

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Guselkumab (Tremfya[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 21.11.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1- 1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1- 2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1- 3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1- 4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1- 5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1- 6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
Tabelle 1- 7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1- 8: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse aus der POLARIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität	14
Tabelle 1- 9: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse aus der POLARIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	16
Tabelle 1- 10: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse aus der POLARIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheit	17
Tabelle 1- 11: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse aus der Meta-Analyse zu Woche 24 und VOYAGE 1 zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität.....	20
Tabelle 1- 12: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse aus der Meta-Analyse zu Woche 24 und VOYAGE 1 zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lebensqualität	22
Tabelle 1- 13: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse aus der Meta-Analyse zu Woche 24 und VOYAGE 1 zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheit.....	23
Tabelle 1- 14: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1- 15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1- 16: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1- 17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	32
Tabelle 1- 18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	32
Tabelle 1- 19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1- 20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	33
Tabelle 1- 21: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bzw.	beziehungsweise
d.h.	das heißt
DLQI	Dermatology Life Quality Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IgG1 λ -Antikörper	Immunglobulin-G1-Lambda-Antikörper
IL	Interleukin
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS	Least square
MCS	Mental Component Summary
MI	Multiple Imputation
MTX	Methotrexat
n	Anzahl Responder
n.e.	nicht erreicht
NAPSI	Nail Psoriasis Area and Severity Index
NB-UVB	schmalbandiges Ultraviolett-B-Licht
OC	Observed Cases
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PCS	Physical Component Summary
PSSD	Psoriasis Symptom and Sign Diary
PT	bevorzugte Bezeichnung (preferred term)
PUVA	Psoralen und Ultraviolett-A-Licht
RR	Relatives Risiko
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short Form
SMD	standardisierte mittlere Differenz
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TH17	T-Helferzellen Typ 17

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1- 1 bis Tabelle 1- 3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1- 1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag GmbH
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Tabelle 1- 2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Ina Rudolph
Position:	Director Health Economics, Market Access & Reimbursement
Adresse:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss
Telefon:	02137 - 955 7810
Fax:	02137 - 955931
E-Mail:	Janssen_HEMAR@its.jnj.com

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1- 3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag International NV
Anschrift:	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1- 4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1- 4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Guselkumab
Handelsname:	Tremfya®
ATC-Code:	L04AC16

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Guselkumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1 λ -Antikörper, der selektiv in den zentralen Pathomechanismus für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Plaque-Psoriasis eingreift (IL-23/TH17 Achse). Guselkumab neutralisiert das entzündungsfördernde Zytokin IL-23 und inhibiert so einen frühen Schlüsselschritt der Entzündungskaskade. Durch die Neutralisierung von IL-23 kann dieses nicht mehr an seinen Rezeptor auf den pathologischen T-Helferzellen Typ 17 (TH17) binden, was zu deren Absterben führt. Die Ausschüttung weiterer Effektorzytokine, wie IL-17 und IL-22, durch TH17-Zellen wird verhindert, und somit die Keratinozyten-Hyperproliferation unterbunden. In Folge des symptomatischen Abheilungsprozesses kommt es zu einer Normalisierung von Psoriasis-Symptomen wie Juckreiz, Schmerz und Schuppung.

Guselkumab unterscheidet sich in seinem Wirkmechanismus von konventionellen systemischen Therapien, Phototherapie und anderen Biologika durch eine gezielte Inhibierung früher zentraler Prozesse der Entzündungskaskade bei der Plaque-Psoriasis. Guselkumab, der bisher

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einzig zugelassene IL-23-Inhibitor, bietet durch die selektive Inhibition von IL-23 einen spezifischen Wirkmechanismus, der die physiologische Immunreaktion gegen natürlich vorkommende pathogene Keime weniger stark beeinträchtigt als andere Therapieoptionen. Diese Immunmodulation bewirkt eine Rebalancierung des überaktiven Immunsystems.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1- 5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1- 5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Tremfya [®] wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	10. November 2017	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Table 1- 6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1- 6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1- 7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1- 7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^c
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Plaque-Psoriasis ^b Teilpopulation A Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Teilpopulation B 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.	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. c: Fett markiert: Die von Janssen für die jeweilige Teilpopulation gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Aus einem Beratungsgespräch mit dem G-BA (Vorgang 2016-B-015) und einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse vom 19.09.2017 ergeben sich folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT):

- a) Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (Teilpopulation A): Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab.

Für die Teilpopulation A wird **Fumarsäureester** als zVT gewählt.

- b) Behandlung von 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.

Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab

Für die Teilpopulation B wird **Adalimumab** als zVT gewählt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind

In der Teilpopulation A wird der medizinische Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zur zVT Fumarsäureester mit der POLARIS Studie anhand von patientenrelevanten Endpunkten untersucht. Bei der Studie POLARIS handelt es sich um eine multizentrische, Open-Label, randomisierte und aktivkontrollierte Phase IIIb-Studie, die in Deutschland durchgeführt wurde.

Mortalität

In der Studie POLARIS traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

In der Studie POLARIS wurde die Morbidität anhand der PASI-Response 75, 90 und 100 sowie dem Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 erhoben. Da der Anteil an Patienten, die die Behandlung mit Fumarsäureester abgebrochen haben, wesentlich höher war als mit Guselkumab, wurden zur Beurteilung des Zusatznutzens von Guselkumab Time-to-event-Analysen herangezogen. In den Time-to-event-Analysen sprachen die Patienten unter Guselkumab im Vergleich zu den Patienten unter Fumarsäureester statistisch signifikant früher auf die Therapie an. Diese Überlegenheit von Guselkumab konnte ebenfalls bei den Responder-Analysen beobachtet werden. Dabei war der Anteil der Patienten, die zu Woche 24 eine PASI 100, PASI 90, PASI 75-Response und einen absoluten PASI-Score ≤ 1 erreichten, unter Guselkumab statistisch signifikant höher als unter der zVT Fumarsäureester.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1- 8: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse aus der POLARIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität

	Imputation	Guselkumab Median (Tage) [95%-KI]	Fumarsäure- ester Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] Guselkumab vs. Fumarsäureester	p-Wert
Zeit bis zum Erreichen der PASI 100-Response	OC	173,0 [170,00;]	n.e. [;]	10,50 [2,48; 44,56]	0,0014
Zeit bis zum Erreichen eines absoluten PASI- Scores ≤1	OC	117,0 [112,0; 140,0]	n.e. [;]	9,36 [4,22; 20,77]	<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der PASI 90-Response	OC	112,0 [84,0; 113,0]	n.e. [;]	7,47 [3,87; 14,41]	<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der PASI 75-Response	OC	61,0 [57,0; 82,0]	140,0 [112,0;]	4,51 [2,80; 7,25]	<0,0001
		Guselkumab n (%)	Fumarsäure- ester n (%)	RR [95%-KI] Guselkumab vs. Fumarsäureester	p-Wert
Anteil der Patienten mit einer PASI 100- Response zu Woche 24	MI	20,1 (33,5)	2,9 (4,9)	7,12 [1,81; 28,01]	0,0002
	OC	19 (33,9)	2 (5,6)	6,11 [1,51; 24,66]	0,0018
Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI- Score von ≤1 zu Woche 24	MI	42,7 (71,2)	9,2 (15,5)	4,66 [2,27; 9,56]	<0,0001
	OC	40 (71,4)	6 (16,7)	4,29 [2,03; 9,06]	<0,0001
Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 24	MI	52,6 (87,6)	13,1 (22,2)	4,00 [2,25; 7,10]	<0,0001
	OC	49 (87,5)	8 (22,2)	3,94 [2,12; 7,31]	<0,0001
Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 24	MI	57,9 (96,6)	27,3 (46,3)	2,09 [1,52; 2,88]	<0,0001
	OC	54 (96,4)	16 (44,4)	2,17 [1,50; 3,14]	<0,0001
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n: Anzahl Responder; n.e.: nicht erreicht; OC: Observed Cases; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko RR > 1 bzw. HR > 1 stehen für höhere Responderaten bzw. schnelleres Erreichen der ersten Response unter Guselkumab					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde anhand des Erreichens eines DLQI-Scores von 0 oder 1 zu Woche 24 erhoben. Wie zuvor beschrieben wurden aufgrund der unterschiedlichen Abbruchraten in den beiden Armen der Studie auch für den DLQI-Score Time-to-event-Analysen durchgeführt. Patienten erreichten im Verlauf der Studie POLARIS unter der Therapie mit Guselkumab einen DLQI-Score von 0 oder 1 statistisch signifikant früher im Vergleich zu Fumarsäureester. Dieser Vorteil von Guselkumab konnte ebenfalls bei den Responder-Analysen beobachtet werden. Statistisch signifikant mehr Patienten erreichten unter Guselkumab einen DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24 als unter Fumarsäureester.

Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (SF-36)

Die positiven Effekte von Guselkumab auf die Lebensqualität zeigten sich auch im statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Physical Component Summary (PCS) des SF-36 in der Analyse der mittleren Veränderung zur Baseline. Im SF-36 Mental Component Summary (MCS) konnte ein numerischer Vorteil von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester beobachtet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1- 9: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse aus der POLARIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesundheitsbezogene Lebensqualität

	Imputation	Guselkumab Median (Tage) [95%-KI]	Fumarsäureester Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] Guselkumab vs. Fumarsäureester	p-Wert
Zeit bis zum Erreichen eines DLQI-Scores von 0 oder 1	OC	133,0 [112,0; 168,0]	173,0 [169,0;]	3,29 [1,75; 6,16]	0,0002
		Guselkumab n (%)	Fumarsäure-ester n (%)	RR [95%-KI] Guselkumab vs. Fumarsäureester	p-Wert
Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24	MI	40,1 (66,9)	16,7 (28,2)	2,39 [1,42; 4,03]	<0,0001
	OC	37 (67,3)	10 (28,6)	2,36 [1,35; 4,10]	<0,0005
		Guselkumab LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	Fumarsäureester LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Diffe- renz zur Baseline [95%-KI] p-Wert Guselkumab vs. Fumarsäureester	SMD [95%-KI]
Mittlere Veränderung im SF-36 PCS zur Baseline zu Woche 24	LOCF	7,98 [6,42; 9,54]	2,34 [0,75; 3,93]	5,64 [3,41; 7,87] <0,0001	0,92 [0,60; 1,25]
	MI	8,08 [6,39; 9,77]	3,28 [1,22; 5,34]	4,80 [2,09; 7,52] 0,0007	0,65 [0,34; 0,96]
	OC	8,43 [6,81; 10,05]	3,13 [1,05; 5,20]	5,31 [2,67; 7,94] <0,0001	0,86 [0,49; 1,24]
Mittlere Veränderung im SF-36 MCS zur Baseline zu Woche 24	LOCF	6,81 [4,68; 8,93]	5,55 [3,38; 7,71]	1,26 [-1,81; 4,33] 0,4175	0,15 [-0,15; 0,46]
	MI	7,18 [5,00; 9,37]	7,33 [4,82; 9,85]	-0,15 [-3,50; 3,21] 0,9308	-0,02 [-0,32; 0,29]
	OC	7,14 [4,91; 9,36]	7,79 [4,96; 10,62]	-0,65 [-4,30; 2,99] 0,7228	-0,08 [-0,43; 0,28]

DLQI: Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least square; MI: Multiple Imputation; n: Anzahl Responder; OC: Observed Cases; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; RR: Relatives Risiko; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SF-36: Medical Outcomes Study 36 Item Short Form
RR > 1 bzw. HR > 1 stehen für höhere Responderraten bzw. schnelleres Erreichen der ersten Response unter Guselkumab
LS Mean Difference / SMD > 0 steht für eine stärkere Verbesserung der Lebensqualität unter Guselkumab

Nebenwirkungen

Sicherheit und Verträglichkeit

Die durchschnittliche Expositionsdauer im Fumarsäureester-Arm war aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit Therapieabbrüchen kürzer als im Guselkumab-Arm (Guselkumab: 162,6 Tage vs. Fumarsäureester: 132,2 Tage).

Für die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses (UE) zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch führten, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses zwischen Guselkumab und Fumarsäureester.

Zu Woche 24 war der Anteil der Patienten mit UE unter Guselkumab deutlich geringer als unter Fumarsäureester. Diese statistisch signifikante Überlegenheit von Guselkumab konnte auch bei Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, beobachtet werden (Guselkumab: 0 % der Patienten vs. Fumarsäureester: 27,6 % der Patienten). Bezüglich SUE ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Zusammenfassend zeigte Guselkumab ein statistisch überlegenes Sicherheitsprofil im Vergleich zu Fumarsäureester.

Tabelle 1- 10: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse aus der POLARIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheit

Endpunkt	Guselkumab Median (Tage) [95%-KI]	Fumarsäureester n (%) Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] Guselkumab vs. Fumarsäureester	p-Wert
Zeit bis zum UE insgesamt	28,0 [14,0; 56,0]	14,0 [9,0; 20,0]	0,39 [0,25; 0,59]	<0,0001
Zeit bis zum SUE insgesamt	n.e. [;]	n.e. [;]	1,23 [0,21; 7,35]	0,8229
Zeit bis zum UE, die zum Therapieabbruch führten	n.e. [;]	n.e. [;]	<0,001 [<0,001;]	0,9899
	Guselkumab n (%)	Fumarsäureester n (%)	RR [95%-KI] Guselkumab vs. Fumarsäureester	p-Wert
UE zu Woche 24	44 (73,3)	57 (98,3)	0,75 [0,64; 0,87]	0,0001
SUE zu Woche 24	3 (5,0)	2 (3,4)	1,45 [0,25; 8,36]	1,0000
UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 24	0	16 (27,6)	0,00 [0,00; 0,00]*	<0,0001
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis RR < 1 bzw. HR < 1 stehen für einen geringeren Anteil an von UE/SUE betroffenen Patienten bzw. längere UE/SUE-freie Zeit unter Guselkumab *Bei Verwendung einer 0,5-Korrektur beträgt das RR=0,03 [0,00; 0,48]				

Teilpopulation B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.

In der Teilpopulation B wird der medizinische Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zur zVT Adalimumab auf Basis von zwei Phase III-Studien VOYAGE 1 (Woche 24 und Woche 48) und VOYAGE 2 (Woche 24) (beide Evidenzstufe Ib) sowie der Meta-Analyse (Woche 24) (Evidenzstufe Ia) aus den beiden Studien bewertet. Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden für die Ergebnisse zu Woche 24 die Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 und für langfristige Ergebnisse zu Woche 48 die Studie VOYAGE 1 herangezogen.

Mortalität

In der Studie VOYAGE 1 verstarb ein Patient im Adalimumab-Arm zwischen Woche 24 und Woche 48. In der Studie VOYAGE 2 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Für die Teilpopulation B wurde die Morbidität anhand der PASI-Response (PASI 100, PASI 90 und PASI 75) sowie dem absoluten PASI-Score ≤ 1 , dem NAPS-Score, dem PSSD Symptom Score, dem PSSD Sign Score sowie deren Einzelkomponenten „Itch“, „Pain“ und „Scaling“ erhoben.

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Eine PASI 100-Response, welche gemäß den Leitlinien einer kompletten Abheilung der Psoriasis entspricht, wurde zu Woche 24 statistisch signifikant häufiger unter Guselkumab als unter Adalimumab sowohl in VOYAGE 1 (Guselkumab: 40,0% vs. Adalimumab: 26,9%) als auch in VOYAGE 2 (Guselkumab: 43,9% vs. Adalimumab: 24,1%) erreicht. Zu Woche 48 (VOYAGE 1) lag der Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response unter Guselkumab um circa 22,5 %-Punkte höher als unter Adalimumab. Hinsichtlich der Patienten mit einem absoluten PASI-Score von ≤ 1 , welcher als absolutes Maß ebenfalls auf eine komplette oder nahezu komplette Abheilung der Psoriasis hinweist, konnte unter Guselkumab ein statistisch signifikant höherer Anteil zu allen Zeitpunkten beobachtet werden.

Bei PASI 90-Response und PASI 75-Response lag der Anteil der Responder unter Guselkumab ebenfalls statistisch signifikant höher im Vergleich zu Adalimumab in Woche 24 bzw. 48. Die langfristige Wirkung zeigt sich insbesondere in den PASI-Response-Auswertungen der Patienten, die sowohl zu Woche 24 als auch Woche 48 angesprochen haben. Mit einem Anteil von 69,3 % erreichten deutlich mehr Patienten unter Guselkumab als unter Adalimumab (44,9 %)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eine langfristige Wirksamkeit, gemessen an einer anhaltenden PASI 90-Response. Die Ergebnisse der Meta-Analyse bestätigen die Ergebnisse der Einzelstudien.

Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI)

Bezüglich der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) bzw. 48 (VOYAGE 1), was einer Befreiung von den Symptomen der Nagel-Psoriasis entspricht, wies Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Auch hinsichtlich der Analyse der prozentualen Verbesserung des NAPSI-Scores ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Guselkumab vs. Adalimumab. Die Ergebnisse der Meta-Analyse bestätigen die Ergebnisse der Einzelstudien.

Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD)

Zu Woche 24 erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter Guselkumab einen PSSD-Symptom-Score von 0 und einen PSSD-Sign-Scores von 0 als unter Adalimumab. Auch zu Woche 48 konnte dieser statistisch signifikante Vorteil von Guselkumab gegenüber Adalimumab in der Studie VOYAGE 1 beobachtet werden.

Bei Betrachtung der einzelnen Komponenten zeigte sich ebenfalls in den beiden Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ein statistisch signifikant größerer Anteil für Guselkumab an Patienten zu Woche 24 mit einem PSSD-Symptom-Score von 0 in den Symptom-Komponenten „Itch“ und „Pain“ sowie in der Sign-Komponente „Scaling“. Auch zu Woche 48 konnte dieser Vorteil von Guselkumab gegenüber Adalimumab in der Studie VOYAGE 1 konsistent beobachtet werden.

Die Ergebnisse der mittleren Veränderung des gesamten PSSD Symptom/Sign-Scores und der mittleren Veränderung des PSSD-Symptom/Sign-Scores in den Komponenten „Itch“, „Pain“ und „Scaling“ zur Baseline waren konsistent zu den Ergebnissen der Responder-Analysen. Dabei ergaben sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Guselkumab gegenüber Adalimumab.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse bestätigen die Ergebnisse der Einzelstudien.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1- 11: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse aus der Meta-Analyse zu Woche 24 und VOYAGE 1 zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität

Endpunkte	Zeitpunkt und Analyse	Guselkumab n (%)	Adalimumab n (%)	RR [95%-KI] Guselkumab vs. Adalimumab	p-Wert]
Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response zu Woche 24/48	Woche 24 Meta-Analyse VOYAGE 1 und VOYAGE 2	178 (42,5)	77 (25,8)	1,60 [1,27; 2,02]	<0,0100
	Woche 48 VOYAGE 1	67 (44,7)	37 (22,2)	2,08 [1,49; 2,89]	<0,0001
Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score von ≤1 zu Woche 24/48	Woche 24 Meta-Analyse VOYAGE 1 und VOYAGE 2	266 (63,5)	115 (38,5)	1,64 [1,39; 1,92]	<0,0100
	Woche 48 VOYAGE 1	99 (66,0)	56 (33,5)	1,98 [1,56; 2,53]	<0,0001
Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 24/48	Woche 24 Meta-Analyse VOYAGE 1 und VOYAGE 2	322 (76,8)	165 (55,2)	1,36 [1,22; 1,53]	<0,0100
	Woche 48 VOYAGE 1	113 (75,3)	87 (52,1)	1,41 [1,19; 1,68]	<0,0001
Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 24/48	Woche 24 Meta-Analyse VOYAGE 1 und VOYAGE 2	384 (91,6)	213 (71,2)	1,26 [1,17; 1,36]	<0,0100
	Woche 48 VOYAGE 1	133 (88,7)	110 (65,9)	1,32 [1,17; 1,49]	<0,0001
Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI 90-Response	Woche 24 und 48 VOYAGE 1	104 (69,3)	75 (44,9)	1,50 [1,24; 1,83]	<0,0001
Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI 75-Response	Woche 24 und 48 VOYAGE 1	131 (87,3)	104 (62,3)	1,37 [1,20; 1,55]	<0,0001
Anteil der Patienten mit einem NPSI-Score von 0 zu Woche 24/48	Woche 24 Meta-Analyse VOYAGE 1 und VOYAGE 2	80 (19,1)	54 (18,1)	0,98 [0,70; 1, 35]	0,8800
	Woche 48 VOYAGE 1	38 (25,3)	53 (31,7)	0,73 [0,52; 1,02]	0,0639
PSSD-Symptom-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 24/48	Woche 24 Meta-Analyse VOYAGE 1 und VOYAGE 2	118 (28,2)	43 (14,4)	1,92 [1,40; 2,64]	<0,0100
	Woche 48 VOYAGE 1	44 (29,3)	25 (15,0)	1,99 [1,28; 3,11]	0,0021

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Zeitpunkt und Analyse	Guselkumab n (%)	Adalimumab n (%)	RR [95%-KI] Guselkumab vs. Adalimumab	p-Wert]
PSSD-Sign-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von 0 zu Woche 24/48	Woche 24 Meta-Analyse VOYAGE 1 und VOYAGE	98 (23,4)	29 (9,7)	2,23 [1,53; 3,25]	<0,0100
	Woche 48 VOYAGE 1	38 (25,3)	19 (11,4)	2,31 [1,37; 3,89]	0,0008
PSSD Itch Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Itch Component von 0 zu Woche 24/48	Woche 24 Meta-Analyse VOYAGE 1 und VOYAGE 2	137 (32,7)	52 (17,4)	1,84 [1,38; 2,46]	<0,0100
	Woche 48 VOYAGE 1	51 (34,0)	36 (21,6)	1,57 [1,08; 2,26]	0,0166
PSSD Pain Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Pain Component von 0 zu Woche 24/48	Woche 24 Meta-Analyse VOYAGE 1 und VOYAGE	201 (48,0)	91 (30,4)	1,53 [1,25; 1,87]	<0,0100
	Woche 48 VOYAGE 1	70 (46,7)	50 (29,9)	1,63 [1,21; 2,19]	0,0008
PSSD Scaling Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score im Scaling Component von 0 zu Woche 24/48	Woche 24 Meta-Analyse VOYAGE 1 und VOYAGE	60 (14,3)	58 (19,4)	1,97 [1,50; 2,58]	<0,0100
	Woche 48 VOYAGE 1	60 (40,0)	37 (22,2)	1,89 [1,32; 2,69]	0,0003

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Responder; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; RR: Relatives Risiko
RR > 1 stehen für höhere Responderraten bzw. schnelleres Erreichen der ersten Response unter Guselkumab

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand eines DLQI-Score von 0 oder 1 sowie (in der Studie VOYAGE 2) anhand des SF-36 PCS und MCS untersucht.

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

In den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 erreichten zu Woche 24 unter Guselkumab statistisch signifikant mehr Patienten einen DLQI-Score von 0 oder 1, also eine unbeeinträchtigte Lebensqualität. Diese Überlegenheit von Guselkumab konnte ebenfalls zu Woche 48 in der Studie VOYAGE 1 (Guselkumab 55,3% vs. Adalimumab 36,5%) beobachtet werden. Bei der Analyse der mittleren Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline wies Guselkumab konsistente, statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zu Woche 24 und 48 auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse der Meta-Analyse bestätigen die Ergebnisse der Einzelstudien.

Medical Outcomes Study 36Item Short Form (SF-36)

Bei der Analyse der mittleren Veränderung im PCS und MCS ergaben sich zu Woche 24 in VOYAGE 2 statistisch signifikante Vorteile für Guselkumab.

Tabelle 1- 12: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse aus der Meta-Analyse zu Woche 24 und VOYAGE 1 zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lebensqualität

Endpunkte	Zeitpunkt und Analyse	Guselkumab n (%)	Adalimumab n (%)	RR [95%-KI] Guselkumab vs. Adalimumab	p-Wert
Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24/48	Woche 24 Meta-Analyse VOYAGE 1 und VOYAGE 2	221 (52,7)	101 (33,8)	1,60 [1,33; 1,92]	<0,0100
	Woche 48 VOYAGE 1	83 (55,3)	61 (36,5)	1,57 [1,23; 2,02]	0,0003
		Guselkumab LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	Adalimumab LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz zur Baseline [95%-KI] p-Wert Guselkumab vs. Adalimumab	SMD [95%-KI]
Mittlere Veränderung im SF-36 PCS zur Baseline zu Woche 24	Woche 24 VOYAGE 2	7,2 [6,3; 8,0]	4,9 [3,8; 6,1]	2,2 [0,8; 3,6] 0,002	0,33 [0,1; 0,6]
Mittlere Veränderung im SF-36 MCS zur Baseline zu Woche 24	Woche 24 VOYAGE 2	8,1 [7,0; 9,1]	5,5 [4,0; 6,9]	2,6 [0,9; 4,3] 0,003	0,31 [0,1; 0,5]

DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; RR: Relatives Risiko; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SF-36: Medical Outcomes Study 36 Item Short Form
 RR > 1 stehen für höhere Responderraten bzw. schnelleres Erreichen der ersten Response unter Guselkumab
 LS Mean Difference / SMD > 0 steht für eine stärkere Verbesserung der Lebensqualität unter Guselkumab

Nebenwirkungen**Sicherheit und Verträglichkeit**

Für die Analysen der Sicherheit und Verträglichkeit lagen aus den beiden Einzelstudien jeweils Daten zu Woche 28 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) und zu Woche 48 (VOYAGE 1) vor. Die Time-to-event-Analysen der Sicherheit und Verträglichkeit zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Guselkumab und Adalimumab.

Zu Woche 28 waren die Anteile der Patienten mit UE unter Guselkumab geringer als unter Adalimumab. Zu Woche 48 ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Bei Vermeidung der SUE konnten numerische Vorteile zugunsten von Guselkumab zu Woche 28 und 48 beobachtet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Konsistente numerische Vorteile von Guselkumab konnten auch für schwere UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, zu Woche 28 und 48 in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 beobachtet werden. Die Ergebnisse der Meta-Analyse bestätigen den Therapieeffekt von Guselkumab hinsichtlich Vermeidung von Nebenwirkungen.

Tabelle 1- 13: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse aus der Meta-Analyse zu Woche 24 und VOYAGE 1 zu Woche 48 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheit

Endpunkt	Zeitpunkt und Analyse	Guselkumab n (%)	Adalimumab n (%)	RR [95%-KI] Guselkumab vs. Adalimumab	p-Wert
UE zu Woche 28/48	Woche 28 Meta-Analyse VOYAGE 1 und VOYAGE 2	252 (60,1)	190 (63,8)	0,96 [0,86; 1,08]	0,5400
	Woche 48 VOYAGE 1	114 (76,0)	122 (73,5)	1,03 [0,91; 1,18]	0,6977
Schweren UE zu Woche 28/48	Woche 28 Meta-Analyse VOYAGE 1 und VOYAGE 2	7 (1,7)	13 (4,4)	0,43 [0,17; 1,06]	0,0700
	Woche 48 VOYAGE 1	7 (4,7)	12 (7,2)	0,65 [0,26; 1,60]	0,3567
SUE zu Woche 28/48	Woche 28 Meta-Analyse VOYAGE 1 und VOYAGE 2	12 (2,9)	13 (4,4)	0,63 [0,28; 1,40]	0,2600
	Woche 48 VOYAGE 1	6 (4,0)	11 (6,6)	0,60 [0,23; 1,59]	0,3299
UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28/48	Woche 28 Meta-Analyse VOYAGE 1 und VOYAGE 2	6 (1,4)	11 (3,7)	0,43 [0,15; 1,22]	0,1100
	Woche 48 VOYAGE 1	3 (2,0)	7 (4,2)	0,47 [0,13; 1,80]	0,3423
UE von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28/48	Woche 28 Meta-Analyse VOYAGE 1 und VOYAGE 2	142 (33,9)	103 (34,6)	0,99 [0,80; 1,23]	0,9400
	Woche 48 VOYAGE 1	78 (52,0)	79 (47,6)	1,09 [0,88; 1,36]	0,4992
UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28/48	Woche 28 Meta-Analyse VOYAGE 1 und VOYAGE 2	18 (4,3)	25 (8,4)	0,50 [0,27; 0,93]	0,0300
	Woche 48 VOYAGE 1	6 (4,0)	15 (9,0)	0,44 [0,18; 1,11]	0,1116

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis
RR < 1 stehen für einen geringeren Anteil an von UE/SUE betroffenen Patienten bzw. längere UE/SUE-freie Zeit unter Guselkumab

Geben Sie in Tabelle 1- 14 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1- 14: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation A	Ja Hinweis / beträchtlich
	Teilpopulation B	Ja Beleg / erheblich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Teilpopulation A: für eine systemische Therapie Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind

Der Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester wird auf Basis der direkt vergleichenden Studie POLARIS bewertet. Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Time-to-event-Analysen für die patientenrelevanten Endpunkte herangezogen. Diese Operationalisierung stellt eine adäquate Analyse bei den unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsrmen aufgrund des unterschiedlich hohen Anteils an Therapie- bzw. Studienabbruchern dar. Sie erlaubt eine Aussage darüber, wie schnell die Wirkstoffe eine Wirkung zeigen. Zudem werden die Responder-Analysen mittels der Imputationsmethode MI und der OC ohne Imputation dargestellt, um die Ansprechraten zu Woche 24 zu zeigen.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Teilpopulation A ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Guselkumab gegenüber der zVT Fumarsäureester.

Mortalität

In der Studie POLARIS traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Guselkumab war der zVT Fumarsäureester in der Studie POLARIS hinsichtlich der PASI-Response (PASI 100, PASI 90 und PASI 75) und des absoluten PASI-Scores ≤ 1 signifikant

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

überlegen. Insbesondere sprachen die Patienten im Verlauf der Studie nicht nur signifikant früher auf die Therapie mit Guselkumab an, sondern erreichten die PASI 100-Response (PASI 100 Response mit OC: Guselkumab 33,9 %, Fumarsäureester 5,6 %) sowie den absoluten PASI-Score ≤ 1 auch signifikant häufiger. Das Erreichen einer PASI 100-Response d.h. einer kompletten Abheilung der schwerwiegenden Symptome, wird als ein deutlicher Effekt zugunsten von Guselkumab bewertet.

Diese konsistenten und robusten Ergebnisse zeigen insgesamt einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester im Hinblick auf die Morbidität.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auch hinsichtlich des DLQI zeigte Guselkumab statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Fumarsäureester. Die Patienten sprachen im Verlauf der Studie POLARIS nicht nur früher auf die Therapie mit Guselkumab an, sondern erreichten einen DLQI-Score von 0 oder 1 signifikant häufiger (DLQI-Score 0 oder 1 mit OC: Guselkumab 67,3%, Fumarsäureester 28,6%). Das Erreichen eines DLQI-Scores von 0 oder 1 entspricht einer kompletten Freiheit von der Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die krankheitsspezifische Symptomatik.

Diese konsistenten Ergebnisse zeigen insgesamt einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Sicherheit und Verträglichkeit

Guselkumab verfügt verglichen mit Fumarsäureester über ein überlegenes Sicherheitsprofil. Hervorzuheben ist dabei, dass kein Patient die Therapie mit Guselkumab aufgrund von UE abgebrochen hat, während die Abbruchrate mit Fumarsäureester bei 27,6% lag, was eine statistisch signifikante Überlegenheit von Guselkumab belegt. Auch bezüglich des Anteils der Patienten mit UE und der Zeit bis zum Erreichen von UE zeigte Guselkumab eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Fumarsäureester.

Unter Guselkumab und unter Fumarsäureester unterschieden sich die Inzidenzen der SUE und der UE nach preferred terms (PT) nicht signifikant in ihrer Häufigkeit und in der Zeit bis zum Auftreten eines solchen Ereignisses.

Insgesamt zeigt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester aufgrund einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen.

Zusammenfassung

In der Gesamtschau zeigt Guselkumab verglichen mit Fumarsäureester eine nachhaltige, bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung. Guselkumab zeigt sich im Vergleich zu Fumarsäureester deutlich überlegen bezüglich der Abschwächung schwerwiegender Symptome und führt zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Zudem zeigt Guselkumab eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere solcher, die zum Therapieabbruch führen.

Die konsistenten und robusten Ergebnisse in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und der Sicherheit zeigen insgesamt einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Teilpopulation B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA oder orale PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt

Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zu Woche 24 und langfristige Ergebnisse aus der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 herangezogen.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Teilpopulation B ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Guselkumab gegenüber der zVT Adalimumab.

Mortalität

In der Studie VOYAGE 1 verstarb ein Patient im Adalimumab-Arm zwischen Woche 24 und Woche 48. In der Studie VOYAGE 2 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Guselkumab war der zVT Adalimumab hinsichtlich der PASI-Response (PASI 100, PASI 90 und PASI 75) und des absoluten PASI-Scores ≤ 1 zu allen analysierten Zeitpunkten signifikant überlegen.

Insbesondere die Responder-Analysen des PASI 100, die eine kompletten Abheilung der Psoriasis entspricht, zu Woche 48 konnte die Überlegenheit von Guselkumab hinsichtlich der langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen aufzeigen (PASI 100 zu Woche 48: Guselkumab 45%, Adalimumab 23%). Die langfristige Wirksamkeit von Guselkumab wird auch durch die signifikant höheren Ansprechraten in der anhaltenden PASI-90-Response, das heißt im Anteil an Patienten, die sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 48 angesprochen haben, deutlich (Guselkumab 70%, Adalimumab 45%).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse der Meta-Analyse hinsichtlich der Responder-Analysen zu Woche 24, anhand der Schwellenwerte PASI 100 und absoluter PASI-Score ≤ 1 , konnten die Ergebnissicherheit auf einen Beleg erhöhen.

Hinsichtlich des PSSD war Guselkumab der zVT Adalimumab signifikant überlegen. Insbesondere zeigen die Ergebnisse der Meta-Analyse im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom- und PSSD-Sign-Score sowie im Hinblick auf deren wichtigste einzelne Komponenten „Itch“, „Pain“ und „Scaling“ von 0 die Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Adalimumab. Die Ergebnisse im PSSD zu Woche 48 belegen die langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen wie Juckreiz, Schmerz oder Schuppung.

Diese Ergebnisse zeigen insgesamt einen **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab hinsichtlich der Morbidität.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ein Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich daraus, dass die Patienten nicht nur früher auf die Therapie mit Guselkumab ansprachen, sondern einen DLQI-Score von 0 oder 1 auch signifikant häufiger erreichten (DLQI-Score 0 oder 1 zu Woche 48: Guselkumab 56%, Adalimumab 37%). Das Erreichen eines DLQI-Scores von 0 oder 1 zu Woche 48 entspricht einer langfristigen und kompletten Freiheit von der Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die krankheitsspezifische Symptomatik. Die konsistenten und robusten Ergebnisse der Meta-Analyse des DLQI 0 oder 1 bestätigen die statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Guselkumab.

Diese Ergebnisse zeigen insgesamt einen **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Sicherheit und Verträglichkeit

In Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit konnte kein signifikanter Zusatznutzen beobachtet werden. Hervorzuheben ist der langfristige numerische Vorteil von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab bezüglich der SUE in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48.

Insgesamt zeigt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen** von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab hinsichtlich der Nebenwirkungen.

Zusammenfassung

In der Gesamtschau zeigt Guselkumab verglichen mit Adalimumab eine nachhaltige, bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung. Insbesondere führte die Therapie zu einer erheblichen Überlegenheit bezüglich der kompletten Abheilung der Psoriasis und der langfristigen Freiheit von schwerwiegenden krankheitsspezifischen Symptomen. Damit geht eine komplette Freiheit von Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die konsistenten und robusten Ergebnisse in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen insgesamt einen **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung in Frage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation des vorliegenden Dokuments bezieht sich auf erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Darin inbegriffen sind zum einen erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (Teilpopulation A), als auch erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien (Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Psoriasis ist eine chronische schwerwiegende Erkrankung. Auch in Deutschland sind nur etwa 25 % der Patienten mit ihrem Therapieerfolg hoch zufrieden. Für den Großteil der Patienten gibt es dementsprechend noch Bedarf für Verbesserungen ihrer Therapie.

Als Therapieoptionen sind für Patienten insbesondere solche Therapien wichtig, die in der Lage sind, einen hohen Grad der Verbesserung des Erscheinungsbildes und der Lebensqualität bei langanhaltender stabiler Wirksamkeit und Sicherheit zu erreichen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die derzeit für die Psoriasis zugelassenen Therapien bergen verschiedene Limitationen wie z.B. Wirkverluste im Laufe der Erkrankung, Nebenwirkungen und Kontraindikationen. Diese können zu vergeblichen Therapieversuchen und erheblicher Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten führen.

Mit Guselkumab steht ein sehr wirksames und sicheres Biologikum zur Verfügung, dessen Überlegenheit in der Wirksamkeit, Verbesserung der Lebensqualität und der Sicherheit in direkt vergleichenden Studien gegenüber Fumarsäureester bzw. Adalimumab gezeigt wurde.

In den vergleichenden Studien zeigt sich unabhängig von Geschlecht, Alter, Körpergewicht oder Vortherapien die sehr gute Wirksamkeit in einer Freiheit von schwerwiegenden Hautsymptomen. Diese langfristige Abheilung, gemessen am PASI 100, konnte zu Woche 48 bei 44,7 % der Patienten der Teilpopulation B nachgewiesen werden. Die langfristige Wirkung zeigt sich insbesondere in der 90 %igen Verbesserung des PASI-Scores bei Patienten, die sowohl zu Woche 24 als auch Woche 48 angesprochen haben. Mit einem Anteil von 69,3 % erreichten deutlich mehr Patienten unter Guselkumab als unter Adalimumab (44,9 %) eine langfristige Wirksamkeit, gemessen an einer anhaltenden PASI 90-Response. Neben der Abheilung der psoriatischen Plaques ist der Patient auch von den anderen als sehr belastend empfundenen Hautsymptomen wie Juckreiz, Schmerz und Schuppung langfristig befreit. Die Effektschätzer (Relatives Risiko) der PSSD Komponenten Juckreiz, Schmerz und Schuppung von jeweils 0 (keine Symptome) lagen zu Woche 48 zwischen 1,57 und 1,89. Unter der Therapie mit Guselkumab heilen nicht nur die psoriatischen Plaques nachhaltig ab, auch die langfristige Freiheit von Psoriasis-bedingten Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des DLQI von 0 oder 1 wird bei 55,3 % der Patienten unter Guselkumab zu Woche 48 im Vergleich zu nur 36,5 % unter Adalimumab erreicht.

Aus den bisherigen Erfahrungen zu Guselkumab (mit insgesamt 1.583 Patienten aus Studien der Phase 2 und 3 sowie weiteren 60 Patienten aus der Studie POLARIS) ergibt sich ein sehr gutes Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil. Eine der wesentlichen Limitationen bei konventionellen systemischen Therapien zeigt sich vor allen in der Sicherheit. Es kam unter der Therapie mit Guselkumab in der Studie POLARIS (Teilpopulation A) zu einer bedeutsamen Vermeidung von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten. In der genannten Studie hat kein Patient unter Guselkumab aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie abgebrochen, im Vergleich zu 27,6 % der Patienten unter Fumarsäureester. Zudem wurde die überlegene Wirksamkeit von Guselkumab in der Abheilung psoriatischer Plaques und Freiheit von Psoriasis-bedingten Einschränkungen der Lebensqualität auch in der Teilpopulation A im Vergleich zu Fumarsäureester nachgewiesen.

Die Wirksamkeit und das gute Sicherheitsprofil von Guselkumab beruhen auf seinem Wirkprinzip als derzeit einziger zugelassener, reiner IL-23-Inhibitor. Guselkumab inhibiert einen frühen Schlüsselmechanismus der Entzündungskaskade, bei dem das entzündungsfördernde Zytokin IL-23, das spezifisch an der Pathogenese der Psoriasis beteiligt ist, neutralisiert wird. Somit wird das Überleben und die Vermehrung von pathologischen TH17-Immunzellen inhibiert, die für das Entstehen der Psoriasis entscheidend sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die bisherigen Erkenntnisse sprechen dafür, dass Guselkumab eine langanhaltende Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit besitzt, die sich aus dem Wirkmechanismus auf zellulärer Ebene und der Wirkung an einem frühen Schlüsselmechanismus der Entzündungskaskade ergeben. Nach derzeitigen Wissen reguliert Guselkumab das überaktive Immunsystem und fördert somit eine Rebalancierung des Immungleichgewichts.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1- 15 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1- 15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation A	60.794 – 127.016
	Teilpopulation B	97.127 - 202.925

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1- 16 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1- 16: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation A:	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	Hinweis / beträchtlich	60.794 – 127.016
	Teilpopulation B	Erwachsene 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	Beleg / erheblich	97.127 - 202.925
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1- 17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1- 17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Teilpopulation A und Teilpopulation B	26.907,47 € (Arzneimittelkosten 26.901,29 € und 6,18 € zusätzliche GKV-Kosten)	4.249.254.569,87 € - 8.877.877.559,27 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1- 18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1- 17.

Tabelle 1- 18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
4.249.254.569,87 € - 8.877.877.559,27 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1- 19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1- 19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation A und Teilpopulation B	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. • Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt 	26.907,47	4.249.254.569,87 - 8.877.877.559,27
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1- 20 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1- 19.

Tabelle 1- 20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
4.249.254.569,87 - 8.877.877.559,27

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1- 21 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1- 21: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Teilpopulation A	Fumarsäureester (Fumaderm [®])	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	1.414,40-6.396,65	85.987.033,60 - 812.476.896,40
		Ciclosporin (Deximune [®])		3.607,62	219.321.650,28 - 458.225.461,92
		Methotrexat (MTX Hexal [®])		778,13	47.305.635,22 - 98.834.960,08
		NB UV-B		161,49 – 427,83	9.817.623,06 - 54.341.255,28
		Secukinumab (Cosentyx [®])		21.367,96	1.299.043.760,24 - 2.714.072.807,36
	Teilpopulation B	Adalimumab (Humira [®])	Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	22.125,40	2.148.973.725,80 - 4.489.796.795,00
		Infliximab (Remicade [®])		20.709,98	2.011.498.227,46 - 4.202.572.691,50
		Infliximab (Inflextra [®])		16.092,78	1.563.043.443,06 - 3.265.627.381,50
		Ustekinumab (Stelara [®])		20.867,73	2.026.820.011,71 - 4.234.584.110,25
		Secukinumab (Cosentyx [®])		21.367,96	2.075.405.850,92 - 4.336.093.283,00
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Tremfya® soll gemäß Fach- und Gebrauchsinformation angewendet werden, d.h. in der zugelassenen Dosierung sowie unter Berücksichtigung aller in der Fachinformation dargestellten Gegenanzeigen sowie besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen.

Tremfya® ist zur Anwendung unter der Leitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung der Plaque-Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen.

Vor Beginn der Behandlung mit Tremfya® sind die entsprechend aufgeführten Gegenanzeigen zu beachten:

- Schwerwiegende Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.
Im Falle einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion sollte die Anwendung von Tremfya® unverzüglich abgebrochen werden.
- Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose).
Vor Beginn einer Behandlung mit Tremfya® sollten die Patienten auf Tuberkulose-Infektionen untersucht werden. Mit Tremfya® behandelte Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver Tuberkulose in der Vorgeschichte sollte entweder ein angemessener Behandlungslauf bestätigt werden können, wenn dieses nicht der Fall ist, eine Anti-Tuberkulose-Behandlung in Erwägung gezogen werden.
Eine Behandlung mit Tremfya® sollte bei Patienten mit klinisch relevanten aktiven Infektionen erst nach dem Abklingen oder einer angemessenen Behandlung der Infektion eingeleitet werden. Wenn ein Patient eine klinisch relevante oder schwerwiegende Infektion entwickelt oder nicht auf die Standardtherapie reagiert, sollte er engmaschig überwacht und Tremfya® bis zum Abklingen der Infektion abgesetzt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:

- Gleichzeitige Immunsuppressiva- oder Phototherapie.
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tremfya® in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie wurden nicht untersucht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Art der Anwendung:**

- Subkutane Anwendung. Wenn möglich, sollten Hautbereiche, die von Psoriasis betroffen sind, als Injektionsstelle vermieden werden.
- Nach der Entnahme von Tremfya® aus dem Kühlschranks ist die Fertigspritze im Umkarton zu belassen und bis zur Injektion 30 Minuten zu warten, damit die Fertigspritze Raumtemperatur erreicht. Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden.
- Vor Gebrauch der Fertigspritze empfiehlt es sich, diese visuell zu prüfen. Die Lösung sollte klar und farblos bis hellgelb sein und kann wenige kleine weiße oder durchsichtige Partikel enthalten.
- Nach angemessener Schulung in subkutaner Injektionstechnik können Patienten Tremfya® selbst injizieren, wenn der Arzt dies für angebracht hält. Jedoch soll der Arzt eine entsprechende medizinische Nachbeobachtung der Patienten sicherstellen. Die Patienten sind angewiesen, die vollständige Menge an Tremfya® gemäß der Beilage „Hinweise zur Anwendung“, die der Verpackung beiliegt, zu injizieren.