



Guselkumab

Beschluss vom: 17. Mai 2018 / 24. Juli 2018
In Kraft getreten am: 17. Mai 2018 / 24. Juli 2018
BAnz AT 04.07.2018 B2 / BAnz AT 20.08.2018 B8

gültig bis: unbefristet

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 (NB¹-UV-B, Photoletherapie) 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 PUVA² (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

¹ Schmalband-UVB (311 nm)

² 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.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Patientenpopulation A

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 ^a
POLARIS					
Mortalität					
Gesamtmortalität (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 ^b
Morbidität					
PASI					
Remission (PASI 100)	60	173,0 [170,0; n. b.] 20,1 (33,5) ^c	59	n. e. 2,9 (4,9) ^c	10,50 [2,48; 44,56]; 0,001
Response (PASI 90)	60	112,0 [84,0; 113,0] 52,6 (87,6) ^c	59	n. e. 13,1 (22,2) ^c	7,47 [3,87; 14,41]; < 0,001
Response (PASI 75)	60	61,0 [57,0; 82,0] 57,9 (96,6) ^c	59	140,0 [112,0; n. b.] 27,3 (46,3) ^c	4,51 [2,80; 7,25]; < 0,001
Sonstiges					
Patientenberichtete Symptomatik (PSSD)	keine Daten ^d				
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)	keine Daten ^d				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)	60	133,0 [112,0; 168,0] 40,1 (66,9) ^c	59	173,0 [169,0; n. b.] 16,7 (28,2) ^c	3,29 [1,75; 6,16]; < 0,001

Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab			Fumarsäureester			Guselkumab vs. Fumarsäure- ester
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^f
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36							
körperlicher Summenscore (PCS) ^g	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] ^h
körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung: keine Daten ^d							
psychischer Summenscore (MCS) ^g	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 ^d							
Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab			Fumarsäureester			Guselkumab vs. Fumarsäure- ester
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95% KI]		N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95% KI]		HR [95%-KI]; p-Wert ^a
Nebenwirkungen							
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] ⁱ ; < 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 ^j
Hitzegefühl	60	0 (0)		58	18 (31,0)		0,03 [0,00; 0,42]; < 0,001 ^k

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 ^a
Endpunkt Studie					
Mortalität					
Gesamtmortalität					
VOYAGE1	170	0 (0)	179	0 (0)	---
VOYAGE2	294	0 (0)	138	0 (0)	---
Morbidität					
Remission (PASI 100)					
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 ^b

Endpunkt- kategorie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Endpunkt Studie					
Response (PASI 90)					
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 ^b
Response (PASI 75)					
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 ^b

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 ^c
Endpunkt Studie		<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Remission (PASI 100)					
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 ^d
Response (PASI 90)					
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 ^d

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 ^c
Endpunkt Studie					
Response (PASI 75)					
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 ^d

Endpunkt- kategorie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p- Wert ^a
Endpunkt Studie					
Morbidität					
Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) – Symptom Score 0					
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 ^b
Sensitivitätsanalyse ^e					
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 ^f
Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) – Sign Score 0					
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 ^b

Endpunkt- kategorie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p- Wert ^a
Endpunkt Studie					
Sensitivitätsanalyse ^e					
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 ^f

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 ^c
Endpunkt Studie					
Morbidität					
Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) – Symptom Score 0					
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 ^d
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 ^d

Endpunktkategorie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA0)^g					
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 ^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 ^c
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)^g					
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 ^b

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

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 ^c
Endpunkt Studie					
Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)					
VOYAGE1	170 ^h	n. e. k. A.	179 ^h	n. e. k. A.	0,69 [0,40; 1,20]; 0,192
VOYAGE2	294 ^h	n. e. k. A.	138 ^h	n. e. k. A.	0,99 [0,63; 1,55]; 0,950
Gesamt					0,86 [0,60; 1,21]; 0,38 ^d

Endpunktkategorie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Endpunkt Studie					
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 ^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 ^c
DLQI (0 oder 1)					
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 ^b

Endpunktkategorie Studie Endpunkt Skala	Guselkumab			Adalimumab			Guselku mab vs. Adalimu mab
	N ^l	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	N ^l	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	MD [95 %- KI]; p-Wert ^m
VOYAGE 2							
SF-36							
körperlicher Summenscore (PCS) ^o	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]

Endpunktkategorie Studie Endpunkt Skala	Guselkumab			Adalimumab			Guselku mab vs. Adalimu mab
	N ^l	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	N ^l	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	MD [95 %- KI]; p-Wert ^m
psychischer Summenscore (MCS) ^o	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 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
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
VOYAGE1	170	113 (66,5)	178	118 (66,3)	–
VOYAGE2	294	175 (59,5)	138	84 (60,9)	–
SUEs					
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 ^b
Abbruch wegen UEs					
VOYAGE1	170	0 (0)	178	5 (2,8)	0,10 [0,01; 1,71] ^p ; 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 ^q

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
VOYAGE1	170	62 (36,5)	178	64 (36,0)	1,01 [0,77; 1,34] ^p ; n. b.
VOYAGE2	294	94 (32,0)	138	48 (34,8)	0,92 [0,69; 1,22] ^p ; n. b.
Gesamt					0,97 [0,79; 1,18]; 0,735 ^q

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 ^a
VOYAGE 1					
Mortalität					
Gesamt mortalität (Woche 48)	170	0 (0)	179	0 (0)	---
Morbidität					
PASI					
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 ^b
VOYAGE1					
PASI					
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 ^a
VOYAGE 1					
Sonstiges					
NRI-Analyse					
Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) – Symptom Score 0	170	56 (32,9) ^c	179	38 (21,2) ^c	1,55 [1,07; 2,24]; 0,016
Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) – Sign Score 0	170	49 (28,8) ^c	179	30 (16,8) ^c	1,70 [1,12; 2,57]; 0,009
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) ^c	170	101 (59,4)	179	84 (46,9)	1,30 [1,11; 1,51]; < 0,001
Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)	108 ^d	49 (45,4) ^e	112 ^d	56 (50,0) ^e	0,91 [0,69; 1,20]; 0,532 ^f

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 ^b
VOYAGE1					
Morbidität					
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) ^c	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 ^d	11,11 [11,07; n. b.] k. A.	179 ^d	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 ^a
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
	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 ^f
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 Martín 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 – 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

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	997,40 – 5.984,39 €
Ciclosporin	2.653,62 – 5.008,79 €
Methotrexat	51,79 – 180,27 €
NB ³ -UV-B	patientenindividuell unterschiedlich

³ Schmalband-UVB (311 nm)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Photosoletherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Secukinumab	21.104,24 €

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