85	–
Small molecule inhibitors (anti-JAK/anti-PD4)	Tofacitinib 10 mg	0.53 (0.47–0.58)	1.88	0.36 (0.33–0.39)	2.77	ND	ND	12
	Tofacitinib 5 mg	0.34 (0.31–0.38)	2.94	0.19 (0.17–0.22)	5.26	ND	ND	12
	Apremilast 30 mg bid	0.30 (0.23–0.36)	3.33	ND	ND	ND	ND	16
	Overall pooled effect	0.43 (0.30–0.55)	2.32	0.27 (0.13–0.42)	3.7	ND	ND	–

PASI Psoriasis Area and Severity Index, RD risk difference, CI confidence interval, NNT number needed to treat, EOW every other week, bid twice daily, JAK Janus kinase, PD4 phosphodiesterase 4, ND not determined, TNF tumor necrosis factor, IL interleukin

### Abbildung 1: aus de Carvalho AV, et al. 2017

**Tabelle 2:** aus EDF, 2015: Table 1: Strength of recommendations: wording, symbols and implications

<b>Strength</b>	<b>Wording</b>	<b>Symbols</b>	<b>Implications</b>
<u>Strong</u> recommendation <u>for</u> the use of an intervention	"We recommend ..."	↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice. Clinicians will have to spend less time on the process of decision making, and may devote that time to overcome barriers to implementation and adherence. In most clinical situations, the recommendation may be adopted as a policy.
<u>Weak</u> recommendation <u>for</u> the use of an intervention	"We suggest ..."	↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not. Clinicians and health care providers will need to devote more time on the process of shared decision making. Policy makers will have to involve many stakeholders and policy making requires substantial debate.
<u>No</u> recommendation with respect to an intervention	"We cannot make a recommendation with respect to ..."	0	At the moment, a recommendation in favour or against an intervention cannot be made due to certain reasons (e. g., no evidence data available, conflicting outcomes, etc.)
<u>Weak</u> recommendation <u>against</u> the use of an intervention	"We suggest not (using) ..."	↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
<u>Strong</u> recommendation <u>against</u> the use of an intervention	"We recommend not (using) ..."	↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that intervention. This recommendation can be adopted as a policy in most clinical situations.