

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Guselkumab (Tremfya®)

Janssen-Cilag

Modul 4A

Zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	18
Abkürzungsverzeichnis	22
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	25
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	26
4.2 Methodik	54
4.2.1 Fragestellung	54
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	56
4.2.3 Informationsbeschaffung	62
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	62
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	62
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	63
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	64
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	65
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	67
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	67
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	68
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	88
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	92
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	93
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	97
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	100
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	100
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	103
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	107
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	111
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	139
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	141
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT	142
4.3.1.3.1.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT.....	142
4.3.1.3.1.2 Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI) – RCT	186
4.3.1.3.1.3 Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD) – RCT	209
4.3.1.3.1.4 Dermatology Life Quality Index (DLQI) – RCT	258
4.3.1.3.1.5 Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (SF-36) – RCT	284

4.3.1.3.1.6	Sicherheit und Verträglichkeit – RCT	297
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	334
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalyse für den Endpunkt Psoriasis Area and Severity Index (PASI)	335
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalyse für den Endpunkt Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI).....	367
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalyse für den Endpunkt Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD).....	373
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalyse für den Endpunkt Dermatology Life Quality Index (DLQI)	429
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalyse für den Endpunkt Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (SF-36).....	442
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalyse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit	453
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	471
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	478
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	478
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	478
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	478
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	479
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	479
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	481
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	482
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	482
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	482
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	483
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	483
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	484
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	484
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	485
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	485
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	485
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	485
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	486
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	486
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	487
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	487
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	489
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	500
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	501
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	501

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	501
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	501
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	501
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	503
4.7	Referenzliste.....	504
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		511
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		515
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		517
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		519
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		523
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		580

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen POLARIS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (demografische Charakteristika).....	120
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen POLARIS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (krankheitsspezifische Charakteristika).....	121
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen POLARIS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (medizinische Vorgeschichte)	122
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen VOYAGE 1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (demografische Charakteristika).....	123
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen VOYAGE 1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (krankheitsspezifische Charakteristika).....	125
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen VOYAGE 1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (medizinische Vorgeschichte)	126
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen VOYAGE 2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (demografische Charakterisierung)	128
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen VOYAGE 2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (krankheitsspezifische Charakterisierungen).....	130
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen VOYAGE 2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (medizinische Vorgeschichte)	131
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-18: Operationalisierung von PASI	143
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147

Tabelle 4-20: Hauptanalyse: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen mit den beobachteten Werten (OC) für die Zeit bis zum Erreichen einer PASI-Response und eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-21: Hauptanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Response zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-22: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Response und einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode MI und mit den OC ohne Imputation aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-23: Hauptanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Response und einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-24: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Response und einem absoluten PASI-Score ≤ 1 mit der Imputationsmethode LOCF zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-25: Hauptanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI-Response zu Woche 24 und 48 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-26: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI-Response mit der Imputationsmethode LOCF zu Woche 24 und 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-27: Hauptanalyse: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für die Zeit bis zum Erreichen einer PASI-Response und einem PASI-Score ≤ 1 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-28: Deskriptive Analyse: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Response und den Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-29: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Response und einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Response und einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4-31: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für die Zeit bis zum Erreichen der PASI-Response und eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179

Tabelle 4-32: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die Zeit bis zum Erreichen der PASI-Response und eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-33: Operationalisierung von NAPSI	186
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NAPSI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-35: Hauptanalyse: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Tabelle 4-36: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode LOCF aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-37: Hauptanalyse: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für die Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI-Scores von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-38: Hauptanalyse: Ergebnisse für die prozentuale Verbesserung des NAPSI-Scores zur Baseline zu Woche 24/48 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-39: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der prozentualen Verbesserung des NAPSI-Scores zur Baseline zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode LOCF aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-40: Deskriptive Analyse: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-41: Deskriptive Analyse: Ergebnisse für die prozentuale Verbesserung des NAPSI-Scores zur Baseline zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-42: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24 mit Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24 mit Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-44: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für die Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI-Scores von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201
Tabelle 4-45: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI-Scores von 0 mit der Imputationsmethode	

Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	202
Tabelle 4-46: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für die prozentuale Verbesserung des NAPSI-Scores zur Baseline zu Woche 24 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-47: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die prozentuale Verbesserung des NAPSI-Scores zur Baseline zu Woche 24 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	206
Tabelle 4-48: Operationalisierung von PSSD	209
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSSD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Tabelle 4-50: Rücklaufquoten des PRO-Fragebogens PSSD zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Tabelle 4-51: Hauptanalyse: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215
Tabelle 4-52: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode LOCF aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	216
Tabelle 4-53: Hauptanalyse: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom/Sign-Score im Itch/Pain/Scaling Component von 0 zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	217
Tabelle 4-54: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom/Sign-Score im Itch/Pain/Scaling Component von 0 zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode LOCF aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	219
Tabelle 4-55: Hauptanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung des gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score zu Woche 24/48 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	221
Tabelle 4-56: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung des gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode LOCF aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-57: Hauptanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung des PSSD-Symptom/Sign-Scores im Itch/Pain/Scaling Component zu Woche 24/48 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	225
Tabelle 4-58: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung des PSSD-Symptom/Sign-Scores im Itch/Pain/Scaling Component zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode LOCF aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227

Tabelle 4-59: Deskriptive Analyse: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score und einem PSSD-Symptom/Sign-Score im Itch/Pain/Scaling Component von 0 zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
Tabelle 4-60: Deskriptive Analyse: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Symptom/Sign-Scores zu Woche 48 sowie die mittlere Veränderung des PSSD-Symptom/Sign Scores im Itch/Pain/Scaling Component zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231
Tabelle 4-61: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	232
Tabelle 4-62: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	233
Tabelle 4-63: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom/Sign-Score im Itch/Pain/Scaling Component von 0 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	237
Tabelle 4-64: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom/Sign-Score im Itch/Pain/Scaling Component von 0 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	238
Tabelle 4-65: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für die mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Symptom/Sign-Scores zu Woche 24 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	243
Tabelle 4-66: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Symptom/Sign-Scores zu Woche 24 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	245
Tabelle 4-67: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für die mittlere Veränderung des PSSD-Symptom/Sign-Scores im Itch/Pain/Scaling Component zu Woche 24 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	249
Tabelle 4-68: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die mittlere Veränderung des PSSD-Symptom/Sign-Scores im Itch/Pain/Scaling Component zu Woche 24 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	252
Tabelle 4-69: Operationalisierung von DLQI	258
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	261
Tabelle 4-71: Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens DLQI zu Baseline und zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	263

Tabelle 4-72: Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens DLQI zu Baseline und zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	264
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für die Zeit bis zum Erreichen eines DLQI-Scores von 0 oder 1 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	265
Tabelle 4-74: Hauptanalyse: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	267
Tabelle 4-75: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode MI und mit den OC ohne Imputation aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	268
Tabelle 4-76: Hauptanalyse: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	269
Tabelle 4-77: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode LOCF aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	270
Tabelle 4-78: Hauptanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline zu Woche 24/48 mit MMRM (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	271
Tabelle 4-79: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode LOCF (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	272
Tabelle 4-80: Deskriptive Analyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	274
Tabelle 4-81: Deskriptive Analyse: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	274
Tabelle 4-82: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	276
Tabelle 4-83: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	277

Tabelle 4-84: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für die mittlere Veränderung des DLQI-Scores zu Woche 24 aus RCT mit MMRM (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	279
Tabelle 4-85: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für Ergebnisse der mittleren Veränderung des DLQI-Scores zu Woche 24 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	280
Tabelle 4-86: Operationalisierung von SF-36	284
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	286
Tabelle 4-88: Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens SF-36 zu Baseline und zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	288
Tabelle 4-89: Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens SF-36 zu Baseline und zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	288
Tabelle 4-90: Hauptanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung im SF-36 PCS / MCS zur Baseline zu Woche 24 mit der Imputationsmethode LOCF aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	290
Tabelle 4-91: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung im SF-36 PCS / MCS zur Baseline zu Woche 24 mit der Imputationsmethode MI und mit den OC ohne Imputation aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	291
Tabelle 4-92: Hauptanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung im SF-36 PCS / MCS zur Baseline zu Woche 24 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	293
Tabelle 4-93: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung im SF-36 PCS / MCS zur Baseline zu Woche 24 mit der Imputationsmethode LOCF aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	294
Tabelle 4-94: Deskriptive Analyse: Ergebnisse für die mittleren Veränderungen im SF-36 PCS / MCS zur Baseline zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	296
Tabelle 4-95: Operationalisierung von Sicherheit	297
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	301
Tabelle 4-97: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	303
Tabelle 4-98: Hauptanalyse: Ergebnisse der Gesamtrate für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	304
Tabelle 4-99: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	308
Tabelle 4-100: Hauptanalyse: Ergebnisse der Gesamtrate für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 28/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	311

Tabelle 4-101: Deskriptive Analyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	314
Tabelle 4-102: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für die Time-to-Event-Analysen des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	316
Tabelle 4-103: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die Time-to-Event-Analysen des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	319
Tabelle 4-104: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für die Gesamtrate des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	325
Tabelle 4-105: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die Gesamtrate des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	327
Tabelle 4-106: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 100-Response zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	335
Tabelle 4-107: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	336
Tabelle 4-108: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 90-Response zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	337
Tabelle 4-109: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 90-Response stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	338
Tabelle 4-110: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 75-Response zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	339
Tabelle 4-111: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 75-Response stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	340
Tabelle 4-112: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	341
Tabelle 4-113: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einer Responder-Analyse mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	342

Tabelle 4-114: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	343
Tabelle 4-115: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	344
Tabelle 4-116: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	345
Tabelle 4-117: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response zu Woche 24/48, stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	347
Tabelle 4-118: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	349
Tabelle 4-119: Subgruppenanalyse: Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24/48, stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	352
Tabelle 4-120: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	353
Tabelle 4-121: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 48, stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	355
Tabelle 4-122: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	357
Tabelle 4-123: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 24/48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	360
Tabelle 4-124: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI 90-Response zu Woche 24 und 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	362
Tabelle 4-125: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI 75-Response zu Woche 24 und 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	364
Tabelle 4-126: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI 75-Response zu Woche 24 und 48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	366

Tabelle 4-127: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	368
Tabelle 4-128: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24/48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	370
Tabelle 4-129: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die prozentuale Verbesserung des NAPSI-Scores zur Baseline aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	371
Tabelle 4-131: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einem PSSD- Symptom-Score von 0 zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	374
Tabelle 4-132: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem PSSD- Symptom-Score von 0 zu Woche 24/48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	376
Tabelle 4-133: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einem PSSD- Sign-Score von 0 zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	380
Tabelle 4-134: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score von 0 zu Woche 24/48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	382
Tabelle 4-135: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Itch Component von 0 zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	386
Tabelle 4-136: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Itch Component von 0 zu Woche 24/48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	388
Tabelle 4-137: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Pain Component von 0 zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	392
Tabelle 4-138: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Pain Component von 0 zu Woche 24/48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	394
Tabelle 4-139: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score im Scaling Component von 0 zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	396
Tabelle 4-140: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score im Scaling von 0 zu Woche 24/48 stratifiziert	

nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	399
Tabelle 4-141: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Symptom-Scores zur Baseline zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	401
Tabelle 4-142: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Symptom-Scores zur Baseline zu Woche 24 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	404
Tabelle 4-143: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Sign-Scores zur Baseline zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); mit dem zu bewertenden Arzneimittel	406
Tabelle 4-144: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Sign-Scores zur Baseline zu Woche 24/48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	408
Tabelle 4-145: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die mittlere Veränderung des PSSD-Symptom-Scores im Itch Component zur Baseline zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	413
Tabelle 4-146: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung des PSSD-Symptom-Scores im Itch Component zur Baseline zu Woche 24 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	416
Tabelle 4-147: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die mittlere Veränderung des PSSD-Symptom-Scores im Pain Component zur Baseline zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	420
Tabelle 4-144: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des PSSD-Symptom-Scores im Pain Component zur Baseline zu Woche 24/48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	423
Tabelle 4-148: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die mittlere Veränderung des PSSD-Sign-Scores im Scaling Component zur Baseline zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	425
Tabelle 4-149: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung des PSSD-Sign-Scores im Scaling Component zur Baseline zu Woche 24/48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	427
Tabelle 4-150: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 und oder 1 zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	429
Tabelle 4-151: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen eines DLQI-Scores von 0 oder 1 zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	430

Tabelle 4-152: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	431
Tabelle 4-153: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24/48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	433
Tabelle 4-154: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	435
Tabelle 4-155: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline zu Woche 24/48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	438
Tabelle 4-156: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die mittlere Veränderung im SF-36 PCS zur Baseline zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	442
Tabelle 4-157: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einer mittleren Veränderung im SF-36 MCS zur Baseline zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	443
Tabelle 4-158: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Mittlere Veränderung im SF-36 PCS zur Baseline zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	444
Tabelle 4-159: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im SF-36 PCS zur Baseline zu Woche 24 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	446
Tabelle 4-160: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die mittlere Veränderung im SF-36 MCS zur Baseline zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	449
Tabelle 4-161: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im SF-36 MCS zur Baseline zu Woche 24 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	451
Tabelle 4-162: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für UE zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	453
Tabelle 4-163: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	454
Tabelle 4-164: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für UE, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	454
Tabelle 4-165: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für UE zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	455
Tabelle 4-166: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	456

Tabelle 4-167: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für UE, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	456
Tabelle 4-168: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für UE zu Woche 28/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	458
Tabelle 4-169: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für schwere UE zu Woche 28/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	460
Tabelle 4-170: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE zu Woche 28/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	462
Tabelle 4-171: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für UE, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 28/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	464
Tabelle 4-172: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für UE, von besonderem Interesse: Infektion zu Woche 28/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	466
Tabelle 4-173: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 für UE, von besonderem Interesse: Reaktion an der Einstichstelle zu Woche 28/48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	468
Tabelle 4-174: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Gesamtrate für UE, von besonderem Interesse: Reaktion an der Einstichstelle zu Woche 48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	470
Tabelle 4-175: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	479
Tabelle 4-176: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	479
Tabelle 4-177: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	480
Tabelle 4-178: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	480
Tabelle 4-179: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	481
Tabelle 4-180: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	483
Tabelle 4-181: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	483
Tabelle 4-182: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	484
Tabelle 4-183: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	486
Tabelle 4-184: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen für die POLARIS Studie.....	492
Tabelle 4-185: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen für die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2	497

Tabelle 4-186: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	500
Tabelle 4-187: Liste der eingeschlossenen Studien	503
Tabelle 4-188 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CNTO1959PSO3008 (POLARIS)	523
Tabelle 4-189 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1)	541
Tabelle 4-190 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CNTO1959PSO3002 (VOYAGE 2)	559
Tabelle 4-191 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CNTO1959PSO3008 (POLARIS)	581
Tabelle 4-192 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1)	588
Tabelle 4-193 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CNTO1959PSO3002 (VOYAGE 2)	597
Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in die Nutzenbewertung für Guselkumab in der Teilpopulation A.....	28
Tabelle 4-B: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in die Nutzenbewertung für Guselkumab in der Teilpopulation B	30
Tabelle 4-C: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen für die POLARIS Studie.....	45
Tabelle 4-D: Übersicht der Ergebnisse der wichtigen Endpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation B.....	50
Tabelle 4-E: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in die Nutzenbewertung für Guselkumab in der Teilpopulation A.....	57
Tabelle 4-F: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in die Nutzenbewertung für Guselkumab in der Teilpopulation B	59
Tabelle 4-G: Patientencharakteristika der Studie POLARIS zu Baseline.....	69
Tabelle 4-H: Patientencharakteristika der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zu Baseline	70
Tabelle 4-I: Eingeschlossene patientenrelevante Endpunkte der Studien POLARIS, VOYAGE 1 und VOYAGE 2	73
Tabelle 4-J: A priori geplante Subgruppenanalysen der Studien POLARIS, VOYAGE 1 und VOYAGE 2	94

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Teilpopulation A	105
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Teilpopulation B.....	106
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen einer PASI 100-Response aus RCT (POLARIS) in der Teilpopulation A mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 aus RCT (POLARIS) in der Teilpopulation A mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen einer PASI 90-Response aus RCT (POLARIS) in der Teilpopulation A mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen einer PASI 75-Response aus RCT (POLARIS) in der Teilpopulation A mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen einer PASI 100-Response aus RCT VOYAGE 1 (oben) und VOYAGE 2 (unten) in der Teilpopulation B mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 aus RCT VOYAGE 1 (oben) und VOYAGE 2 (unten) in der Teilpopulation B mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen einer PASI 90-Response aus RCT VOYAGE 1 (oben) und VOYAGE 2 (unten) in der Teilpopulation B mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen einer PASI 75-Response aus RCT VOYAGE 1 (oben) und VOYAGE 2 (unten) in der Teilpopulation B mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Abbildung 4-12: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response mit der Imputationsmethode Non-Responder zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab	175
Abbildung 4-13: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 mit der Imputationsmethode Non-Responder zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab	176

Abbildung 4-14: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response mit der Imputationsmethode Non-Responder zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab.....	177
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response mit der Imputationsmethode Non-Responder zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab.....	178
Abbildung 4-16: Meta-Analyse für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 100-Response zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab.....	184
Abbildung 4-17: Meta-Analyse für die Zeit bis zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab.....	184
Abbildung 4-18: Meta-Analyse für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 90-Response zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab.....	185
Abbildung 4-19: Meta-Analyse für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 75-Response zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab.....	185
Abbildung 4-20: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem NAPSIScore von 0 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab.....	200
Abbildung 4-21: Meta-Analyse für die Zeit bis zum Erreichen eines NAPSIScores von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab.....	204
Abbildung 4-22: Meta-Analyse für die prozentuale Verbesserung des NAPSIScores zur Baseline zu Woche 24 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab.....	208
Abbildung 4-23: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab.....	235
Abbildung 4-24: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab.....	236
Abbildung 4-25: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Itch-Component von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab.....	240
Abbildung 4-26: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Pain-Component von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab.....	241
Abbildung 4-27: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score im Scaling-Component von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab.....	242
Abbildung 4-28: Meta-Analyse für die mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Symptom-Scores zu Woche 24 mit MMRM aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab.....	247
Abbildung 4-29: Meta-Analyse für die mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Sign-Scores zu Woche 24 mit MMRM aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab.....	248

Abbildung 4-30: Meta-Analyse für die mittlere Veränderung des PSSD-Symptom-Scores im Itch-Component zu Woche 24 mit MMRM aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab.....	255
Abbildung 4-31: Meta-Analyse für die mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Symptom-Scores im Pain-Component zu Woche 24 mit MMRM aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab	256
Abbildung 4-32: Meta-Analyse für die mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Sign-Scores im Scaling-Component zu Woche 24 mit MMRM aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab	257
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines DLQI Scores von 0 oder 1 aus RCT (POLARIS) in der Teilpopulation A mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	266
Abbildung 4-34: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab	278
Abbildung 4-35: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für Ergebnisse der mittleren Veränderung des DLQI-Scores zu Woche 24 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab	283
Abbildung 4-36: Meta-Analyse für die Time-to-Event-Analysen des Endpunkts UE zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab	322
Abbildung 4-37: Meta-Analyse für die Time-to-Event-Analysen des Endpunkts SUE zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab	322
Abbildung 4-38: Meta-Analyse für die Time-to-Event-Analysen des Endpunkts schwere UE zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab	322
Abbildung 4-39: Meta-Analyse für die Time-to-Event-Analysen des Endpunkts UE die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab	323
Abbildung 4-40: Meta-Analyse für die Time-to-Event-Analysen des Endpunkts UE von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab	323
Abbildung 4-41: Meta-Analyse für die Time-to-Event-Analysen des Endpunkts UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab.....	324
Abbildung 4-42: Meta-Analyse für die Responder-Analysen des Endpunkts UE zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab	329
Abbildung 4-43: Meta-Analyse für die Responder-Analysen des Endpunkts Schwere UE zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab	330
Abbildung 4-44: Meta-Analyse für die Responder-Analysen des Endpunkts SUE zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab	331
Abbildung 4-45: Meta-Analyse für die Responder-Analysen des Endpunkts UE, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab	332

Abbildung 4-46: Meta-Analyse für die Responder-Analysen des Endpunkts UE von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab	333
Abbildung 4-47: Meta-Analyse für die Responder-Analysen des Endpunkts UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab.....	334
Abbildung 4-48: Flow Chart Studie CNTO1959PSO3008 (POLARIS)	540
Abbildung 4-49: Flow Chart Studie CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1)	558
Abbildung 4-50: Flow Chart Studie CNTO1959PSO3002 (VOYAGE 2)	579

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Unerwünschtes Ereignis (adverse event)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (analysis of covariance)
ARD	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Klinischer Studienbericht (clinical study report)
CRF	Case Report Form
CT	Computertomografie
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMC	Data Monitoring Committee
eCRF	Electronic case report form
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FAE	Fumarsäureester
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GGT	Gammaglutamyl-Transferase
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HBsAG	Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen (hepatitis B-surface antigen)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HR	Hazard Ratio
ICH	International Conference on Harmonization
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IGA	Investigator Global Assessment

IL	Interleukin
IMP	Prüfpräparat (investigational medicinal product)
IPD	Individuelle Patientendaten (Individual Patient Data)
ITT	Intention-to-treat
IU	International Unit
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan Meier
KrCl	Kreatinin-Clearance (creatinine clearance)
LS	Least Square
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MCS	Mental Component Summary
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (mixed model with repeated measures)
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
n bzw. N	Anzahl
n.a.	Nicht angegeben
NAPSI	Nail Psoriasis Area and Severity Index
NB-UVB	Schmalbandiges Ultraviolett-B-Licht
n.b.	Nicht bestimmbar
OC	Observed Cases
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PCS	Physical Component Summary
PD	Pharmakodynamik (pharmacodynamics)
PFU	Plaque-Forming Units
PK	Pharmakokinetik (pharmacokinetics)
PPS	Per-Protocol-Set
PRO	Patientenberichtete Outcomes (patient reported outcomes)
PSSD	Psoriasis Symptom and Sign Diary
PT	Bevorzugte Bezeichnung (preferred term)

PUVA	Psoralen und Ultraviolett-A-Licht
PZN	Pharmazentralnummer
QoL	Lebensqualität (quality of life)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s)
RD	Risikodifferenz (risk difference)
RMP	Risk-Management-Plan
RR	Relatives Risiko (relative risk)
SAP	Statistischer Analyse Plan
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short Form
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event)
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha (tumor necrosis factor alpha)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis (adverse event)
ULN	Obere Grenze des Normalwerts (upper limit of normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.1)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Guselkumab ist zugelassen zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (Janssen 2017b). Sofern nicht anders spezifiziert, wird in den folgenden Abschnitten aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Begriff Psoriasis anstelle von Plaque-Psoriasis verwendet.

Fragestellung A: Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens von Guselkumab 100 mg zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie geeignet sind, gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett-A-Licht), Schmalband-Ultraviolett-B-Licht (NB-UVB)) oder Secukinumab hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der bestverfügbaren Evidenz aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (randomized controlled trial, RCT) (Evidenzstufe Ib) zu bewerten?

Fragestellung B: Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens von Guselkumab 100 mg zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Psoriasis bei erwachsenen 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, im Vergleich zu der vom G-BA definierten zVT Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der bestverfügbaren Evidenz aus RCT (Evidenzstufe Ib) und einer Meta-Analyse aus RCT (Evidenzstufe Ia) zu bewerten?

Datenquellen

Eine systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 21.09.2017 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken (jeweils über die Suchoberfläche Ovid) durchgeführt:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 18.09.2017 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>)

- EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)
- PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)
- ICTRP Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>)

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der Fragestellungen A und B geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Studienendpunkte sowie das Studiendesign; eine Übersicht dazu findet sich in Tabelle 4-A und Tabelle 4-B.

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in die Nutzenbewertung für Guselkumab in der Teilpopulation A

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind	A1	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder oder Jugendliche (<18 Jahre) • Patienten ohne mittelschwere bis schwere Psoriasis • Patienten mit anderen Psoriasis-Arten als Plaque-Psoriasis • Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die nicht für eine systemische Therapie geeignet sind 	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenpopulation gemäß der Fachinformation von Guselkumab (Janssen 2017b). • Definition der Teilpopulation A gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zur Beratungsanforderung 2016-B-015 (G-BA 2016a)
Intervention	E2	Guselkumab 100 mg zu Woche 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 8 Wochen (q8w), subkutane Injektion	A2	Guselkumab in nicht zugelassener Dosierung	Intervention einschließlich Dosierung gemäß der Fachinformation (Janssen 2017b)
Vergleichstherapie	E3	<ul style="list-style-type: none"> • Fumarsäureester, oder • Ciclosporin, oder • Methotrexat, oder • Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB), oder • Secukinumab In der jeweiligen zugelassenen Dosierung gemäß der Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen. Nicht-medikamentöse Therapien in einem gemäß aktuellen, deutschen Leitlinien maßgeblichen Anwendungsschema	A3	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleichstherapie gemäß E3 in nicht zugelassener Dosierung und/ oder Anwendungsschema • Andere Vergleichstherapien 	Festlegung der Vergleichstherapie der Teilpopulation A gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zur Beratungsanforderung 2016-B-015 (G-BA 2016a)
Endpunkte	E4	Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.5.2 angegebenen patientenrelevanten Endpunkte in den folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität 	A4	Endpunkte, die nicht zur Bewertung der in E4 genannten Kategorien verwendet werden können	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben § 5 Abs. 2 VerfO (G-BA 2016b)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
	<ul style="list-style-type: none"> • Morbidität • (gesundheitsbezogene) Lebensqualität • Nebenwirkungen 		
Studientyp	E5 <ul style="list-style-type: none"> • RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation • Meta-Analyse aus RCT oder systematische Übersichtsarbeiten zu RCT auf Basis von Rohdaten 	A5 <ul style="list-style-type: none"> • Studien, die nicht randomisiert oder nicht kontrolliert sind • RCT von denen noch keine Studienergebnisse vorliegen • Meta-Analyse oder systematische Übersichtsarbeiten auf Basis publizierter, aggregierter Daten • Mehrfachpublikation oder Conference Abstracts ohne relevante Zusatzinformation 	Empfehlung der Evidenzstufen Ia und Ib gemäß § 5 Abs. 3 VerFO (IQWiG 2017a)
Studiendauer	E6 Mindestens 24 Wochen	A6 Weniger als 24 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestdauer nach Vorgabe der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zur Beratungsanforderung 2016-B-015 (G-BA 2016a) • Empfehlungen der EMA-Leitlinie (EMA 2004)
Sprache	E7 Englisch oder Deutsch	A7 Andere Sprache als Englisch oder Deutsch	Standardsprache der Publikationen und Sprache des vorliegenden Dossiers
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EMA: European Medicines Agency; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NB-UVB: Schmalband-Ultraviolett-B-Licht; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; q8w: alle acht Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie/n; VerFO: Verfahrensordnung			

Tabelle 4-B: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in die Nutzenbewertung für Guselkumab in der Teilpopulation B

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
Patientenpopulation	E1	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	A1	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder oder Jugendliche (<18 Jahre) • Patienten ohne mittelschwere bis schwere Psoriasis • Patienten mit anderen Psoriasis-Arten als Plaque-Psoriasis • Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die weder eine systemische einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA noch eine biologische Vortherapie hatten • Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA beendet haben (aus anderen Gründen als dem unzureichenden Ansprechen oder einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien) 	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenpopulation gemäß der Fachinformation von Guselkumab (Janssen 2017b) • Definition der Teilpopulation B gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zur Beratungsanforderung 2016-B-015 (G-BA 2016a)
Intervention	E2	Guselkumab 100 mg zu Woche 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 8 Wochen (q8w), subkutane Injektion	A2	Guselkumab in nicht zugelassener Dosierung	Intervention einschließlich Dosierung gemäß der Fachinformation (Janssen 2017b)
Vergleichstherapie	E3	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab oder • Infliximab oder • Ustekinumab oder • Secukinumab 	A3	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleichstherapie gemäß E3 in nicht zugelassener Dosierung • Andere Vergleichstherapie als E3 	Festlegung der Vergleichstherapie der Teilpopulation B gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zur Beratungsanforderung 2016-B-015 (G-BA 2016a)

Kategorie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung	
	In der jeweiligen zugelassenen Dosierung gemäß der Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen			
Endpunkte	E4 Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.5.2 angegebenen patientenrelevanten Endpunkte in den folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • (gesundheitsbezogene) Lebensqualität • Nebenwirkungen 	A4	Endpunkte, die nicht zur Bewertung der in E4 genannten Kategorien verwendet werden können	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben § 5 Abs. 2 VerfO (G-BA 2016b)
Studientyp	E5 <ul style="list-style-type: none"> • RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation • Meta-Analyse aus RCT oder systematische Übersichtsarbeiten zu RCT auf Basis von Rohdaten 	A5	<ul style="list-style-type: none"> • Studien, die nicht randomisiert oder nicht kontrolliert sind • RCT von denen noch keine Studienergebnisse vorliegen • Meta-Analyse oder systematische Übersichtsarbeiten auf Basis publizierter, aggregierter Daten • Mehrfachpublikation oder Conference Abstracts ohne relevante Zusatzinformation 	Empfehlung der Evidenzstufen Ia und Ib gemäß § 5 Abs. 3 VerfO (G-BA 2016b; IQWiG 2017a)
Studiendauer	E6 Mindestens 24 Wochen	A6	Weniger als 24 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestdauer nach Vorgabe der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zur Beratungsanforderung 2016-B-015 (G-BA 2016a) • Empfehlungen der EMA-Leitlinie (EMA 2004)
Sprache	E7 Englisch oder Deutsch	A7	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch	Standardsprache der Publikationen und Sprache des vorliegenden Dossiers

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
	AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EMA: European Medicines Agency; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; q8w: alle acht Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie/n; VerfO: Verfahrensordnung		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß der Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Zur Extraktion wurde der jeweilige klinische Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) der eingeschlossenen Studien herangezogen. Verzerrungsaspekte auf Studienebene (A) und Endpunktebene (B) wurden nach den Vorgaben der Modulvorlage (insbesondere Anhang 4-F) bewertet.

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte die Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene. Hierzu wurden die Kategorien gemäß IQWiG-Methodenpapier herangezogen (IQWiG 2017a).

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit (s.o.) erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und den Anforderungen im Methodenpapier des IQWiG (IQWiG 2017a).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab wurde die Anforderung des G-BA für die Frühe Nutzenbewertung berücksichtigt, insbesondere die Auswahl der zVT und der geeigneten, anerkannten patientenrelevanten Endpunkte (G-BA 2016a, 2017c, 2017d). Auf Grundlage des zugelassenen Anwendungsgebiets von Guselkumab legte der G-BA im Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zwei Teilpopulationen und die dazugehörigen zVT fest:

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

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.

Für die Teilpopulation A wurde eine direkt vergleichende, in Deutschland durchgeführte, multizentrische, randomisierte, Open-Label, aktivkontrollierte Phase IIIb-Studie (Evidenzstufe Ib) herangezogen (POLARIS), deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wird. Patientenrelevante Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte sowie Subgruppenanalysen werden im Abschnitt 4.3.1.3 untersucht. Darauf basierend wird der Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der zVT Fumarsäureester (Fumaderm[®]) abgeleitet.

Für die Teilpopulation B wurden zwei direkt vergleichende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktivkontrollierte Phase III-Studien (Evidenzstufe Ib) herangezogen (VOYAGE 1 und VOYAGE 2), deren Verzerrungspotenziale auf Studienebene als niedrig eingestuft werden. Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab wurden nur diejenigen Patienten der beiden Studien eingeschlossen, die eine mittelschwere bis schwere Psoriasis hatten und 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. Dazu wurden aus der gesamten Studienpopulation der beiden Studien die Patienten ausgeschlossen, die dieser Beschreibung nicht entsprachen. Patientenrelevante Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte sowie Subgruppenanalysen werden im Abschnitt 4.3.1.3 anhand der Einzelstudien und Meta-Analyse untersucht. Darauf basierend wird der Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der zVT Adalimumab abgeleitet.

Die Ergebnisse der Teilpopulationen A und B werden im Folgenden zusammengefasst.

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

In der POLARIS Studie lag der Anteil an Patienten, die die Behandlung mit Fumarsäureester aufgrund von UE abgebrochen haben, bei 27,6% (vs. 0% im Guselkumab-Arm, Abbildung 4-48). Unter Berücksichtigung der daraus resultierenden unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen wurden für die Beurteilung des Zusatznutzens von Guselkumab primär die Time-to-Event-Analysen mit den beobachteten Werten (observed cases, OC) herangezogen, wobei bei fehlenden Response-Werten eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beobachtung erfolgte. Die Ergebnisse der Responder-Analysen mit den Imputationsmethoden Non-Responder (Hauptanalyse gemäß Statistical Analysis Plan), multiple Imputation (MI) und OC (Sensitivitätsanalysen gemäß Statistical Analysis Plan) werden ebenfalls berücksichtigt.

Mortalität

Bei Psoriasis handelt es sich um eine nicht lebensbedrohliche Erkrankung, daher ist die Betrachtung der Mortalität als prädefinierter Studienendpunkt nicht üblich. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den UE dokumentiert wurden. In der POLARIS Studie traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Der PASI ist ein anerkanntes und valides Instrument für die objektive Erhebung und Bewertung des Schweregrads von Psoriasis-Erkrankungen. Der absolute PASI-Score ist ein Maß für den Schweregrad der Erkrankung, während die PASI-Response die Verbesserung in Relation (%) zum Baseline PASI-Score misst. Im vorliegenden Dossier wurden die in den Leitlinien etablierten Schwellenwerte zur Abbildung der PASI-Response betrachtet:

- Eine PASI 100-Response entspricht einer 100% Verbesserung des PASI-Wertes im Vergleich zum Baseline-PASI und somit einer kompletten Abheilung der Psoriasis.
- Ein absoluter PASI-Score ≤ 1 , unabhängig vom Wert zu Baseline, entspricht einer symptomfreien oder nahezu symptomfreien Haut und somit einer vollständigen oder nahezu kompletten Abheilung der Psoriasis.
- Eine PASI 90-Response entspricht einer 90% Verbesserung des PASI-Wertes im Vergleich zum Baseline-PASI.
- Eine PASI 75-Response entspricht einer 75% Verbesserung des PASI-Wertes im Vergleich zum Baseline-PASI.

Für alle Response-Schwellenwerte zeigte sich hinsichtlich der medianen Zeit, in der eine komplette Abheilung der Psoriasis und eine Verbesserung um 90% bzw. 75% erreicht wurde, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab.

Nach 173 Tagen hatte die Hälfte der Patienten unter Guselkumab eine (nahezu) komplette Abheilung der Symptome erreicht, mit Fumarsäureester waren es zu diesem Zeitpunkt nur 15% der Patienten. Die mediane Zeit bis zur (nahezu) kompletten Abheilung der Psoriasis war unter Guselkumab circa 10-fach kürzer als unter Fumarsäureester (PASI 100: HR=10,50 [2,48; 44,56], $p=0,0014$; absoluter PASI-Score ≤ 1 : HR=9,36 [4,22; 20,77], $p>0,0001$). Demzufolge lag ein deutlicher Effekt zugunsten von Guselkumab vor, da der beobachtete Effekt, angezeigt durch das HR, den Wert 10 übersteigt und auf dem Niveau von 1% signifikant ist (IQWiG 2017a). Ein solcher Effekt, dazu zählt auch ein beobachteter Effekt (RR bzw. HR) von 5 bis 10, kann nicht mehr plausibel allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden (IQWiG 2017a) und ist deshalb eindeutig der Intervention zuzuschreiben.

Die Patienten unter Guselkumab sprachen nicht nur statistisch signifikant früher im Vergleich zu den Patienten unter der zVT Fumarsäureester auf die Therapie an, sondern sie erreichten auch konsistent in allen Responsemaßen (PASI 100, PASI 90, PASI 75) und im absoluten PASI-Score ≤ 1 statistisch signifikant häufiger eine klinisch relevante PASI-Response. Dabei war der Anteil der Patienten, die eine PASI 100-Response und einen absoluten PASI-Score ≤ 1 erreichten, unter Guselkumab statistisch signifikant höher als unter der zVT Fumarsäureester (Imputationsmethode MI: Guselkumab 33,5% und 71,2% vs. Fumarsäureester 4,9% und 15,5%). Bezüglich der PASI 90- und PASI 75-Response zeigte Guselkumab eine konsistente, statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Fumarsäureester (Imputationsmethode MI: Guselkumab 87,6% und 96,6% vs. Fumarsäureester 22,2% und 46,3%), die den Therapieeffekt von Guselkumab hinsichtlich der Time-to-Event- und Responder-Analysen für PASI untermauern.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mit der Imputationsmethode MI und OC ohne Imputation waren konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse und zeigen deren Robustheit. Aufgrund der hohen Unterschiede in den Abbruchraten in den beiden Therapiearmen ist die Imputation mit Non-Respondern nicht geeignet, um einen validen Vergleich zu ermöglichen. Der Zusatznutzen wird deshalb aus den Ergebnissen mit der Imputationsmethode MI und mit OC ohne Imputation abgeleitet.

Zusammenfassend können Patienten unter Guselkumab im Vergleich zur zVT Fumarsäureester nicht nur früher, sondern auch häufiger eine symptomfreie Haut und somit eine komplette Abheilung der Psoriasis erreichen.

Bei den Subgruppenanalysen lagen nur bezüglich einzelner Endpunkte Interaktionen vor, die stets gleichgerichtet waren. Endpunktübergreifend lagen keine Belege für Interaktionen vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Der DLQI ist ein etabliertes und valides Messinstrument zur Ermittlung der krankheits-spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Ein DLQI von 0 oder 1 zeigt an, dass keine Beeinträchtigung der Lebensqualität vorliegt (Nast et al. 2011).

Patienten erreichten im Verlauf der POLARIS Studie unter der Therapie mit Guselkumab statistisch signifikant früher einen DLQI-Score von 0 oder 1 im Vergleich zu Fumarsäureester. Unter Guselkumab sprachen die Patienten im Median nach 133 Tagen auf die Therapie und somit 40 Tage früher als unter Fumarsäureester an. Dies belegt eine Überlegenheit von Guselkumab im Hinblick auf die schnelle Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Patienten sprachen unter Guselkumab nicht nur früher als unter Fumarsäureester auf die Therapie an, sondern es erreichten auch statistisch signifikant mehr Patienten unter Guselkumab einen DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24 als unter Fumarsäureester (Guselkumab 61,7 % vs. Fumarsäureester 16,9 %).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mit der Imputationsmethode MI und OC ohne Imputation waren konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse und zeigen deren Robustheit.

Zusammenfassend können Patienten unter Guselkumab im Vergleich zur zVT Fumarsäureester signifikant früher und häufiger eine Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität erreichen.

Bei den Subgruppenanalysen lagen keine Belege für Interaktionen vor.

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

Der SF-36 ist ein validierter und valider generischer Patientenfragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Ware, Jr. und Sherbourne 1992). Es wurden aus insgesamt acht Subskalen zwei Summenskalen, der Physical Component Summary (PCS) und der Mental Component Summary (MCS), berechnet.

In der POLARIS Studie wies Guselkumab zu Woche 24 im Vergleich zu Fumarsäureester bei der Analyse der mittleren Veränderung zur Baseline eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit im PCS auf (Guselkumab: Verbesserung um 7,98 Punkte vs. Fumarsäureester: Verbesserung um 2,34 Punkte). Im MCS konnte ein numerischer Vorteil von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester beobachtet werden.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mit der Imputationsmethode MI und OC ohne Imputation waren konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse und zeigen deren Robustheit.

Zusammenfassend können Patienten unter Guselkumab im Vergleich zur zVT Fumarsäureester eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität erreichen.

Bei den Subgruppenanalysen lagen keine Belege für Interaktionen vor.

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 163 Tage vs. Fumarsäureester 132 Tage).

Für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester (Guselkumab 28 Tage vs. Fumarsäureester 14 Tage). 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 geringer als unter Fumarsäureester (Guselkumab 73,3% vs. Fumarsäureester 98,3%). Diese statistisch signifikante Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester konnte auch bei Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, beobachtet werden (Guselkumab 0% vs. Fumarsäureester 27,6%). Bezüglich SUE war der Anteil der Patienten im Guselkumab-Arm zwar höher als im Fumarsäureester-Arm, aber der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Hinsichtlich UE von besonderem Interesse nach preferred Term (PT) wurden die Ereignisse berichtet, für die der Anteil der Patienten $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe betrug. Dabei zeigte Fumarsäureester bei den PT „Infektionen und Infestation“, „Nasopharyngitis“, „Rhinitis“ und „Harnwegsinfekt“ einen numerischen Nachteil, der jedoch nicht statistisch signifikant war.

Zusammenfassend zeigte Guselkumab ein überlegenes Sicherheitsprofil im Vergleich zu Fumarsäureester.

Bei den Subgruppenanalysen lagen keine Belege für Interaktionen vor.

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.

Mortalität

Bei Psoriasis handelt es sich um eine nicht lebensbedrohliche Erkrankung, daher ist die Betrachtung der Mortalität als prädefiniertes Studienendpunkt nicht üblich. Ergebnisse zur Mortalität beruhten auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den UE dokumentiert wurden. In der VOYAGE 1 Studie verstarb ein Patient im Adalimumab-Arm zwischen Woche 24 und Woche 48. In der Studie VOYAGE 2 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Eine PASI 100-Response zu Woche 24, welche gemäß den Leitlinien einer kompletten Abheilung der Psoriasis entspricht, wurde statistisch signifikant häufiger unter Guselkumab als unter Adalimumab sowohl in der VOYAGE 1 Studie (Guselkumab 40,0% vs. Adalimumab 26,9%) als auch in der VOYAGE 2 Studie (Guselkumab 43,9% vs. Adalimumab 24,1%) erreicht. Zu Woche 48 lag der Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response unter Guselkumab weiterhin um circa 22,5%-Punkte höher als unter Adalimumab. Hinsichtlich der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 , welcher als absolutes Maß ebenfalls auf eine nahezu komplette Abheilung der Psoriasis hinweist, konnte unter Guselkumab zu Woche 24 (Guselkumab 63,3% vs. Adalimumab 38,3%) und zu Woche 48 (Guselkumab 66,0% vs. Adalimumab 33,5%) in der VOYAGE 1 Studie und zu Woche 24 (Guselkumab 63,6% vs. Adalimumab 38,6%) in der VOYAGE 2 Studie ein statistisch signifikant höherer Anteil beobachtet werden.

Hinsichtlich der PASI 90-Response, welche als Behandlungserfolg definiert wurde, lag der Anteil der Responder bei annähernd 80% unter Guselkumab, welcher statistisch signifikant höher war im Vergleich zum Anteil der PASI 90-Responder unter Adalimumab zu Woche 24 und 48.

Hinsichtlich der PASI 75-Response lag der Anteil der Responder unter Guselkumab bei 90%. Auch dieser Anteil war im Vergleich zum Anteil der PASI 75-Responder unter Adalimumab statistisch signifikant höher zu Woche 24 und 48 in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien.

Diese Überlegenheit von Guselkumab konnte ebenfalls beim Ansprechen mit der Time-to-Event-Analyse beobachtet werden. Dabei erreichte die Hälfte der Patienten unter Guselkumab bereits nach 5,6 Monaten eine PASI 100-Response, während die mediane Zeit bei den Patienten unter Adalimumab zu Woche 48 noch nicht erreicht wurde. Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 war im Guselkumab-Arm um 50% kürzer als im Adalimumab-Arm.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse und Sensitivitätsanalyse mit der Methode der letzten verfügbaren Beobachtung (last observation carried forward, LOCF) waren konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse und zeigen deren Robustheit.

Zusammenfassend können Patienten unter Guselkumab im Vergleich zur zVT Adalimumab nicht nur häufiger, sondern auch früher eine symptomfreie Haut und somit eine komplette Abheilung der Psoriasis erreichen.

Bei den Subgruppenanalysen lagen nur bezüglich einzelner Endpunkte Interaktionen vor, die stets gleichgerichtet waren. Endpunktübergreifend lagen keine Belege für Interaktionen vor.

Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI)

Der NAPSI ist ein validiertes und valides Messinstrument zur Bewertung des Ausmaßes von Nagel-Psoriasis.

Bezüglich der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24 bzw. 48, was einer Befreiung von den Symptomen der Nagel-Psoriasis entspricht, wies Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Es konnte ein numerischer Vorteil unter Guselkumab gegenüber Adalimumab in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24 beobachtet werden.

Für die Time-to-Event-Analyse und Analyse der prozentualen Verbesserung des NAPSI-Scores zur Baseline ergab sich zu Woche 24 bzw. 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Guselkumab und Adalimumab in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse und Sensitivitätsanalyse mit der Imputationsmethode LOCF waren konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse und zeigen deren Robustheit.

Zusammenfassend ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab hinsichtlich des NAPSI.

Bei den Subgruppenanalysen lagen nur bezüglich einzelner Endpunkte Interaktionen vor, die stets gleichgerichtet waren. Endpunktübergreifend lagen keine Belege für Interaktionen vor.

Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD)

Der PSSD ist ein validierter und valider patientenberichteter Endpunkt (patient reported outcome, PRO) zur Erhebung von Symptomen und Anzeichen der mittelschweren bis schweren Psoriasis.

In den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien erreichten zu Woche 24 statistisch signifikant mehr Patienten einen PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 unter Guselkumab als unter Adalimumab. Auch zu Woche 48 konnte diese statistisch signifikante Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Adalimumab in der VOYAGE 1 Studie beobachtet werden.

Bei Betrachtung der einzelnen Komponenten zeigte sich ebenfalls in beiden Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten zu Woche 24 mit einem PSSD-Symptom-Score von 0 in den Symptom-Komponenten „Itch“ (Juckreiz) (VOYAGE 1: Guselkumab 33,3% vs. Adalimumab 18,6%; VOYAGE 2: Guselkumab 32,3% vs. Adalimumab 15,9%) und „Pain“ (Schmerz) (VOYAGE 1: Guselkumab 45,3% vs. Adalimumab 31,1%; VOYAGE 2: Guselkumab 49,4% vs. Adalimumab 29,5%) sowie in der Sign-Komponente „Scaling“ (Schuppenbildung) (VOYAGE 1: Guselkumab 36,7% vs. Adalimumab 21,6%; VOYAGE 2: Guselkumab 39,0% vs. Adalimumab 16,7%) für die Guselkumab Behandlung im Vergleich zu Adalimumab. Auch zu Woche 48 konnte dieser Vorteil von Guselkumab gegenüber Adalimumab bezüglich der Komponenten „Itch“ (Guselkumab 34,0% vs. Adalimumab 21,6%) und „Pain“ (Guselkumab 46,7% vs. Adalimumab 29,9%) sowie „Scaling“ (Guselkumab 40,0% vs. Adalimumab 22,2%) in der VOYAGE 1 Studie 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 zu Woche 24 in den Studien VOYAGE 1 („Itch“: Guselkumab -5,5 Punkte vs. Adalimumab -4,5 Punkte; „Pain“: Guselkumab -5,3 Punkte vs. Adalimumab -4,3 Punkte; „Scaling“: Guselkumab -5,6 Punkte vs. Adalimumab -4,7 Punkte) und VOYAGE 2 („Itch“: Guselkumab -5,3 Punkte vs. Adalimumab -4,0 Punkte; „Pain“: Guselkumab -4,8 Punkte vs. Adalimumab -3,8 Punkte; „Scaling“: Guselkumab -5,4 Punkte vs. Adalimumab -4,0 Punkte) als auch langfristig zu Woche 48 in der VOYAGE 1 Studie („Itch“: Guselkumab -5,7 Punkte vs. Adalimumab -4,4 Punkte; „Pain“: Guselkumab -5,5 Punkte vs. Adalimumab -4,2 Punkte; „Scaling“: Guselkumab -5,8 Punkte vs. Adalimumab -4,7 Punkte) konsistent zu den Ergebnissen der Responder-Analysen. Dabei ergibt sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Adalimumab.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse und Sensitivitätsanalyse mit der Imputationsmethode LOCF waren konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse und zeigen deren Robustheit.

Zusammenfassend können Patienten unter Guselkumab im Vergleich zur zVT Adalimumab eine signifikant spürbare kurz- und insbesondere langfristige Freiheit von Symptomen und Anzeichen der mittelschweren bis schweren Psoriasis erreichen.

Bei den Subgruppenanalysen lagen nur bezüglich einzelner Endpunkte Interaktionen vor, die stets gleichgerichtet waren. Endpunktübergreifend lagen keine Belege für Interaktionen vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

In den VOYAGE 1 (Guselkumab 54,7% vs. Adalimumab 34,7%) und VOYAGE 2 (Guselkumab 51,7% vs. Adalimumab 32,6%) Studien 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 langfristig zu Woche 48 in der VOYAGE 1 Studie (Guselkumab 55,3% vs. Adalimumab

36,5%) beobachtet werden. Bei der Analyse der mittleren Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline wies Guselkumab eine konsistente, statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit zu Woche 24 in den herangezogenen Studien VOYAGE 1 (Guselkumab -15,7 Punkte vs. Adalimumab -12,7 Punkte) und VOYAGE 2 (Guselkumab -15,1 Punkte vs. Adalimumab -12,1 Punkte) und zu Woche 48 in der VOYAGE 1 Studie (Guselkumab -16,3 Punkte vs. Adalimumab -13,1 Punkte) auf.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse und Sensitivitätsanalyse mit der Imputationsmethode LOCF waren konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse und zeigen deren Robustheit.

Zusammenfassend können Patienten unter Guselkumab im Vergleich zur zVT Adalimumab eine signifikant spürbare kurz- und insbesondere langfristige Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität erreichen.

Bei den Subgruppenanalysen lagen nur bezüglich einzelner Endpunkte Interaktionen vor, die stets gleichgerichtet waren. Endpunktübergreifend lagen keine Belege für Interaktionen vor.

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

Bei der Analyse der mittleren Veränderung im SF-36 PCS (Guselkumab Verbesserung um 7,2 Punkte vs. Adalimumab 4,9 Punkte) und MCS (Guselkumab 8,1 Punkte vs. Adalimumab 5,5 Punkte) ergab sich zu Woche 24 in der VOYAGE 2 Studie eine statistisch signifikante Überlegenheit für Guselkumab.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mit der Imputationsmethode LOCF waren konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse und zeigen deren Robustheit.

Zusammenfassend können Patienten unter Guselkumab im Vergleich zur zVT Adalimumab eine signifikante Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität erreichen.

Bei den Subgruppenanalysen lagen nur bezüglich einzelner Endpunkte Interaktionen vor, die stets gleichgerichtet waren. Endpunktübergreifend lagen keine Belege für Interaktionen vor.

Nebenwirkungen

Sicherheit und Verträglichkeit

Die durchschnittliche Exposition gegenüber Guselkumab und Adalimumab in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien, gemessen anhand der Dosierung beider Behandlungen, entsprach den jeweiligen Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen in dem Anwendungsgebiet (Abbvie 2017; Janssen 2017b).

Für die Time-to-Event-Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Guselkumab und Adalimumab zu beobachten.

Zu Woche 28¹ waren die Anteile der Patienten mit UE in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien unter Guselkumab geringer als unter Adalimumab. In der VOYAGE 1 Studie ergab sich zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Bei der Vermeidung von SUE konnten numerische Vorteile zugunsten von Guselkumab zu Woche 28 (Meta-Analyse) und 48 (VOYAGE 1) beobachtet werden.

Konsistente numerische Vorteile von Guselkumab konnten auch für schwere UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, zu Woche 28 in der Meta-Analyse und zu Woche 48 in der VOYAGE 1 Studie beobachtet werden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse untermauern den Therapieeffekt von Guselkumab hinsichtlich der Vermeidung der Nebenwirkungen.

Zusammenfassend zeigte Guselkumab ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie die zVT Adalimumab.

Bei den Subgruppenanalysen lagen nur bezüglich einzelner Endpunkte Interaktionen vor, die stets gleichgerichtet waren. Endpunktübergreifend lagen keine Belege für Interaktionen vor.

Schlussfolgerungen zum medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Zusatznutzen von Guselkumab, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, wird getrennt für die Teilpopulationen A und B bewertet. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf den gemäß der AM-NutzenV festgelegten Kategorien (BMG 2014). Dabei wird zunächst für jeden Endpunkt das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM-NutzenV hergeleitet. Abschließend erfolgt die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester bzw. Adalimumab bei der Betrachtung der Zusammenschau.

Teilpopulation A: 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, in Deutschland durchgeführten, multizentrischen, randomisierten, Open-Label, aktivkontrollierten Phase IIIb-Studie POLARIS (Evidenzstufe Ib) bewertet. Diese erlaubt aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Studiedauer und der erhobenen und im Anwendungsgebiet relevanten Endpunkte eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zVT

¹ Die Datenerhebung der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit für die Studien VOYAGE 2 und Voyage 2 erfolgte in Woche 28.

Fumarsäureester. Die auf Studien- und Endpunktebene als niedrig bewerteten Verzerrungspotenziale belegen die hohe Studienqualität und Validität der Studie und der in ihr erhobenen Endpunkte. Die Ergebnissicherheit und Aussagekraft der Studie POLARIS ist somit hoch und für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gut geeignet. Aufgrund der hohen Ergebnissicherheit können die Ergebnisse als Hinweis auf einen Zusatznutzen bewertet werden.

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, insbesondere im Fumarsäureester-Arm (27,6% Therapieabbruch, Abbildung 4-48), dar. Sie erlaubt eine Aussage darüber, wie schnell die Wirkstoffe eine Wirkung zeigen (IQWiG 2017b). Darüber hinaus werden die Responder-Analysen mittels der Imputationsmethode MI und OC ohne Imputation dargestellt, um die Ansprechraten zu Woche 24 zu zeigen.

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

Mortalität

In der POLARIS Studie traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Guselkumab war der zVT Fumarsäureester hinsichtlich der PASI-Response (PASI 100, PASI 90 und PASI 75) und des absoluten PASI-Scores ≤ 1 in der POLARIS Studie signifikant überlegen. Insbesondere sprachen die Patienten im Verlauf der POLARIS Studie nicht nur signifikant früher auf die Therapie mit Guselkumab an, sondern erreichten die PASI-Response (PASI 100, PASI 90 und PASI 75) sowie den absoluten PASI-Score ≤ 1 auch signifikant häufiger (absoluter PASI-Score ≤ 1 mit OC: Guselkumab 72% vs. Fumarsäureester 17%). signifikant häufigere Erreichen einer PASI 100-Response, d.h. einer kompletten Abheilung der schwerwiegenden Symptome, wird als ein deutlicher Effekt zugunsten von Guselkumab bewertet (IQWiG 2017a).

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auch hinsichtlich des DLQI zeigte Guselkumab eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Fumarsäureester. Die Patienten sprachen im Verlauf der POLARIS Studie 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% vs. 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 auf 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 diese Abbruchrate mit Fumarsäureester bei 27,6% lag, was eine statistisch signifikante Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester bezüglich des Therapieabbruchs aufgrund von UE 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 PT nicht signifikant in ihrer Häufigkeit und der Zeit bis zum Auftreten eines solchen Ereignisses.

Insgesamt zeigt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester im Hinblick auf die Vermeidung von Nebenwirkungen.

Subgruppenanalyse

Eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch demographische und krankheits-spezifische Charakteristika sowie durch die medizinische Vorgeschichte und aktuelle Diagnose der Patienten kann ausgeschlossen werden, da nur Interaktionen bezüglich einzelner Endpunkte vorlagen, die jedoch stets gleichgerichtet waren. Somit besteht der Zusatznutzen von Guselkumab ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren.

Zusammenfassung

In der Gesamtschau zeigt Guselkumab verglichen mit Fumarsäureester eine Überlegenheit bezüglich der Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patientinnen und Patienten spürbare 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.

Die nachfolgende Tabelle zeigt zusätzlich die Ableitung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der Schwellenwerte im IQWiG-Methodenpapier.

Tabelle 4-C: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen für die POLARIS Studie

Kategorie Endpunkte Zeitpunkt	Studie	Effektschätzer (Guselkumab vs. Fumarsäureester) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität			
Psoriasis Area and Severity Index (PASI)			
Zeit bis zum Erreichen der PASI 100-Response			
Woche 24	POLARIS	HR: 10,50 [2,48; 44,56]; p=0,0014	Hinweis / erheblich ^a
Zeit bis zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤1 zu Woche 24			
Woche 24	POLARIS	HR: 9,36 [4,22; 20,77]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^a
Zeit bis zum Erreichen der PASI 90-Response			
Woche 24	POLARIS	HR: 7,47 [3,87; 14,41]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^a
Zeit bis zum Erreichen der PASI 75-Response			
Woche 24	POLARIS	HR: 4,51 [2,80; 7,25]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^a
Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response zu Woche 24			
Woche 24	POLARIS	<u>Analyse mit MI:</u> RR: 7,12 [1,81; 28,01]; p=0,0002 <u>Analyse mit OC:</u> RR: 6,11 [1,51; 24,66]; p=0,0018	Hinweis / erheblich ^a
Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤1 zu Woche 24			
Woche 24	POLARIS	<u>Analyse mit MI:</u> RR: 4,66 [2,27; 9,56]; p<0,0001 <u>Analyse mit OC:</u> RR: 4,29 [2,03; 9,06]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^a
Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 24			
Woche 24	POLARIS	<u>Analyse mit MI:</u> RR: 4,00 [2,25; 7,10] p<0,0001 <u>Analyse mit OC:</u> RR: 3,94 [2,12; 7,31]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^a
Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 24			

Kategorie Endpunkte Zeitpunkt	Studie	Effektschätzer (Guselkumab vs. Fumarsäureester) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Woche 24	POLARIS	<u>Analyse mit MI:</u> RR: 2,09 [1,52; 2,88] p<0,0001 <u>Analyse mit OC:</u> RR: 2,17 [1,50; 3,14]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Dermatology Life Quality Index (DLQI)			
Zeit bis zum Erreichen eines DLQI-Scores von 0 oder 1 zu Woche 24			
Woche 24	POLARIS	HR: 3,29 [1,75; 6,16]; p=0,0002	Hinweis / erheblich ^a
Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24			
Woche 24	POLARIS	<u>Analyse mit MI:</u> RR: 2,39 [1,42; 4,03]; p=0,0001 <u>Analyse mit OC:</u> RR: 2,36 [1,35; 4,10]; p<0,0005	Hinweis / erheblich ^a
Sicherheit			
Sicherheit und Verträglichkeit			
Zeit bis zum Erreichen von UE zu Woche 24			
Woche 24	POLARIS	HR: 0,39 [0,25; 0,59]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^b
Zeit bis zum Erreichen von SUE zu Woche 24			
Woche 24	POLARIS	HR: 1,23 [0,21; 7,35]; p=0,8229	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
Zeit bis zum Erreichen von UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 24			
Woche 24	POLARIS	HR: <0,001 [<0,001;]; p=0,9899	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
Anteil der Patienten mit UE zu Woche 24			
Woche 24	POLARIS	RR: 0,75 [0,64; 0,87]; p=0,0001	Hinweis / gering ^b
Anteil der Patienten mit SUE zu Woche 24			
Woche 24	POLARIS	RR: 1,45 [0,25; 8,36]; p=1,0000	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
Anteil der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 24			

Kategorie Endpunkte Zeitpunkt	Studie	Effektschätzer (Guselkumab vs. Fumarsäureester) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Woche 24	POLARIS	RR*: 0,00 [0,00; 0,00]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^b
<p>a: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den transformierten Schwellenwerten (Kehrwert) in der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“:</p> <p>erheblich: $1,33 \leq \text{untere Grenze des 95\%-KIs}$ beträchtlich: $1,11 \leq \text{untere Grenze des 95\%-KIs} < 1,33$ gering: $\text{untere Grenze des 95\%-KIs} < 1,11$</p> <p>b: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den Schwellenwerten in der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“:</p> <p>gering: $0,9 \leq \text{obere Grenze des 95\%-KIs}$ beträchtlich: $0,75 \leq \text{obere Grenze des 95\%-KIs} < 0,9$ erheblich: $\text{obere Grenze des 95\%-KIs} < 0,75$</p> <p>*Bei Verwendung einer 0,5-Korrektur beträgt das RR=0,03 [0,00; 0,48]</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; OC: Observed Cases; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p>			

Teilpopulation B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer 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

Der Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zur zVT Adalimumab wird auf Basis der direkt vergleichenden, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo- und aktiv-kontrollierten Phase III-Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 (Evidenzstufe Ib) sowie der Meta-Analyse (Evidenzstufe Ia) aus den beiden Studien bewertet. Diese erlaubt aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Studiendauer und der erhobenen und im Anwendungsgebiet relevanten Endpunkte eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber Adalimumab. Aufgrund der hohen qualitativen Ergebnissicherheit der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 und der konsistenten Behandlungseffekte von Guselkumab in der Meta-Analyse wird zusammenfassend die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab in der Teilpopulation B als **Beleg** bewertet.

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 VOYAGE 1 Studie verstarb ein Patient im Adalimumab-Arm zwischen Woche 24 und Woche 48. In der VOYAGE 2 Studie 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 in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zu allen analysierten Zeitpunkten signifikant überlegen. Insbesondere die Responder-Analysen zu Woche 48 in der VOYAGE 1 Studie anhand des Schwellenwerts PASI 100, der einer kompletten Abheilung der Psoriasis entspricht, konnte die Überlegenheit von Guselkumab in der langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen aufzeigen (PASI 100 zu Woche 48: Guselkumab 45% vs. Adalimumab 23%). Die langfristige Wirksamkeit von Guselkumab wird auch durch die signifikant höheren Ansprechraten in der anhaltenden PASI 90-Response, das heißt im Anteil der Patienten, die sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 48 angesprochen haben, deutlich (Guselkumab 70% vs. Adalimumab 45%). Auch 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. Des Weiteren erreichten die Patienten die PASI 100-Response sowie einen absoluten PASI-Score ≤ 1 im Verlauf der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 nicht nur signifikant häufiger, sondern sprachen auch signifikant früher auf die Therapie an.

Auch hinsichtlich des PSSD war Guselkumab der zVT Adalimumab signifikant überlegen. Insbesondere die Ergebnisse der Meta-Analyse ließen im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom- und PSSD-Sign-Score sowie im Hinblick auf deren wichtigsten einzelnen Komponenten „Itch“, „Pain“ und „Scaling“ von 0 auf die Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Adalimumab schließen. 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% vs. 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-Scores von 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 VOYAGE 1 Studie zu Woche 48.

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

Subgruppenanalyse

Eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch demographische und krankheits-spezifische Charakteristika sowie durch die medizinische Vorgeschichte und aktuelle Diagnose der Patienten kann ausgeschlossen werden, da nur Interaktionen bezüglich einzelner Endpunkte vorlagen, die stets gleichgerichtet waren. Somit besteht der Zusatznutzen von Guselkumab ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren.

Zusammenfassung

In der Gesamtschau zeigt Guselkumab verglichen mit Adalimumab eine Überlegenheit bezüglich der kompletten Abheilung der Psoriasis und der langfristigen Freiheit von schwerwiegenden krankheitsspezifischen Symptomen.

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.

Die nachfolgende Tabelle zeigt zusätzlich die Ableitung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der Schwellenwerte im IQWiG-Methodenpapier.

Tabelle 4-D: Übersicht der Ergebnisse der wichtigen Endpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation B

Kategorie Endpunkte Zeitpunkt	Studie	Effektschätzer (Guselkumab vs. Adalimumab) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität			
Psoriasis Area and Severity Index (PASI)			
Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response zu Woche 24/48			
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 1,60 [1,27; 2,02]; p<0,01	Beleg / beträchtlich ^a
Woche 48	VOYAGE 1	RR: 2,08 [1,49; 2,89]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^a
Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤1 zu Woche 24/48			
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 1,64 [1,39; 1,92]; p<0,01	Beleg / erheblich ^a
Woche 48	VOYAGE 1	RR: 1,98 [1,56; 2,53]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^a
Zeit bis zum Erreichen der PASI 100-Response			
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	HR: 1,75 [1,35; 2,27]; p<0,01	Beleg / erheblich ^a
Woche 48	VOYAGE 1	HR: 2,00 [1,46; 2,75]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^a
Zeit bis zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤1 zu Woche 24/48			
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	HR: 1,78 [1,43; 2,22]; p<0,01	Beleg / erheblich ^a
Woche 48	VOYAGE 1	HR: 1,73 [1,31; 2,29]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^a
Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD)			
PSSD-Symptom-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 24/48			
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 1,92 [1,40; 2,64]; p<0,01	Beleg / erheblich ^a
PSSD Itch Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Itch Component von 0 zu Woche 24/48			
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 1,84 [1,38; 2,46]; p<0,01	Beleg / erheblich ^a
PSSD Pain Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Pain Component von 0 zu Woche 24/48			
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 1,53 [1,25; 1,87]; p<0,01	Beleg / beträchtlich ^a

Kategorie Endpunkte Zeitpunkt	Studie	Effektschätzer (Guselkumab vs. Adalimumab) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
PSSD-Sign-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von 0 zu Woche 24/48			
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 2,23 [1,53; 3,25]; p<0,01	Beleg / erheblich ^a
PSSD Scaling Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score im Scaling Component 0 zu Woche 24/48			
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 1,97 [1,50; 2,58]; p<0,01	Beleg / erheblich ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Dermatology Life Quality Index (DLQI)			
Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24/48			
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 1,60 [1,33; 1,92]; p<0,01	Beleg / erheblich ^a
Sicherheit			
Sicherheit und Verträglichkeit			
UE zu Woche 28/48			
Woche 28	VOYAGE 1	RR: 0,98 [0,83; 1,15]; p=0,8130	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
	VOYAGE 2	RR: 0,95 [0,80; 1,13]; p=0,5910	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 0,96 [0,86; 1,08]; p=0,54	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
Woche 48	VOYAGE 1	RR: 1,03 [0,91; 1,18]; p=0,6977	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
Schwere UE zu Woche 28/48			
Woche 28	VOYAGE 1	RR: 0,55 [0,17; 1,80]; p=0,3860	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
	VOYAGE 2	RR: 0,29 [0,07; 1,21]; p=0,1212	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 0,43 [0,17; 1,06]; p=0,07	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
Woche 48	VOYAGE 1	RR: 0,65 [0,26; 1,60]; p=0,3567	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
SUE zu Woche 28/48			
Woche 28	VOYAGE 1	RR: 0,47 [0,13; 1,80]; p=0,3423	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
	VOYAGE 2	RR: 0,74 [0,27; 2,03]; p=0,5809	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b

Kategorie Endpunkte Zeitpunkt	Studie	Effektschätzer (Guselkumab vs. Adalimumab) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 0,63 [0,28; 1,40]; p=0,26	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
Woche 48	VOYAGE 1	RR: 0,60 [0,23; 1,59]; p=0,3299	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28/48			
Woche 28	VOYAGE 1	RR: 0,37 [0,08; 1,80]; p=0,2879	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
	VOYAGE 2	RR: 0,49 [0,13; 1,93]; p=0,4476	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 0,43 [0,15; 1,22]; p=0,11	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
Woche 48	VOYAGE 1	RR: 0,47 [0,13; 1,80]; p=0,3423	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
UE von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28/48			
Woche 28	VOYAGE 1	RR: 0,93 [0,69; 1,25]; p=0,6388	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
	VOYAGE 2	RR: 1,06 [0,79; 1,44]; p=0,7355	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 0,99 [0,80; 1,23]; p=0,94	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
Woche 48	VOYAGE 1	RR: 1,09 [0,88; 1,36]; p=0,4992	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28/48			
Woche 28	VOYAGE 1	RR: 0,40 [0,15; 1,07]; p=0,0620	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
	VOYAGE 2	RR: 0,58 [0,27; 1,26]; p=0,1820	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 0,50 [0,27; 0,93]; p=0,03	Beleg / gering ^b
Woche 48	VOYAGE 1	RR: 0,44 [0,18; 1,11]; p=0,1116	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
a: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den transformierten Schwellenwerten (Kehrwert) in der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“: erheblich: $1,33 \leq$ untere Grenze des 95%-KIs beträchtlich: $1,11 \leq$ untere Grenze des 95%-KIs $<1,33$ gering: untere Grenze des 95%-KIs $<1,11$			

Kategorie Endpunkte Zeitpunkt	Studie	Effektschätzer (Guselkumab vs. Adalimumab) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
<p>b: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den Schwellenwerten in der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“:</p> <p>gering: $0,9 \leq \text{obere Grenze des 95\%-KIs}$</p> <p>beträchtlich: $0,75 \leq \text{obere Grenze des 95\%-KIs} < 0,9$</p> <p>erheblich: $\text{obere Grenze des 95\%-KIs} < 0,75$</p> <p>c: Meta-Analyse mit festem Effekt</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: relatives Risiko; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48; Woche 28/48: Woche 28 und / oder 48</p>			

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Fragestellung

Guselkumab ist zugelassen zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (Janssen 2017b).

Im Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf Grundlage des oben genannten Anwendungsgebietes zwei Teilpopulationen und die dazugehörigen zVT fest (G-BA 2016a). Aus dieser Einteilung ergeben sich die folgenden beiden Fragestellungen:

Fragestellung A: Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab 100 mg zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie geeignet sind, gegenüber der vom G-BA definierten zVT hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der bestverfügbaren Evidenzstufe aus RCT (Evidenzstufe Ib) oder Meta-Analysen aus RCT (Evidenzstufe Ia) zu bewerten?

Fragestellung B: Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab 100 mg zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Psoriasis bei erwachsenen Patienten, 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, gegenüber der vom G-BA definierten zVT hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der bestverfügbaren Evidenzstufe aus RCT (Evidenzstufe Ib) oder Meta-Analysen aus RCT (Evidenzstufe Ia) zu bewerten?

Patienten

Der medizinische Nutzen bzw. medizinische Zusatznutzen von Guselkumab wird gemäß der vom G-BA definierten zwei Patientenpopulationen untersucht:

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

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.

Intervention

Guselkumab ist ein komplett humaner monoklonaler Immunglobulin-G1-Lambda (IgG1 λ)-Antikörper gegen Interleukin-23 (IL-23). Der IL-23/T-Helferzellen 17 (TH17) Signalweg ist der zentrale Pathomechanismus der Psoriasis. Die Behandlung mit Guselkumab erfolgt mit einer Dosierung von 100 mg mittels subkutaner Injektion zu Woche 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle acht Wochen (q8w) (Janssen 2017b).

Vergleichstherapie

Gemäß der Vorgaben des G-BA zur zVT und den darauf basierenden Festlegungen in Abschnitt 3.1 von Modul 3 wurden folgende zweckmäßige Vergleichstherapien definiert (G-BA 2016a, 2017d):

zVT Teilpopulation A: Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett-A-Licht), Schmalband-Ultraviolett-B-Licht (NB-UVB)) oder Secukinumab.

zVT Teilpopulation B: Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab.

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab erfolgt anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte.

Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung A und B werden nur die bestverfügbare Evidenz aus RCT (Evidenzstufe Ib) oder Meta-Analysen aus RCT (Evidenzstufe Ia) herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellungen geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Studienendpunkte sowie das Studiendesign; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-E und Tabelle 4-F.

Tabelle 4-E: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in die Nutzenbewertung für Guselkumab in der Teilpopulation A

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind	A1	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder oder Jugendliche (<18 Jahre) • Patienten ohne mittelschwere bis schwere Psoriasis • Patienten mit anderen Psoriasis-Arten als Plaque-Psoriasis • Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die nicht für eine systemische Therapie geeignet sind 	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenpopulation gemäß der Fachinformation von Guselkumab (Janssen 2017b). • Definition der Teilpopulation A gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zur Beratungsanforderung 2016-B-015 (G-BA 2016a)
Intervention	E2	Guselkumab 100 mg zu Woche 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 8 Wochen (q8w), subkutane Injektion	A2	Guselkumab in nicht zugelassener Dosierung	Intervention einschließlich Dosierung gemäß der Fachinformation (Janssen 2017b)
Vergleichstherapie	E3	<ul style="list-style-type: none"> • Fumarsäureester, oder • Ciclosporin, oder • Methotrexat, oder • Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB), oder • Secukinumab In der jeweiligen zugelassenen Dosierung gemäß der Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen. Nicht-medikamentöse Therapien in einem gemäß aktuellen, deutschen Leitlinien maßgeblichen Anwendungsschema	A3	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleichstherapie gemäß E3 in nicht zugelassener Dosierung und/oder Anwendungsschema • Andere Vergleichstherapien 	Festlegung der Vergleichstherapie der Teilpopulation A gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zur Beratungsanforderung 2016-B-015 (G-BA 2016a)
Endpunkte	E4	Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.5.2 angegebenen patientenrelevanten Endpunkte in den folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität 	A4	Endpunkte, die nicht zur Bewertung der in E4 genannten Kategorien verwendet werden können	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben § 5 Abs. 2 VerfO (G-BA 2016b)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
	<ul style="list-style-type: none"> • Morbidität • (gesundheitsbezogene) Lebensqualität • Nebenwirkungen 		
Studientyp	E5 <ul style="list-style-type: none"> • RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation • Meta-Analyse aus RCT oder systematische Übersichtsarbeiten zu RCT auf Basis von Rohdaten 	A5 <ul style="list-style-type: none"> • Studien, die nicht randomisiert oder nicht kontrolliert sind • RCT von denen noch keine Studienergebnisse vorliegen • Meta-Analyse oder systematische Übersichtsarbeiten auf Basis publizierter, aggregierter Daten • Mehrfachpublikation oder Conference Abstracts ohne relevante Zusatzinformation 	Empfehlung der Evidenzstufen Ia und Ib gemäß § 5 Abs. 3 VerFO (IQWiG 2017a)
Studiendauer	E6 Mindestens 24 Wochen	A6 Weniger als 24 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestdauer nach Vorgabe der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zur Beratungsanforderung 2016-B-015 (G-BA 2016a) • Empfehlungen der EMA-Leitlinie (EMA 2004)
Sprache	E7 Englisch oder Deutsch	A7 Andere Sprache als Englisch oder Deutsch	Standardsprache der Publikationen und Sprache des vorliegenden Dossiers
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EMA: European Medicines Agency; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NB-UVB: Schmalband-Ultraviolett-B-Licht; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; q8w: alle acht Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie/n; VerFO: Verfahrensordnung			

Tabelle 4-F: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in die Nutzenbewertung für Guselkumab in der Teilpopulation B

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
Patientenpopulation	E1	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	A1	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder oder Jugendliche (<18 Jahre) • Patienten ohne mittelschwere bis schwere Psoriasis • Patienten mit anderen Psoriasis-Arten als Plaque-Psoriasis • Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die weder eine systemische einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA noch eine biologische Vortherapie hatten • Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA beendet haben (aus anderen Gründen als dem unzureichenden Ansprechen oder einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien) 	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenpopulation gemäß der Fachinformation von Guselkumab (Janssen 2017b) • Definition der Teilpopulation B gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zur Beratungsanforderung 2016-B-015 (G-BA 2016a)
Intervention	E2	Guselkumab 100 mg zu Woche 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 8 Wochen (q8w), subkutane Injektion	A2	Guselkumab in nicht zugelassener Dosierung	Intervention einschließlich Dosierung gemäß der Fachinformation (Janssen 2017b)
Vergleichstherapie	E3	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab, oder • Infliximab, oder • Ustekinumab, oder • Secukinumab 	A3	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleichstherapie gemäß E3 in nicht zugelassener Dosierung • Andere Vergleichstherapie als E3 	Festlegung der Vergleichstherapie der Teilpopulation B gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zur Beratungsanforderung 2016-B-015 (G-BA 2016a)

Kategorie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung	
	In der jeweiligen zugelassenen Dosierung gemäß der Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen			
Endpunkte	E4 Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.5.2 angegebenen patientenrelevanten Endpunkte in den folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • (gesundheitsbezogene) Lebensqualität • Nebenwirkungen 	A4	Endpunkte, die nicht zur Bewertung der in E4 genannten Kategorien verwendet werden können	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben § 5 Abs. 2 VerfO (G-BA 2016b)
Studientyp	E5 <ul style="list-style-type: none"> • RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation • Meta-Analyse aus RCT oder systematische Übersichtsarbeiten zu RCT auf Basis von Rohdaten 	A5	<ul style="list-style-type: none"> • Studien, die nicht randomisiert oder nicht kontrolliert sind • RCT von denen noch keine Studienergebnisse vorliegen • Meta-Analyse oder systematische Übersichtsarbeiten auf Basis publizierter, aggregierter Daten • Mehrfachpublikation oder Conference Abstracts ohne relevante Zusatzinformation 	Empfehlung der Evidenzstufen Ia und Ib gemäß § 5 Abs. 3 VerfO (G-BA 2016b; IQWiG 2017a)
Studiendauer	E6 Mindestens 24 Wochen	A6	Weniger als 24 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestdauer nach Vorgabe der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zur Beratungsanforderung 2016-B-015 (G-BA 2016a) • Empfehlungen der EMA-Leitlinie (EMA 2004)
Sprache	E7 Englisch oder Deutsch	A7	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch	Standardsprache der Publikationen und Sprache des vorliegenden Dossiers

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
	AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EMA: European Medicines Agency; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; q8w: alle acht Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie/n; VerfO: Verfahrensordnung		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 21.09.2017 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken (jeweils über die Suchoberfläche Ovid) durchgeführt:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank angepasst und in einheitliche Blöcke zu Indikation, zu Intervention und je nach Datenbank zu Studientyp gegliedert. Für MEDLINE und EMBASE wurde der validierte Wong-Filter verwendet (Wong et al. 2006).

Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategien erfolgt in Anhang 4-A.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B.

krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 18.09.2017 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>)
- EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)
- PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)
- ICTRP Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>)

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die detaillierten Suchstrategien sind Anhang 4-B zu entnehmen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 0 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Bewertung der resultierenden Publikationen erfolgte zunächst auf Titel- bzw. Abstract- und anschließend auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-E und Tabelle 4-F).

Die in den Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand der Informationen aus den Studienregistern hinsichtlich ihrer Relevanz beurteilt.

Zwei Reviewer nahmen die Bewertung unabhängig voneinander vor, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß obenstehender Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Zur Extraktion wurde der jeweilige klinische Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) der eingeschlossenen Studien herangezogen. Die Bewertung erfolgte für folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene (A):
 - Erzeugung der Randomisierungssequenz,
 - Verdeckung der Gruppenzuteilung,
 - Verblindung von Patienten bzw. Behandlern,
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung,
 - Sonstige Aspekte

Bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (B) wurden nach den Vorgaben der Modulvorlage (insbesondere Anhang 4-F) folgende Aspekte bewertet:

- Verblindung der Endpunkterheber,
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips,
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung,
- Sonstige Aspekte

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte die Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene. Hierzu wurden folgende Kategorien gemäß IQWiG-Methodenpapier herangezogen (IQWiG 2017a):

- *Hohe Ergebnissicherheit*

Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial

- *Mäßige Ergebnissicherheit*
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial
- *Geringe Ergebnissicherheit*
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisiert vergleichenden Studie

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit (s.o.) erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und den Anforderungen im Methodenpapier des IQWiG (IQWiG 2017a).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen RCT in Abschnitt 4.3.1.2.1 und dem zugehörigen Flow-Chart (Anhang 4-E) erfolgte auf Basis der Items 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements sowie der Informationen

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

aus dem CONSORT-Flow-Chart. Daher wurden die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllt.

Das Ziel der Studie, das Studiendesign, die Interventionen, die Zielgrößen und die Studienpopulation (Ein- und Ausschlusskriterien) wurden anhand der Items 2b bis 6 beschrieben. Die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Durchführung der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen (allocation concealment), die Verblindung von Patienten und Behandlern sowie die adäquate Anwendung der statistischen Analysemethoden zur Bewertung der Zielkriterien und ggf. zur Durchführung von Subgruppenanalysen wurden anhand der Items 7 bis 12 beschrieben.

Bei der Bewertung im Hinblick auf die dargestellten Ergebnisse wird – entsprechend der Vorgaben des CONSORT-Statements – v.a. der Patientenfluss berücksichtigt, d. h. die Zahl der tatsächlich eingeschlossenen und randomisierten Patienten, der tatsächlich behandelten Patienten sowie die Zahl der Patienten, die in die Analysen eingingen. Studienabbrüche und ggf. Therapiewechsel sind präzise beschrieben. Angaben zum Zeitraum der Durchführung der Studie und ggf. der Nachbeobachtung sind ebenso präzise beschrieben wie die Tatsache, ob die Studie planmäßig beendet wurde bzw. warum eine vorzeitige Beendigung erfolgte. Zur Beschreibung dieser Aspekte wurden die Items 13 und 14 herangezogen. Außerdem wird der Patientenfluss in der jeweiligen Studie anhand eines Flow-Charts aus dem CONSORT dargestellt (Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 0 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien POLARIS (Teilpopulation A), VOYAGE 1 und VOYAGE 2 (Teilpopulation B) werden alle erhobenen Charakteristika zu Studienbeginn in Tabelle 4-G und Tabelle 4-H dargestellt.

Tabelle 4-G: Patientencharakteristika der Studie POLARIS zu Baseline

Charakteristikum	Teilpopulation A
	Ausprägung POLARIS
<i>Demografische Charakteristika</i>	
Geschlecht, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich
Alter zu Baseline (Jahre), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • <45 • ≥45 bis <65 • ≥65
Gewicht zu Baseline (kg)	<ul style="list-style-type: none"> • MW (SD) • Median • Min / Max • Q1 / Q3
Body Mass Index (BMI) zu Baseline (kg/m ²)	<ul style="list-style-type: none"> • MW (SD) • Median • Min / Max • Q1 / Q3
Ethnische Gruppe, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Weiß • Schwarz • Asiatisch • Multiple ethnische Herkunft • Andere
<i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>	
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • <15 • ≥15 • Unbekannt
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • <20 • ≥20
IGA-Wert zu Baseline, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Clear • Minimal • Mild • Moderate • Severe
DLQI-Wert zu Baseline (0 bis 30)	<ul style="list-style-type: none"> • MW (SD) • Median • Min / Max • Q1 / Q3

Charakteristikum	Teilpopulation A	
	Ausprägung POLARIS	
<i>Medizinische Vorgeschichte und aktuelle Diagnose</i>		
Phototherapie, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Nie erhalten • Jemals erhalten 	
Art der Phototherapie, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • UVB • Topische PUVA • Systemische PUVA • Andere 	
Topische Therapie (außer Shampoos und topische Feuchtigkeitsspender), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Nie erhalten • Jemals erhalten 	
Art der topischen Therapie, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Hochwirksames topisches Kortikosteroid (Klasse III und IV) • Andere Kortikosteroide (z.B. Cignolin) • Calcipotriene • Tacrolimus, Pimegrolimus • Andere topische Therapie 	
BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator Global Assessment; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; UVB: Ultraviolett-B-Licht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen plus Ultraviolett-A-Licht; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-H: Patientencharakteristika der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zu Baseline

Charakteristikum	Teilpopulation B	
	Ausprägung VOYAGE 1	Ausprägung VOYAGE 2
<i>Demografische Charakteristika</i>		
Geschlecht, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich 	<ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich
Geografische Region, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika • Nicht Nordamerika 	<ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika • Nicht Nordamerika
Alter zu Baseline (Jahre), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • <45 • ≥45 bis <65 • ≥65 	<ul style="list-style-type: none"> • <45 • ≥45 bis <65 • ≥65
Gewicht zu Baseline (kg) nach Quartilen, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • <75 • ≥75 bis <86,5 • ≥86,5 bis <100 • ≥100 • Unbekannt 	<ul style="list-style-type: none"> • <74,1 • ≥74,1 bis <86,1 • ≥86,1 bis <100 • ≥100
Gewicht zu Baseline (kg), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • ≤90 • >90 	<ul style="list-style-type: none"> • ≤90 • >90

Charakteristikum	Teilpopulation B	
	Ausprägung VOYAGE 1	Ausprägung VOYAGE 2
	<ul style="list-style-type: none"> • Unbekannt 	
Body Mass Index (BMI) zu Baseline (kg/m ²), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Normal (<25) • Übergewicht (25 bis <30) • Adipös (≥30) • Unbekannt 	<ul style="list-style-type: none"> • Normal (<25) • Übergewicht (25 bis <30) • Adipös (≥30)
Ethnische Gruppe, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Weiß • Andere 	<ul style="list-style-type: none"> • Weiß • Andere
<i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>		
Alter bei Diagnose (Jahre), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • <25 • ≥25 	<ul style="list-style-type: none"> • <25 • ≥25
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • <15 • ≥15 	<ul style="list-style-type: none"> • <15 • ≥15
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • <20 • ≥20 	<ul style="list-style-type: none"> • <20 • ≥20
IGA-Wert zu Baseline, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • 0 bis 3 (clear, minimal, mild) • 4 (severe) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 bis 3 (clear, minimal, mild) • 4 (severe)
DLQI-Wert zu Baseline (0 bis 30), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • ≤10 • >10^a • Unbekannt 	<ul style="list-style-type: none"> • ≤10 • >10^a • Unbekannt
BSA-Wert zu Baseline (%), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • <20 • ≥20 	<ul style="list-style-type: none"> • <20 • ≥20
Psoriasis Arthritis zu Baseline, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
<i>Medizinische Vorgeschichte und aktuelle Diagnose</i>		
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Nie erhalten • Jemals erhalten • Unbekannt 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie erhalten • Jemals erhalten
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Nie erhalten • Jemals erhalten 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie erhalten • Jemals erhalten
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Nie erhalten • Jemals erhalten 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie erhalten • Jemals erhalten
Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Jemals erhalten 	<ul style="list-style-type: none"> • Jemals erhalten
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Nie erhalten • Jemals erhalten 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie erhalten • Jemals erhalten

Charakteristikum	Teilpopulation B	
	Ausprägung VOYAGE 1	Ausprägung VOYAGE 2
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Nie erhalten • Jemals erhalten 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie erhalten • Jemals erhalten
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Nie erhalten • Jemals erhalten 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie erhalten • Jemals erhalten
<p>a. In der Teilpopulation A und Teilpopulation B wird nur die Ausprägung des DLQI>10 dargestellt. BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator Global Assessment; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; n: Anzahl der Patienten; NB-UVB: Schmalband-Ultraviolett-B-Licht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen plus Ultraviolett-A-Licht; TNFα: Tumornekrosefaktor-alpha</p>		

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt (BMG 2014). Als patientenrelevant soll verstanden werden, wie ein Patient fühlt, ob er seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt (IQWiG 2017a). Entscheidend ist daher, welche therapeutischen Ziele erreicht werden sollen. Diese sind indikations-, krankheits- und patientenspezifisch.

Die Zielgrößen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in den vorliegenden Studien berücksichtigt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Bei der Plaque-Psoriasis handelt es sich um die häufigste Form der Psoriasis. Sie zählt zu den chronischen, rezidivierenden, entzündlichen Hauterkrankungen und stellt keine unmittelbar tödlich verlaufende Erkrankung dar (Claes et al. 2006). Daher wurde die Mortalität nicht gesondert als patientenrelevante Zielgröße in den vorliegenden Studien erhoben. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen (UE) dokumentiert wurden.

Die sichtbaren Ausprägungen der Erkrankung, wie großflächige psoriatische Plaques, verursachen bei den Patienten einen erheblichen Leidensdruck und starke Einschränkungen der Lebensqualität (Feldman et al. 2016). Viele Patienten berichten zusätzlich über Hautschmerzen, Juckreiz sowie Blutungen an den betroffenen Körperstellen (Boehncke und Schön 2015). Die krankheitsbezogenen Symptome können von diskreten, umschriebenen Arealen bis zur flächenhaften Erkrankung des gesamten Hautorgans variieren (Claes et al. 2006). Daher werden bei der Psoriasis sowohl der ganze Körper, als auch bestimmte Lokalisationen der Läsionen für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Endpunkte, die eine Linderung oder gar Heilung der Symptome messen, sind der patientenrelevanten Zielgröße Morbidität zuzuordnen. Neben der objektiven Beurteilung des Schweregrads der Symptome anhand valider Messinstrumente, wie z.B. dem PASI-Score, kann eine Linderung der spürbaren Symptome am besten über die Wahrnehmung der Patienten selbst gemessen werden.

Die Endpunkte, die das subjektive Krankheitsempfinden und die damit einhergehende Lebensqualität des betroffenen Patienten direkt widerspiegeln, werden PROs genannt und werden vom G-BA als unmittelbar patientenrelevant betrachtet.

Die oben dargestellten Nutzenkategorien werden durch die in der folgenden Tabelle 4-I gelisteten Endpunkte dargestellt. Alle betrachteten Endpunkte werden für beide Teilpopulationen als patientenrelevant eingestuft, da sie die krankheitsbedingte Morbidität inklusive patientenrelevanter Therapieziele abbilden und umfassend den Gesundheitszustand des Patienten beschreiben. Eine ausführliche Beschreibung der Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung findet sich im Nachgang der Tabelle.

In der für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie VOYAGE 1 erfolgte die Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte zu Woche 24 und zu Woche 48, in den Studien VOYAGE 2 und POLARIS zu Woche 24. Die Ergebnisse zu Woche 48 der Studie VOYAGE 2 sind aufgrund des Crossovers von der zVT Adalimumab zu Guselkumab in Woche 28 nicht interpretierbar und werden daher nur zur Vervollständigung der Analysen im vorliegenden Dossier ergänzend und deskriptiv dargestellt. Für den Vergleich der Wirksamkeit von Guselkumab gegenüber der entsprechenden zVT wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer zugeteilten Behandlungsgruppe herangezogen, unabhängig davon, ob sie die zugeteilte Behandlung erhielten (ITT-Population). Für den Vergleich der Sicherheit wurden alle Patienten herangezogen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (As-treated). Eine genaue Beschreibung des Studiendesigns der Studien POLARIS, VOYAGE 1 und VOYAGE 2 findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Tabelle 4-I: Eingeschlossene patientenrelevante Endpunkte der Studien POLARIS, VOYAGE 1 und VOYAGE 2

	Teilpopulation A	Teilpopulation B	
	POLARIS	VOYAGE 1	VOYAGE 2
Morbidität			
Psoriasis Area and Severity Index (PASI)			
Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response zu Woche 24/48	X	X	X
Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24/48	X	X	X
Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 24/48	X	X	X
Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 24/48	X	X	X
Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI 90-Response		X	
Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI 75-Response		X	

	Teilpopulation A	Teilpopulation B	
	POLARIS	VOYAGE 1	VOYAGE 2
Zeit bis zum Erreichen der PASI 100-Response	X	X	X
Zeit bis zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤ 1	X	X	X
Zeit bis zum Erreichen der PASI 90-Response	X	X	X
Zeit bis zum Erreichen der PASI 75-Response	X	X	X
Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI)			
Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24/48		X	X
Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI-Scores von 0		X	X
Prozentuale Verbesserung zur Baseline zu Woche 24/48		X	X
Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD)			
PSSD-Symptom-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 24/48		X	X
PSSD-Symptom-Score – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48		X	X
PSSD-Sign-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von 0 zu Woche 24/48		X	X
PSSD-Sign-Score – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48		X	X
PSSD-Itch-Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Itch-Component von 0 zu Woche 24/48		X	X
PSSD-Itch-Component – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48		X	X
PSSD-Pain-Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Pain-Component von 0 zu Woche 24/48		X	X
PSSD-Pain-Component – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48		X	X
PSSD-Scaling-Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score von 0 im Scaling-Component zu Woche 24/48		X	X
PSSD-Scaling-Component – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48		X	X

	Teilpopulation A	Teilpopulation B	
	POLARIS	VOYAGE 1	VOYAGE 2
PSSD-Component (Stinging, Burning, Skin tightness, Skin dryness, Cracking, Shedding or flaking, Redness, Bleeding) – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Score von 0 im jeweiligen Component zu Woche 24/48 ^a		X	X
PSSD-Component (Stinging, Burning, Skin tightness, Skin dryness, Cracking, Shedding or flaking, Redness, Bleeding) – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48 ^a		X	X
(gesundheitsbezogene) Lebensqualität			
Dermatology Life Quality Index (DLQI)			
Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24/48	X	X	X
Zeit bis zum Erreichen eines DLQI-Scores von 0 oder 1	X		
Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48		X	X
Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (SF-36)			
Mittlere Veränderung im SF-36 PCS zur Baseline zu Woche 24	X		X
Mittlere Veränderung im SF-36 MCS zur Baseline zu Woche 24	X		X
Nebenwirkungen			
Sicherheit und Verträglichkeit			
Zeit bis zum Auftreten eines UE	X	X	X
Anteil der Patienten mit mindestens einem UE	X	X	X
Zeit bis zum Auftreten eines SUE	X	X	X
Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE	X	X	X
Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE		X	X
Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE		X	X
Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten	X	X	X
Anteil der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	X	X	X
Anzahl der Todesfälle	X	X	X

	Teilpopulation A	Teilpopulation B	
	POLARIS	VOYAGE 1	VOYAGE 2
Anteil der Patienten mit UE von besonderem Interesse: Infektionen		X	X
Anteil der Patienten mit UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle		X	X
Anteil der Patienten mit UE nach bevorzugten Bezeichnungen (PT)	X ^b		
Anteil der Patienten mit schweren UE nach PT		X ^c	X ^c
Anteil der Patienten mit SUE nach PT	X	X ^d	X ^d
Anteil der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, nach PT	X	X ^e	X ^e

a Die Ergebnisse des Endpunkts werden in Modul 5 ergänzend aufgeführt.

b In der Studie POLARIS werden die UE nach PT berichtet, für die der Anteil der Patienten $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe beträgt.

c In den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 werden die schweren UE nach PT berichtet, für die der Anteil der Patienten $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe beträgt.

d In den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 werden die SUE nach PT berichtet, für die der Anteil der Patienten $\geq 2\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe beträgt.

e In den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 werden die UE, die zum Therapieabbruch führten, nach PT berichtet, für die der Anteil der Patienten $\geq 1\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe beträgt.

DLQI: Dermatology Life Quality Index; MCS: Mental Component Summary; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Summary; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; PT: bevorzugte Bezeichnung (preferred term); SF-36: Medical Outcomes Study 36Item Short Form; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48

Mortalität

Bei Psoriasis handelt es sich um eine nicht lebensbedrohliche Indikation, daher ist die Betrachtung der Mortalität als prädefinierter Studienendpunkt nicht üblich. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den UE dokumentiert wurden.

Morbidität

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Patientenrelevanz:

Der PASI misst den Schweregrad der Psoriasis-Erkrankung durch eine objektive Erhebung und Bewertung des Ausmaßes und der Ausbreitung der wichtigsten krankheitsspezifischen Symptome wie Rötung, Induration und Schuppung der Haut. Er ist ein anerkanntes validiertes und

valides Instrument (EMA 2004; Fredriksson und Pettersson 1978) und somit der patientenrelevanten Zielgröße Morbidität zuzuordnen, da er den Schweregrad der Erkrankung und patientenrelevante Symptome direkt widerspiegelt. Er wird als Messinstrument für die Response auf die Behandlung von Psoriasis-Erkrankungen von der europäischen und deutschen Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris empfohlen (EMA 2004; Nast et al. 2011). In Deutschland verwenden Ärzte den PASI standardmäßig zur Einstufung des Schweregrads und für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere (G-BA 2015, 2017a, 2017b). Des Weiteren ist die Verbesserung des PASI unmittelbar mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität korreliert, die mittels DLQI erhoben wird (Mattei et al. 2014; Puig 2015). Im vorliegenden Dossier werden die in den Leitlinien (EMA 2004; Nast et al. 2011) etablierten Schwellenwerte zur Abbildung der PASI-Responder betrachtet, wobei die Quantifizierung einer Abheilung der Erkrankung sowohl in relativem als auch absolutem Maß erfolgt:

- PASI 100: Eine 100% Reduktion des PASI-Werts zum Baseline-PASI entspricht einer symptomfreien Haut und somit einer kompletten Abheilung der Erkrankung.
- Ein absoluter PASI-Score ≤ 1 , der unabhängig vom Wert zu Baseline erhoben wird, entspricht ebenfalls einer symptomfreien Haut und somit einer vollständigen oder nahezu kompletten Abheilung der Psoriasis.
- PASI 90: Die EMA definiert eine mindestens 90% Verbesserung des PASI-Werts im Vergleich zum Baseline-PASI als Grenzwert für einen Behandlungserfolg (EMA 2004). Ryan et al. Bezeichnet eine mindestens 90% Reduktion des PASI-Werts zu Baseline als Parameter für ein optimales Ansprechen und Revicki et al. bewerten diesen als klinisch hoch relevant (EMA 2004; Revicki et al. 2008; Ryan et al. 2014).
- PASI 75: In der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris wird eine mindestens 75% Verbesserung des PASI-Werts im Vergleich zum Baseline-PASI als klinisch und für den Patienten relevanter Parameter bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikaments angesehen (Nast et al. 2011).

Die Patientenrelevanz der Endpunkte PASI 100, PASI 90 und PASI 75 wurde im Rahmen von frühen Nutzenbewertungen vom G-BA bereits anerkannt (G-BA 2015, 2017a, 2017b) und in der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV des G-BA zum Wirkstoff Guselkumab zur Behandlung der Psoriasis bestätigt (G-BA 2017c). Insbesondere ein absoluter PASI-Score ≤ 1 entspricht unabhängig vom Wert zu Baseline einer kompletten Abheilung der Psoriasis.

Zusammenfassend stellt der PASI einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da eine Verbesserung des PASI eine Verbesserung des Gesundheitszustands des Patienten direkt widerspiegelt.

Validität:

Die Validität und Reliabilität des PASI für Patienten mit Psoriasis wurde mehrfach in klinischen Studien belegt. Der PASI ist das am ausführlichsten validierte Bewertungsinstrument für die Bewertung des Schweregrads von Psoriasis-Erkrankungen (G-BA 2015; IQWiG 2017a;

Puzenat et al. 2010). Die Schwellenwerte zur Abbildung der PASI-Responder (PASI 100 bzw. ein absoluter PASI-Score ≤ 1 , PASI 90 und PASI 75) sind in den Leitlinien etabliert. Zusammenfassend ist der Endpunkt PASI als validiert und valide zu betrachten.

Operationalisierung:

Zur Bestimmung des PASI wird der Körper vom Arzt in die vier Bereiche Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten unterteilt. Eine einzelne Bewertung auf einer fünfstufigen Skala von 0 bis 4 der einzelnen Bereiche erfolgt jeweils nach Rötung, Induration und Schuppung (0=keine Beteiligung, 1=leichte Beteiligung, 2=mittlere Beteiligung, 3=schwere Beteiligung und 4=sehr schwere Beteiligung). Dem prozentualen Befall der jeweiligen Körperregion wird ein numerischer Wert von 0 bis 6 zugeordnet, wobei 0=keine Beteiligung, 1=1 bis 9% Beteiligung, 2=10 bis 29% Beteiligung, 3=30 bis 49% Beteiligung, 4=50 bis 69% Beteiligung, 5=70 bis 89% Beteiligung und 6=90 bis 100% Körperoberflächen-Beteiligung entspricht.

Bei der Berechnung des PASI werden die Symptomausprägungen gewichtet nach den Körperregionen und ihrem entsprechenden Anteil an der gesamten Körperoberfläche zusammengeführt (Fredriksson und Pettersson 1978). Der daraus resultierende Ergebnisscore des PASI kann Werte von 0 bis 72 erreichen, wobei ein höherer Wert eine schwerere Ausprägung der Krankheit anzeigt (EMA 2004). Medizinisch gesehen entspricht dabei der Wert 0 und 1 einer kompletten Abheilung der Psoriasis. Da bei der Visite immer kleinere Flecken und Rötungen entdeckt werden können und man somit nicht immer von einer 100%-igen Abheilung ausgehen kann (EMA 2004), wird ein PASI-Score von 1 ebenfalls als komplette Abheilung angesehen. Insgesamt ist der PASI ein geeignetes Instrument für die Messung der Morbidität der Psoriasis.

Zwischen den Studien POLARIS, VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gab es keine Unterschiede in der Operationalisierung des PASI.

Darstellung im Dossier:

Für die Teilpopulation A liegen Ergebnisse zum PASI zu Woche 24 für POLARIS vor.

Für die Teilpopulation B liegen Ergebnisse zum PASI zu Woche 24 für VOYAGE 1, VOYAGE 2 und die Meta-Analyse aus VOYAGE 1 und VOYAGE 2 vor (Abschnitt 4.2.5.3), sowie zu Woche 48 für VOYAGE 1. Für VOYAGE 2 erfolgt die Darstellung der Ergebnisse zu Woche 48 rein deskriptiv und ergänzend.

Der PASI wird im vorliegenden Dossier mit Hilfe von Responder- und Time-to-Event-Analysen untersucht. Als Responder sind die Patienten definiert, die eine PASI 100-Response bzw. einen absoluten PASI-Score ≤ 1 , eine PASI 90- und PASI 75-Response zu Woche 24 bzw. 48 erreicht haben.

Für die Teilpopulation B sind insbesondere die Responder-Analysen zu Woche 48, anhand der Schwellenwerte PASI 100 und absoluter PASI-Score ≤ 1 , die einer kompletten Abheilung der Psoriasis entsprechen, für das Aufzeigen einer langfristigen Freiheit schwerwiegender Symptome von großer Bedeutung. Daher werden die zwei Endpunkte primär für die Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab hinsichtlich PASI und der Nutzenkategorie Morbidität

herangezogen. Für die Time-to-Event-Analysen wird die Zeit bis zum Erreichen einer PASI 100-, PASI 90- und PASI 75-Response und eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode untersucht.

Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI)

Patientenrelevanz:

Der NAPSI ist der patientenrelevanten Zielgröße Morbidität zuzuordnen. Circa 40% der deutschen Psoriasis-Patienten sind von einer Nagel-Psoriasis betroffen (Augustin et al. 2010). Durch die Nagelveränderungen leiden die Patienten an Schmerzen und sind in ihrem Alltag, Haushalt oder in ihrer Arbeit eingeschränkt. Zudem fürchten über 90% der Patienten ein soziales Stigma durch die offen sichtbaren Nagelläsionen (Ortonne et al. 2013). Für den Einsatz in der Praxis und in klinischen Studien wird die Anwendung des 8-Punkte NAPSI empfohlen, da sich eine Korrelation zu Lebensqualitätsdaten, die mit Hilfe des DLQI erhoben wurden, nachweisen lässt (Kyriakou et al. 2014). Somit beschreibt der NAPSI die Verbesserung der Körperregion und der betroffenen Körperoberfläche bei der Indikation Psoriasis und ist per se als patientenrelevant einzustufen (G-BA 2016a, 2017b).

Validität:

Im Jahr 2003 war der NAPSI das erste quantitative Nagel-Bewertungsinstrument und wurde in fast allen großen pharmazeutischen Studien angewandt, in denen Nagel-Psoriasis bewertet wurde. Das beinhaltet mehr als 800 veröffentlichte Berichte, Poster und Abstracts im letzten Jahrzehnt (Manhart und Rich 2015). Darüber hinaus wurden durch 37 Dermatologen gute Übereinstimmungen bezüglich der Bewertung mit dem NAPSI gefunden. Das Wissen, welche Merkmale der Nagel-Psoriasis auf eine bestimmte Therapie ansprechen, hilft die Behandlung für Nagel-Psoriasis zu individualisieren. Außerdem ist der NAPSI eine Skala, die einfach zu berechnen ist und sensitiv auf Veränderungen reagiert (Verbesserung und Verschlechterung). Die Nagel-Bewertung kann schnell und einfach durchgeführt werden, so dass Krankenschwestern und Studienkoordinatoren das Ausmaß und die Lokalisation von Nagel-Psoriasis systematisch bewerten können (Rich und Scher 2003). Zusammenfassend ist der Endpunkt NAPSI als validiert und valide zu betrachten.

Operationalisierung:

Der NAPSI stellt ein valides und nützliches Instrument zur Bewertung einer Nagel-Psoriasis dar (G-BA 2015, 2017b). Dazu wird eine reproduzierbare und objektive Skala herangezogen, um den Schweregrad des Befalls zu beschreiben. Der NAPSI-Score ergibt sich aus der Summe des Nagelmatrix-Scores und des Nagelbett-Scores. Bei der Bewertung des Nagelmatrix-Scores werden die vier Symptome Tüpfelnägel, Leukonychie, rote Flecken im Bereich der Lunula und Brüchigkeit der Nagelplatte einzeln beurteilt. Der Nagelbett-Score wird durch die separate Analyse der vier Symptome Onycholyse, Splitterblutungen, Ölflecken und Nagelbett-Hyperkeratose erhoben (Rich und Scher 2003). Bei der Erhebung des Zielnagel-NAPSI wird der Nagel mit der am stärksten ausgeprägten Nagel-Psoriasis untersucht (Kyriakou et al. 2014) Der Zielnagel wird in vier Quadranten unterteilt, von denen jeder darauf geprüft wird, ob eines der

jeweils vier Symptome von Nagelmatrix oder Nagelbett vorliegt (0=kein Quadrant betroffen von einem oder mehr der vier Symptome bis 4=alle vier Quadranten betroffen von einem oder mehr der vier Symptome). Der Zielnagel erhält dadurch einen Score für Nagelbett-Psoriasis (0 bis 4) und einen für die Nagelmatrix-Psoriasis (ebenfalls 0 bis 4), je nachdem wie viele Quadranten von Nagelbett- und/oder Nagelmatrix-Psoriasis betroffen sind. Die Summe daraus ergibt den NAPSI-Score für den Zielnagel (0 bis 8), wobei ein höherer Wert eine stärkere Ausprägung widerspiegelt (Rich und Scher 2003).

Zwischen den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gab es keine Unterschiede in der Operationalisierung des NAPSI. In der Studie POLARIS wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Darstellung im Dossier:

In der Studie POLARIS wurde der NAPSI nicht erhoben, so dass nur für die Teilpopulation B Ergebnisse zum NAPSI zu Woche 24 für VOYAGE 1, VOYAGE 2 und die Meta-Analyse aus VOYAGE 1 und VOYAGE 2 vorliegen (Abschnitt 4.3.1.3.1.2), sowie zu Woche 48 für VOYAGE 1. Für VOYAGE 2 erfolgt die Darstellung der Ergebnisse zu Woche 48 rein deskriptiv und ergänzend.

Der NAPSI wird im vorliegenden Dossier mit Hilfe von Responder- und Time-to-Event-Analysen untersucht. Dabei werden als Responder die Patienten definiert, die einen NAPSI-Score von 0 zu Woche 24 bzw. 48, und somit eine Abheilung der Symptome erreicht haben. Darüber hinaus wird die prozentuale Verbesserung zur Baseline zu Woche 24 bzw. 48 untersucht.

Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD)

Patientenrelevanz:

Der PSSD ist der patientenrelevanten Zielgröße Morbidität zuzuordnen. Der PSSD ist ein PRO und erfasst direkt die Symptome („Symptoms“) und Anzeichen („Signs“) in einer vom betroffenen Patienten selbst beurteilten Schweregradeinteilung; dadurch spiegelt er direkt das subjektive Krankheitsempfinden und die damit verbundene Krankheitslast des Patienten wider. Somit ist PSSD unmittelbar als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten.

Validität:

Die Validität und Reliabilität des PSSD zur Erhebung von Symptomen und Anzeichen der mittelschweren bis schweren Psoriasis wurden in einer klinischen Studie gezeigt (Mathias et al. 2016). Es wurde ebenfalls dargestellt, dass der PSSD ein kurzgefasstes, aber umfangreiches Instrument ist, das nach den PRO-Richtlinien der FDA entwickelt wurde (FDA 2009), welches Beiträge von Patienten und Ärzten nutzt und für die elektronische Datenerfassung geeignet ist. Der PSSD erlaubt eine tägliche oder wöchentliche Bestimmung der Symptome, und beide Versionen (24 Stunden, sieben Tage) werden als verlässlich und valide angesehen (Mathias et al. 2016). Sowohl vorhandene Literatur als auch Patienteninterviews wurden zur Item-Entwicklung herangezogen. Der Fragebogen wurde mit Hilfe von Patienten- und Expertenfeedback

finalisiert (Feldman et al. 2016). Zusammenfassend ist der PSSD als validiert und valide zu betrachten.

Operationalisierung:

Der PSSD ist ein vom Patienten zu beantwortender Fragebogen, der den Schweregrad der Symptome („Symptoms“) und Anzeichen („Signs“) einer Psoriasis misst (Feldman et al. 2016). Der Fragebogen liegt in zwei Versionen vor, wobei der Unterschied in der Länge des betrachteten Zeitraums liegt: Eine 24-Stunden Version, in welcher die Erinnerung an die letzten 24 Stunden zur Beantwortung des Fragebogens genutzt werden soll, und eine Sieben-Tage Version, in der zur Beantwortung die letzten sieben Tage ins Gedächtnis gerufen werden sollen. Beide Versionen sind indikationsspezifische PRO-Instrumente und beinhalten elf Komponenten, die entweder den „Symptoms“ oder den „Signs“ zuzuordnen sind. Dabei werden fünf Komponenten für die „Symptom-Component“ und sechs Komponenten für die „Sign-Component“ gemessen:

Symptom-Component:

- Itch (Juckreiz)
- Pain (Schmerz)
- Stinging (Stechen)
- Burning (Brennen)
- Skin tightness (Hautspannung)

Sign-Component:

- Skin dryness (Trockenheit der Haut)
- Cracking (Rissbildung der Haut)
- Scaling (Schuppenbildung)
- Shedding or flaking (Abschuppung oder Abschälung)
- Redness (Rötung)
- Bleeding (Blutung)

Die Komponenten werden mit den jeweiligen numerischen Bewertungsskalen („numerical rating scale score“) von null bis zehn erfasst (0=nicht vorhanden bis 10=denkbar schlimmste Ausprägung). Die Ergebnisse werden in jeweils einen Ergebniswert für die Symptome (PSSD-Symptom-Score) und einen für die Anzeichen der Psoriasis (PSSD-Sign-Score) unterteilt, wobei ein höherer Ergebniswert eine stärkere Krankheitsausprägung anzeigt (Feldman et al. 2016).

Darstellung im Dossier:

Für die Teilpopulation A wird der PSSD nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da er in der POLRIS Studie nicht erhoben wurde.

Für die Teilpopulation B liegen Ergebnisse zum PSSD zu Woche 24 für VOYAGE 1, VOYAGE 2 und die Meta-Analyse aus VOYAGE 1 und VOYAGE 2 vor (Abschnitt 4.2.5.3), sowie zu Woche 48 für VOYAGE 1. Für VOYAGE 2 erfolgt die Darstellung der Ergebnisse zu Woche 48 rein deskriptiv und ergänzend.

Im vorliegenden Dossier wird der PSSD hinsichtlich der Symptome „Itch“ (Juckreiz) und „Pain“ (Schmerz) sowie des Anzeichens „Scaling“ (Schuppenbildung) untersucht, da diese Komponenten von den Betroffenen als besonders relevant eingeschätzt werden und vom G-BA als patientenrelevant anerkannt wurden (Feuerhahn et al. 2012; G-BA 2015; Usslar 2012). Dabei werden für jede Komponente Responder-Analysen zu Woche 24 bzw. 48 in der ITT-Population durchgeführt. Dazu wird der Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score bzw. PSSD-Sign-Score von 0 in der jeweiligen Komponente („Itch“, „Pain“ oder „Scaling“) zu Woche 24 bzw. 48 bestimmt. Neben der Responder-Analyse wird die mittlere Veränderung der drei aufgeführten Komponenten zu Woche 24 bzw. 48 untersucht. Die Analysen hinsichtlich der Symptome „Stinging“ (Stechen), „Burning“ (Brennen) und „Skin tightness“ (Hautspannung) sowie hinsichtlich der Anzeichen „Skin dryness“ (Trockenheit der Haut), „Cracking“ (Rissbildung der Haut), „Shedding or flaking“ (Abschuppung oder Abschälung), „Redness“ (Rötung) und „Bleeding“ (Blutung) werden ergänzend im Modul 5 dargestellt (Janssen 2017d).

Des Weiteren werden Responder-Analysen des gesamten PSSD-Symptom-Scores und des gesamten PSSD-Sign-Scores zu Woche 24 bzw. 48 in der ITT-Population durchgeführt. Dazu wird der Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score bzw. PSSD-Sign-Score von 0 zu Woche 24 bzw. 48 bestimmt. Neben den Responder-Analysen wird auch hier die mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24 bzw. 48 untersucht (Janssen 2017d).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Patientenrelevanz:

Der DLQI ist der patientenrelevanten Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität zuzuordnen. Der DLQI wird von der EMA und in der Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris empfohlen (EMA 2004; Nast et al. 2011). Da es sich hierbei um ein Instrument zur Erfassung der Wahrnehmung des an Psoriasis erkrankten Patienten hinsichtlich seiner Lebensqualität handelt, ist der DLQI unmittelbar als patientenrelevant anzusehen.

Validität:

Der DLQI ist ein etabliertes validiertes und valides Messinstrument zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit dermatologischen Erkrankungen (G-BA 2015, 2017a, 2017b), welches in der Literatur zahlreich belegt wird (Finlay und Khan 1994; Revicki et al. 2008; Shikiar et al. 2003; Shikiar et al. 2006). Darüber hinaus belegen Augustin et al., dass der DLQI-Fragebogen in insgesamt 85 Sprachen – darunter auch Deutsch – übersetzt und validiert wurde (Augustin et al. 1999).

Somit ist der DLQI als valide einzustufen. Ein DLQI von 0 oder 1 wird in der europäischen und deutschen Leitlinie als Therapieziel im Rahmen der Behandlung der Psoriasis definiert (Nast et al. 2011).

Operationalisierung:

Der DLQI ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung des Einflusses von dermatologischen Erkrankungen auf die Lebensqualität der Patienten. Der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt und besteht aus zehn Items. Der Ergebnisscore des DLQIs kann Werte von 0 bis 30 annehmen, wobei ein höherer Wert eine schwerere Ausprägung der Krankheit anzeigt (Finlay und Khan 1994). Ein DLQI von 0 oder 1 zeigt an, dass keine Beeinträchtigung der Lebensqualität vorliegt (Nast et al. 2011).

Zwischen den Studien POLARIS, VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gab es keine Unterschiede in der Operationalisierung des DLQI.

Darstellung im Dossier:

Für die Teilpopulation A liegen Ergebnisse zum DLQI zu Woche 24 aus der POLARIS Studie vor.

Für die Teilpopulation B liegen Ergebnisse zum DLQI zu Woche 24 für die VOYAGE 1 Studie, die VOYAGE 2 Studie und die Meta-Analyse aus den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien vor (Abschnitt 4.2.5.3), sowie zu Woche 48 für die VOYAGE 1 Studie. Für die VOYAGE 2 Studie erfolgt die Darstellung der Ergebnisse zu Woche 48 rein deskriptiv und ergänzend.

Im vorliegenden Dossier wird der DLQI mit Hilfe von Responder- und Time-to-Event-Analysen untersucht. Dabei werden Patienten als Responder definiert, die einen DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24 bzw. 48, und somit eine Befreiung von den Beeinträchtigungen der Lebensqualität erreicht haben. Des Weiteren wird eine Analyse der mittleren Veränderung zur Baseline zu Woche 24 bzw. 48 durchgeführt. Da der DLQI ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung des Einflusses dermatologischer Erkrankungen auf die Lebensqualität der Patienten darstellt und ein DLQI von 0 oder 1 eine unbeeinträchtigte Lebensqualität anzeigt, wird dieser Endpunkt primär für die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab hinsichtlich der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen.

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

Patientenrelevanz:

Beim SF-36 wird die Wahrnehmung des Patienten hinsichtlich seiner Lebensqualität wiedergegeben. Die Symptome einer Psoriasis-Erkrankung haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten. Juckreiz, Schmerz, Stechen, Brennen und Hautspannung, sowie die sichtbaren Ausprägungen wie großflächige Schuppenflechten, verursachen einen erheblichen Leidensdruck und starke Einschränkungen im Alltag, Haushalt oder bei der Arbeit. Zudem fürchten über 90% der Patienten ein soziales Stigma, z.B. durch die offen sichtbaren

Nagelläsionen bei einer Nagel-Psoriasis (Ortonne et al. 2013). Da der SF-36 Aussagen zur patientenrelevanten Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität zulässt (Darjani et al. 2014), handelt es sich beim SF-36 um einen patientenrelevanten Fragebogen.

Validität:

Der SF-36 ist ein generischer Patientenfragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Ware, Jr. und Sherbourne 1992). Die Validität und Reliabilität des SF-36 zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Psoriasis wurde mehrfach in der Literatur belegt (Bhosle et al. 2006; Shikiar et al. 2003; Shikiar et al. 2006) und der SF-36 ist als validiert und valide zu betrachten.

Operationalisierung:

Es werden für den SF-36 acht Subskalen erfasst, woraus zwei Summenskalen berechnet werden. Die Physical Component Summary (PCS) schließt die Subskalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. In die Mental Component Summary (MCS) gehen wiederum die Subskalen für Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ein. Jeder der acht Subskalen liegt eine Bewertung auf einer Skala von Null bis 100 zugrunde. Der Wert 100 beschreibt hierbei den besten Gesundheitszustand in der jeweiligen Kategorie (Ware 2000).

Zwischen den Studien POLARIS, VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gab es keine Unterschiede in der Operationalisierung des SF-36.

Darstellung im Dossier:

Für die Teilpopulation A liegen Ergebnisse zum SF-36 zu Woche 24 für die POLARIS Studie vor.

Für die Teilpopulation B liegen Ergebnisse zum SF-36 zu Woche 24 für die VOYAGE 2 Studie vor. Für die VOYAGE 2 Studie erfolgt die Darstellung der Ergebnisse zu Woche 48 rein deskriptiv und ergänzend.

Im vorliegenden Dossier wird der SF-36 mit Hilfe der Analyse der mittleren Veränderung im SF-36 PCS und MCS zur Baseline zu Woche 24 bzw. 48 untersucht.

Nebenwirkungen

Sicherheit und Verträglichkeit

Patientenrelevanz:

Unerwünschte Ereignisse (UE), die mit Hilfe der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit erfasst werden, können in Abhängigkeit ihrer Schwere und Häufigkeit sowohl einen mittelbaren als auch einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten haben. Grundsätzlich werden UE als

patientenrelevant anerkannt, da sie „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ messen (IQWiG 2017a).

Validität:

Erhebung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte nach internationalen Standards gemäß den Good Clinical Practice (GCP)-Verordnungen und wurde in regelmäßigen Abständen durch ein unabhängiges externes Datenüberwachungskomitee (DMC) während des Studienverlaufs überwacht. Dieses Vorgehen ist geeignet, eine subjektive Interpretation weitestgehend auszuschließen. Somit sind die Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit grundsätzlich als validiert und valide einzustufen.

Operationalisierung:

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde die Gesamtrate von „UE“, „SUE“, „Schwere UE“, „UE, die zum Therapieabbruch führten“, „die Anzahl der Todesfälle“, „UE von besonderem Interesse sowie „UE nach PT“, „Schwere UE nach PT“, „SUE nach PT“ und „UE, die zum Therapieabbruch führten, nach PT“, berücksichtigt. Die Erfassung der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit in den eingeschlossenen Studien folgt den internationalen Standards über eine Kodierung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

Zwischen den Studien POLARIS, VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gab es keine Unterschiede in der Operationalisierung der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit.

Unerwünschtes Ereignis (UE)

Bei einem UE handelt es sich um ein unvorhergesehenes medizinisches Ereignis, das bei einem Patienten während der Behandlung mit dem Präparat auftritt (treatment emergent adverse event, TEAE), wobei ein UE nicht zwingend in einem Kausalzusammenhang mit dem verabreichten medizinischen Präparat stehen muss. In den zugrundeliegenden Studien wurden die UE während der Studie in einem klinischen Prüfbogen (eCRF, electronic case report form) dokumentiert.

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

Als SUE wird der Tod, ein lebensbedrohliches Ereignis oder ein Ereignis, das zur Hospitalisierung oder einer Veränderung der Hospitalisierung führt, angesehen. Des Weiteren wird ein Ereignis, das zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung führt oder ein Ereignis, das eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist, als SUE angesehen. In den zugrundeliegenden Studien wurden die SUE während der Studie in einem SUE Prüfbogen (serious adverse event form) dokumentiert.

Schwere UE

Unter schwere UE werden die UE geführt, die besonderes Leid erzeugen, eine erhebliche Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit mit sich bringen und eine normale Funktionsweise im Alltag verhindern.

UE, die zum Therapieabbruch führten

Der Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, erfasste in den vorliegenden Studien Patienten, die die Therapie während der Behandlung mit dem Präparat aufgrund von UE abbrachen. Alle Therapieabbrüche und die Gründe für den Abbruch wurden vom Prüfer im eCRF dokumentiert.

Anzahl der Todesfälle

Bei einer Psoriasis handelt es sich um eine nicht lebensbedrohliche Indikation. In den vorliegenden Studien wurde Tod zur Untersuchung des Sicherheitsprofils von Guselkumab und Adalimumab betrachtet. Dabei wurden Patienten, die während der Behandlung mit dem Präparat verstorben sind, erfasst.

UE von besonderem Interesse: Infektionen

Es lag in den zugrundeliegenden Studien ein besonderes Augenmerk auf den Infektionen, die während der Behandlung mit dem Präparat auftraten. Diese Patienten wurden vom Prüfer im eCRF aufgenommen.

UE von besonderem Interesse: Reaktion an der Einstichstelle

Auch eine Reaktion an der Einstichstelle ist aufgrund der Applikation als Injektion von besonderem Interesse, da eine unerwünschte Reaktion an der Einstichstelle bei Patienten mit einer Psoriasis-Erkrankung häufig auftreten kann. Daher wurden die Patienten in den Studien vom Prüfer im eCRF dokumentiert, bei denen mindestens einmal eine Reaktion an der Einstichstelle beobachtet wurde. Zu den Reaktionen an der Einstichstelle zählen unter anderem Rötung, Schmerz, Ergussbildung, Juckreiz oder Schwellung.

Darstellung im Dossier:

Für die Teilpopulation A liegen Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 24 für die POLARIS Studie vor.

Für die Teilpopulation B liegen Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 28⁵ sowie zu Woche 48 für die VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien vor. Für die VOYAGE 2 Studie erfolgt die Darstellung der Ergebnisse zu Woche 48 rein deskriptiv und ergänzend.

Da die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen für Patienten eine entscheidende Rolle spielt (BMG 2014), wird die Gesamtrate von SUE primär für die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab hinsichtlich der Nutzenkategorie Nebenwirkungen für die Teilpopulation B herangezogen. Im vorliegenden Dossier werden für die Analyse der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit die Anteile von Patienten mit mindestens einem der oben aufgeführten Ereignisse während der Behandlung zu Woche 24 in der POLARIS Studie und Woche 28 bzw. 48 in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien verglichen. Bei den „UE nach PT“ für die Teilpopulation A wurden diejenigen in den Analysen berücksichtigt, die bei

⁵ Die Datenerhebung der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit für die Studie VOYAGE 2 erfolgte in Woche 28.

≥5% der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten. Bei den „schweren UE nach PT“, „SUE nach PT“ und „UE, die zum Therapieabbruch führten, nach PT“ für die Teilpopulation B wurden diejenigen berücksichtigt, die bei ≥5%, ≥2% bzw. ≥1% der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten. Des Weiteren wird die Zeit bis zum Auftreten eines der oben aufgeführten Ereignisse mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode untersucht.

Erläuterung der verwendeten statistischen Analysen

POLARIS

Für die in der POLARIS Studie berücksichtigten patientenrelevanten dichotomen Endpunkte wurden die Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (KI) berechnet. Zum Vergleich des Therapieeffekts zwischen Guselkumab vs. Fumarsäureester in der Teilpopulation A wurde ein zweiseitiger Chi-Quadrat-Test zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt.

Für Time-to-Event-Analysen wurde die Hazard Ratio (HR) mit dem dazugehörigen 95%-KI und dem p-Wert mit Hilfe der Cox-Regression mit der Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen berechnet. Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Anzahl der Patienten unter Risiko sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses und die Ereignisrate zu definierten Zeitpunkten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die Darstellung erfolgt unter Angabe eines entsprechenden 95%-KI.

Für die Auswertung der patientenrelevanten kontinuierlichen Endpunkte wurde die mittlere Veränderung zur Baseline mittels des Least Square (LS)-Means mit dem dazugehörigen 95%-KI anhand des Modells der Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Das ANCOVA Modell schloss dabei die Behandlungsgruppe als festen Effekt und die Baseline-Werte als Kovariablen ein. Zum Vergleich des Therapieeffekts zwischen Guselkumab vs. Fumarsäureester in der Teilpopulation A wurde die Differenz in LS-Means und dem zugehörigen p-Wert berechnet. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde die standardisierte mittlere Differenz (SMD) mit den dazugehörigen 95%-KI nach Hedges' g herangezogen.

Aufgrund von auftretenden UE kann eine Behandlung mit Fumarsäureester abgebrochen werden (Biogen 2016). In der POLARIS Studie lag die Therapieabbruchrate aufgrund von UE im Fumarsäureester-Arm, bei 27,1% (vs. 0% im Guselkumab-Arm). Daraus ergibt sich eine stark unterschiedliche Beobachtungsdauer zwischen den beiden Behandlungsarmen. Deshalb wurden für die Beurteilung des Zusatznutzens von Guselkumab primär die Time-to-Event-Analysen mit den beobachteten Werten (observed cases, OC) herangezogen, wobei bei fehlenden Response-Werten eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beobachtung erfolgte.

Fehlende Werte für die patientenrelevanten dichotomen Endpunkte zu Woche 24 wurden als Non-Responder imputiert. Fehlende Werte für die patientenrelevanten kontinuierlichen Endpunkte zu Woche 24 wurden mit der letzten verfügbaren Beobachtung (LOCF) ersetzt. Die Imputationsmethoden multiple Imputation (MI) und die Verwendung der OC für dichotome

und kontinuierliche Endpunkte werden im vorliegenden Dossier als Sensitivitätsanalysen dargestellt (Abschnitt 4.2.5.4).

VOYAGE 1 und VOYAGE 2

Für die in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien berücksichtigten dichotomen patientenrelevanten Endpunkte wurden die OR, das RR und die RD mit den dazugehörigen 95%-KI berechnet. Zum Vergleich des Therapieeffekts zwischen Guselkumab vs. Adalimumab in der Teilpopulation B wurde ein zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test zum Signifikanzniveau 0,05, stratifiziert nach Studienzentren (gepoolt), durchgeführt.

Für die Time-to-Event-Analysen wurde die HR mit dem dazugehörigen 95%-KI unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells berechnet. Das Modell schloss dabei die Behandlungsgruppen als Kovariablen ein und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert. Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Anzahl der Patienten unter Risiko sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses und die Ereignisrate zu definierten Zeitpunkten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die Darstellung erfolgt unter Angabe eines entsprechenden 95%-KI.

Für die Auswertungen der mittleren Veränderung zur Baseline wurden der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline sowie zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten angegeben. Die mittlere Veränderung zur Baseline wird mittels des LS-Means mit dem dazugehörigen 95%-KI anhand eines ANCOVA Modells berechnet. Das ANCOVA Modell schloss dabei die Behandlungsgruppe und den Baseline-Wert als festen Effekt ein und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert. Zum Vergleich des Therapieeffekts zwischen Guselkumab vs. Adalimumab in der Teilpopulation B wurde die Differenz in LS-Means und dem zugehörigen p-Wert berechnet. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde die SMD mit den dazugehörigen 95%-KI nach Hedges' g herangezogen.

Fehlende Werte für die patientenrelevanten dichotomen Endpunkte wurden als Non-Responder imputiert. Für den Umgang mit fehlenden Werten wurden für die patientenrelevanten kontinuierlichen Endpunkte gemischte Modelle für wiederholte Messungen (mixed model with repeated measures, MMRM) unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten eingesetzt. Das Modell enthielt die Behandlungsgruppe und den Baseline-Wert als festen Effekt, die Erhebungszeitpunkte als zufälligen Effekt und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde die SMD mit dem dazugehörigen 95%-KI nach Hedges' g berechnet. Die Imputationsmethode LOCF für dichotome und kontinuierliche Endpunkte wird im vorliegenden Dossier als Sensitivitätsanalyse dargestellt (Abschnitt 4.2.5.4).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und

methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁶ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁸ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren um Ergebnisse mehrerer Studien, welche die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen. In dem

⁶ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Fall, dass Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und Endpunkte (klinische Homogenität) und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen (statistische Homogenität) sind, ist eine quantitative Zusammenfassung der Studienresultate mittels einer Meta-Analyse vorgesehen. Entsprechend des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions erhöht eine sinnvolle statistische Zusammenfassung der betrachteten Studien die Ergebnissicherheit, unter der Voraussetzung, dass die Studien ausreichend homogen sind (Higgins und Green 2011; IQWiG 2017a).

POLARIS

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab in der Teilpopulation A ist eine Meta-Analyse nicht anwendbar, da nur eine Studie herangezogen wurde.

VOYAGE 1 und VOYAGE 2

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab in der Teilpopulation B wurde eine Meta-Analyse der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien durchgeführt. Zuerst wurde der Zeitraum für die Meta-Analyse definiert. Wie bereits in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt, sind die Ergebnisse aufgrund des Crossovers der Patienten von Adalimumab zu Guselkumab in Woche 28 in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 48 nicht interpretierbar. Daher wurde der Zeitraum ab Baseline zu Woche 24 für die Wirksamkeitsendpunkte und Woche 28 für die Endpunkte der Sicherheit und Verträglichkeit für die Meta-Analyse zugrunde gelegt.

Im Folgenden werden die Kriterien Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und Endpunkte hinsichtlich der klinischen Homogenität geprüft:

Fragestellung

Sowohl in der VOYAGE 1 als auch VOYAGE 2 Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab untersucht. Daher sind beide Studien hinsichtlich der Fragestellung homogen.

Studienpopulation

In beiden Studien wurden 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, untersucht. Außerdem gab es zwischen den beiden Studien keinen Unterschied in der Definition des Schweregrads der Erkrankung. Daher sind beide Studien hinsichtlich der Studienpopulation homogen.

Intervention

In beiden Studien wurde Guselkumab 100 mg mittels subkutaner Injektion in Woche 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsbehandlung q8w (Janssen 2017b) verabreicht. Als Vergleichstherapie wurde in beiden Studien 80 mg Adalimumab zu Woche 0 und zu Woche 1 und darauf folgend q2w 40 mg Adalimumab mittels subkutaner Injektion verabreicht. Daher sind beide Studien hinsichtlich der Intervention und der Vergleichstherapie homogen.

Endpunkte

Die in Tabelle 4-I wiedergegebenen Endpunkte wurden (außer SF-36) in beiden Studien zu Woche 24 bzw. Woche 28 untersucht und identisch operationalisiert (Abschnitt 4.3.1.3.1). Daher sind beide Studien hinsichtlich der Endpunkte bis Woche 24 (außer SF-36), bzw. bis Woche 28 für die Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit homogen.

Basierend auf den Ergebnissen der Prüfung der oben erläuterten Kriterien wurde die Voraussetzung einer sinnvollen Zusammenfassung der Ergebnisse aller Wirksamkeitsendpunkte (außer SF-36) bis Woche 24 und aller Endpunkte der Sicherheit und Verträglichkeit bis Woche 28 aus den beiden VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien erfüllt.

Methodik zu Meta-Analysen bzw. Prüfung der statistischen Homogenität

Die Meta-Analysen erfolgten mit Hilfe eines Modells mit festen und zufälligen Effekten (IQWiG 2017a). Da die Anwendung von Meta-Analysen mit zufälligen Effekten im Fall sehr weniger Studien (weniger als fünf) an ihre Grenzen stößt und die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar ist, ist im vorliegenden Fall die Anwendung des Modells mit festem Effekt adäquat (IQWiG 2017a). Primär werden die Meta-Analysen entsprechend als Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz als Hauptanalysen dargestellt. Außerdem werden als Sensitivitätsanalysen die Ergebnisse einer Meta-Analysen mit zufälligen Effekten anhand der Knapp-Hartung-Methode dargestellt.

Für die dichotomen Endpunkte wurden aus den in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien gemessenen Effektstärken RR, OR und HR, unter Berücksichtigung der Fallzahl und der Varianzen, ein Gesamteffekt berechnet. Dabei wurden das RR und die HR auf der logarithmischen Skala aggregiert und zurücktransformiert. Für die kontinuierlichen Endpunkte wurden die Differenz in LS-Means und die SMD nach Hedges' g aus den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien gewichtet und zusammengefasst.

Im Rahmen der Meta-Analysen wurde zusätzlich untersucht, ob die herangezogenen VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien bezüglich der Effektschätzer heterogen sind. Beim Vorliegen einer großen Heterogenität können die Studienergebnisse nicht zusammengefasst werden. Liegt ein Beleg (p -Wert des Interaktionsterms $<0,05$) für unterschiedliche Effekte in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien vor, so werden die Effekte nicht zusammengefasst (IQWiG 2017a). Die Quantifizierung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse erfolgte anhand des I^2 -Maßes und des p -Werts des Cochran Q-Tests. Ein I^2 von 0% bis 40% wird dabei als unbedeutend, 30% bis 60% als mittelmäßig, 50% bis 90% als substanziell und 75% bis 100% als erheblich heterogen interpretiert (IQWiG 2017a).

Die Heterogenität der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien wird unter Verwendung von Forest Plots visualisiert, wobei die Ergebnisse der Effektschätzer der einzelnen Studien mit den entsprechenden Konfidenzintervallen und der auf Basis des Modells mit festen Effekten berechnete Gesamteffekt dargestellt werden. Auswertungen im Rahmen der Sensitivitätsanalysen werden im Abschnitt 4.2.5.4 aufgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und ermöglichen Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren.

POLARIS

Sensitivitätsanalysen zu den Studienergebnissen für die Teilpopulation A erfolgten über die folgenden Imputationsverfahren.

Sensitivitätsanalysen anhand multipler Imputation (MI)

Das Grundkonzept der MI ist die Verwendung der beobachteten Daten zur Schätzung von plausiblen Werten für die fehlenden Werte (White et al. 2011). Unter der Annahme, dass die fehlenden Werte der dichotomen und kontinuierlichen Endpunkte (Tabelle 4-I) nur von den beobachteten Werten abhängen (missing at random, MAR), können die fehlenden Daten aus ihrer zu erwartenden Zufallsverteilung gezogen werden. Für jede Imputation wird somit ein neuer vollständiger Datensatz erzeugt. Darauf basierend wurden die im Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Auswertungen durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen anhand der beobachteten Werte (OC)

Dabei wurden die fehlenden Werte der dichotomen und kontinuierlichen Endpunkte (Tabelle 4-I) nicht imputiert und nur die beobachteten Werte anhand der im Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methoden analysiert.

VOYAGE 1 und VOYAGE 2

Sensitivitätsanalysen zu den Studienergebnissen für die Teilpopulation B erfolgten über das folgende Imputationsverfahren bzw. die meta-analytische Methode.

Sensitivitätsanalysen anhand der letzten verfügbaren Beobachtung (LOCF)-Imputation

Dabei wurden die fehlenden Werte der dichotomen und kontinuierlichen Endpunkte (Tabelle 4-I) durch die zuletzt beobachteten Werte fortgeschrieben. Darauf basierend wurden die im Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Auswertungen durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen der Meta-Analysen anhand des Modells mit zufälligen Effekten

Im Rahmen der Meta-Analysen wurden Modelle mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird anstatt Modellen mit festen Effekten durch die Inverse der Varianz verwendet. Für die dichotomen Endpunkte wurden aus den in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien gemessenen Effektstärken RR, OR und HR, unter Berücksichtigung der Fallzahl und der Varianzen, ein Gesamteffekt berechnet. Dabei wurden das RR und die HR auf der logarithmischen Skala aggregiert und zurücktransformiert. Für die kontinuierlichen Endpunkte wurden die Differenz in LS-Means und die SMD nach Hedges' g aus den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien gewichtet und zusammengefasst. Dabei wurde eine Schätzung der Varianz zwischen den einzelnen Studien (Heterogenität) berücksichtigt (IQWiG 2017a). Die Prüfung der Heterogenität der herangezogenen VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien bezüglich der Effektschätzer erfolgte anhand derselben Methoden, die im Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben wurden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionsen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In den zu bewertenden Studien waren folgende Subgruppenanalysen a priori im statistischen Analyseplan der Studien POLARIS, VOYAGE 1 und VOYAGE 2 geplant:

Tabelle 4-J: A priori geplante Subgruppenanalysen der Studien POLARIS, VOYAGE 1 und VOYAGE 2

Subgruppenmerkmal	Ausprägung	POLARIS	VOYAGE 1	VOYAGE 2
<i>Demografische Baseline Merkmale</i>				
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich 	X	X	X
Ethnische Gruppe	<ul style="list-style-type: none"> • Weiß • Andere 		X	X
Alter (Jahre) zu Baseline	<ul style="list-style-type: none"> • <45 • ≥45 bis <65 • ≥65 	X	X	X
Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	<ul style="list-style-type: none"> • <75^a • ≥75 bis <86,5^a • ≥86,5 bis <100^a • ≥100^a 		X	X
	<ul style="list-style-type: none"> • <74,1^b • ≥74,1 bis <86,1^b • ≥86,1 bis <100^b • ≥100^b 			
Gewicht (kg) zu Baseline	<ul style="list-style-type: none"> • ≤90 • >90 		X	X
BMI (kg/m ²) zu Baseline	<ul style="list-style-type: none"> • Normal (<25) • Übergewicht (≥25 und <30) • Adipös (≥30) 		X	X
Geografische Region	<ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika • Nicht Nordamerika 		X	X
<i>Krankheitsspezifische Baseline Merkmale</i>				
Alter (Jahre) bei Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • <25 • ≥25 		X	X
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> • <15 • ≥15 		X	X
PASI-Wert zu Baseline	<ul style="list-style-type: none"> • <20 • ≥20 	X	X	X

Subgruppenmerkmal	Ausprägung	POLARIS	VOYAGE 1	VOYAGE 2
IGA-Wert zu Baseline	<ul style="list-style-type: none"> • <4 • 4 		X	X
BSA-Wert zu Baseline	<ul style="list-style-type: none"> • <20% • ≥20% 		X	X
Psoriasis-Arthritis	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 		X	X
<i>Medizinische Vorgeschichte der Psoriasis</i>				
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	<ul style="list-style-type: none"> • Therapie nie erhalten • Therapie erhalten 		X	X
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	<ul style="list-style-type: none"> • Therapie nie erhalten • Therapie erhalten 		X	X
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	<ul style="list-style-type: none"> • Therapie nie erhalten • Therapie erhalten 		X	X
Anti-TNFα Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	<ul style="list-style-type: none"> • Therapie nie erhalten • Therapie erhalten 		X	X
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	<ul style="list-style-type: none"> • Therapie nie erhalten • Therapie erhalten 		X	X
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	<ul style="list-style-type: none"> • Therapie nie erhalten • Therapie erhalten 		X	X
a Ausprägung VOYAGE 1 b Ausprägung VOYAGE 2				

Subgruppenmerkmal	Ausprägung	POLARIS	VOYAGE 1	VOYAGE 2
BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband-Ultraviolett-B-Licht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen plus Ultraviolett-A-Licht; TNF α : Tumornekrosefaktor-alpha				

Erläuterung der verwendeten statistischen Analysen

POLARIS

Für die Teilpopulation A wurden Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten dichotomen und kontinuierlichen Endpunkte durchgeführt.

Zur Identifizierung einer Effektmodifikation für die dichotomen Endpunkte wurde ein Cox-Regressionsmodell für die Time-to-Event-Analysen und ein logistisches Regressionsmodell für die Responder-Analysen verwendet. Die jeweiligen statistischen Modelle beinhalteten Terme für die Behandlungen, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion. Für die kontinuierlichen Endpunkte wurde eine ANCOVA durchgeführt, welche die Behandlungsgruppe als festen Effekt, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion sowie die Baseline-Werte als Kovariablen einschloss.

Als Ergebnisse des Interaktionstests wird der p-Wert des „type III sum of squares“-Tests für den entsprechenden Interaktionsterm aus Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal der oben genannten Modelle berichtet. Gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG wurde ein Interaktions-p-Wert von <0,05 als Beleg für eine Interaktion interpretiert (IQWiG 2017a).

VOYAGE 1 und VOYAGE 2

Für die Teilpopulation B wurden die Subgruppenanalysen für alle zur Beurteilung patientenrelevanter therapeutischer Effekte herangezogener Endpunkte durchgeführt.

Es wurden keine Subgruppenanalysen für die Sensitivitätsanalysen und die ergänzenden Analysen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit durchgeführt, da diese Analysen nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Zur Identifizierung einer Effektmodifikation für die dichotomen Endpunkte wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet. Das Modell beinhaltete Terme für die Behandlungen, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion. Für die kontinuierlichen Endpunkte wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) verwendet, welches die Behandlungsgruppe als festen Effekt, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion sowie die Baseline-Werte als Kovariablen einschloss.

Als Ergebnisse des Interaktionstests wird der p-Wert des „type III sum of squares“-Tests für den entsprechenden Interaktionsterm aus Behandlungsarm*Subgruppenvariable der oben genannten Modelle berichtet. Gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG wurde ein Interaktions-p-Wert von <0,05 als Beleg für eine Interaktion interpretiert (IQWiG 2017a).

Darstellung der Ergebnisse

Im Rahmen der Subgruppenanalysen wird im vorliegenden Dossier zuerst auf Effektmodifikation bezüglich der Effektmodifikatoren mit Hilfe des Interaktions-p-Werts geprüft. Dabei werden die Interaktions-p-Werte tabellarisch dargestellt. Bei Vorliegen eines Belegs für eine Interaktion werden die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen im nächsten Schritt ausführlich präsentiert. Die vollständigen Subgruppenanalysen sind im Modul 5 angegeben (Janssen 2017d).

Für die Teilpopulation B wird bei Vorliegen eines Belegs für eine Interaktion sowohl in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien zusätzlich geprüft, ob die Effekte der jeweiligen Subgruppen in den beiden Studien homogen sind. Ist dies der Fall, wird eine Meta-Analyse anhand derselben Methoden, die im Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben wurden, für die entsprechende Subgruppe durchgeführt.

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungen in jeder Subgruppe wurden für die dichotomen Endpunkte die Effektschätzer OR, RR, RD und HR mit den dazugehörigen 95%-KI und den p-Werten dargestellt. Für die kontinuierlichen Endpunkte wurde die Differenz in LS-Mean und die SMD mit den dazugehörigen 95%-KI nach Hedges' g und den p-Werten angegeben.

Interpretation der Ergebnisse

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Durchführung einer großen Anzahl von Interaktionstests mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% (bei einem p-Wert von 0,05) behaftet ist. Bei der Analyse zahlreicher Subgruppen besteht damit eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt (IQWiG 2017a). Aus diesem Grund und dem Umstand, dass die betrachteten Studien nicht für Subgruppenanalysen gepowert waren, ergibt sich die Notwendigkeit, Aussagen über die Effekte in den Subgruppen vorsichtig und keinesfalls konfirmatorisch zu interpretieren.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁹. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-

⁹ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

Comparison(MTC)-Meta-Analysen¹⁰, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹¹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹², sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁴.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹² Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹³ B. Schöttker, D. Lümann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend, da die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis von direkt vergleichenden RCT vorgenommen wurde und keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CNTO1959PSO2001 (X-PLORE; NCT01483599)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen (40 Wochen + 12 Wochen Follow-up Phase)	Guselkumab 5 mg Guselkumab 15 mg Guselkumab 50 mg Guselkumab 100 mg Guselkumab 200 mg Adalimumab Placebo
CNTO1959PSO1002 (NCT01484587)	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Guselkumab 10 mg Guselkumab 30 mg Guselkumab 100 mg Guselkumab 300 mg Placebo
CNTO1959PSO3003 (NAVIGATE; NCT02203032)	ja	ja	abgeschlossen	60 Wochen (44 Wochen Behandlungsphase + 16 Wochen Follow-up Phase)	Guselkumab 100 mg Ustekinumab 45 /90 mg Placebo
CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1; NCT02207231)	ja	ja	laufend	160 Wochen (48 Wochen Behandlungsdauer + 112 Open-Label-Behandlungsphase)	Guselkumab 100 mg Adalimumab 80 / 40 mg Placebo
CNTO1959PSO3002 (VOYAGE 2; NCT02207244)	ja	ja	laufend	160 Wochen (24 Wochen Behandlungsphase + 48 Wochen (randomisierter) Behandlungsabbruch und (wieder/neu) aufgenommene Guselkumab-Behandlung + 84 Wochen Open-Label-Behandlungsphase)	Guselkumab 100 mg Adalimumab 80 / 40 mg Placebo
CNTO1959PSO3004 (NCT02325219)	nein	ja	laufend	52 Wochen (52 Wochen Behandlungsdauer)	Guselkumab 50 mg Guselkumab 100 mg Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CNTO1959PSO3006 (NCT02905331)	nein	ja	laufend	28 Wochen (28 Wochen Behandlungsdauer)	Guselkumab 100 mg Placebo
CNTO1959PSO3008 (POLARIS; NCT02951533)	nein	ja	laufend	32 Wochen (24 Wochen Open-Label Behandlungsphase + 8 Wochen Follow-up Phase)	Guselkumab 100 mg Fumarsäureester
CNTO1959PSO3009 (ECLIPSE; NCT03090100)	nein	ja	laufend	56 Wochen (44 Wochen Behandlungsphase + 12 Wochen Follow-up Phase)	Guselkumab 100 mg Secukinumab 300 mg

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 19.09.2017

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CNTO1959PSO2001 (X-PLORE; NCT01483599)	andere Dosierung von Guselkumab
CNTO1959PSO1002 (NCT01484587)	andere Vergleichstherapie (Placebo)
CNTO1959PSO3003 (NAVIGATE; NCT02203032)	Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ustekinumab)
CNTO1959PSO3004 (NCT02325219)	andere Vergleichstherapie (Placebo)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CNTO1959PSO3006 (NCT02905331)	andere Vergleichstherapie (Placebo)
CNTO1959PSO3009 (ECLIPSE; NCT03090100)	laufende Studie, Ergebnisse liegen noch nicht vor

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

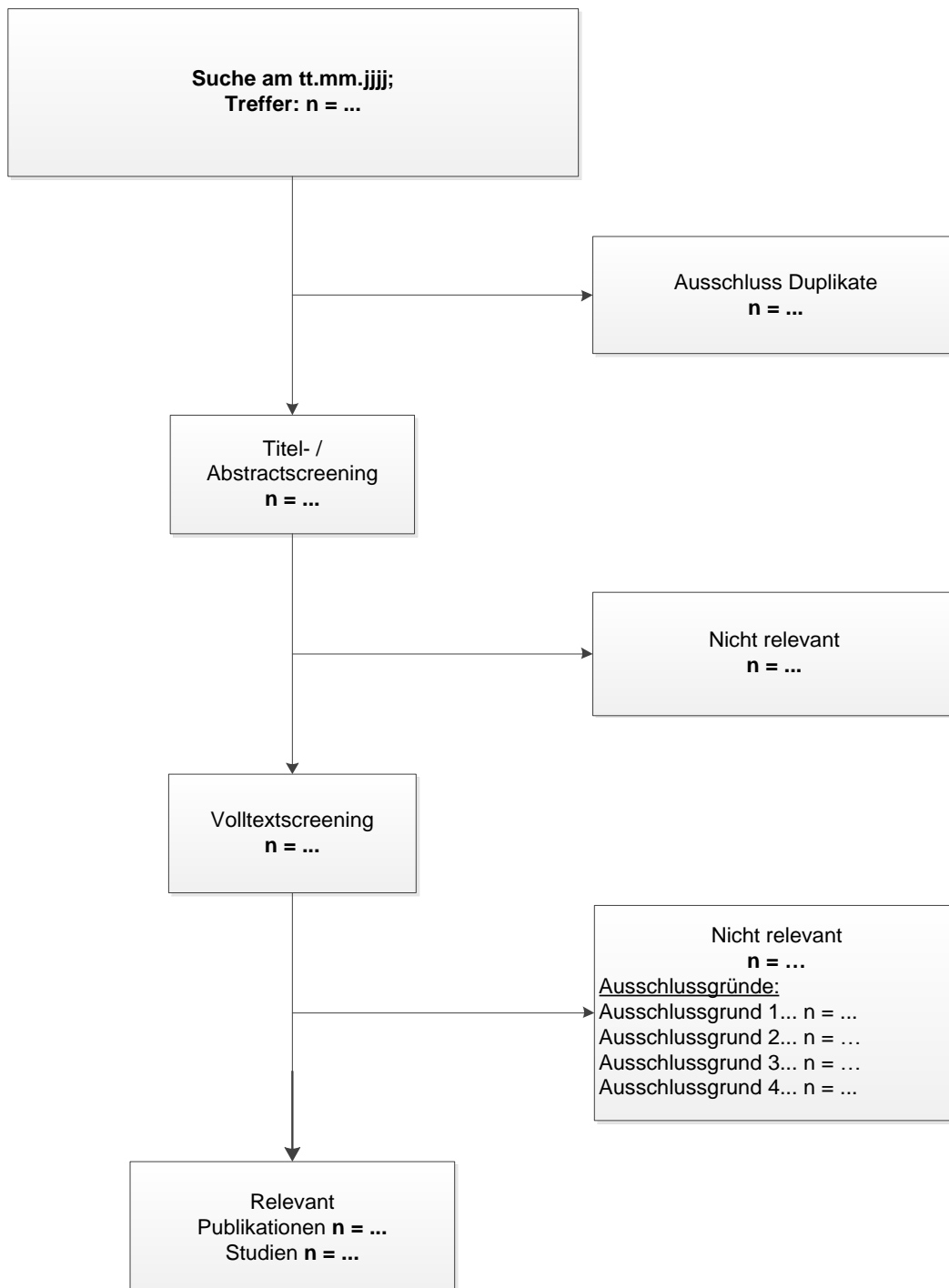


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

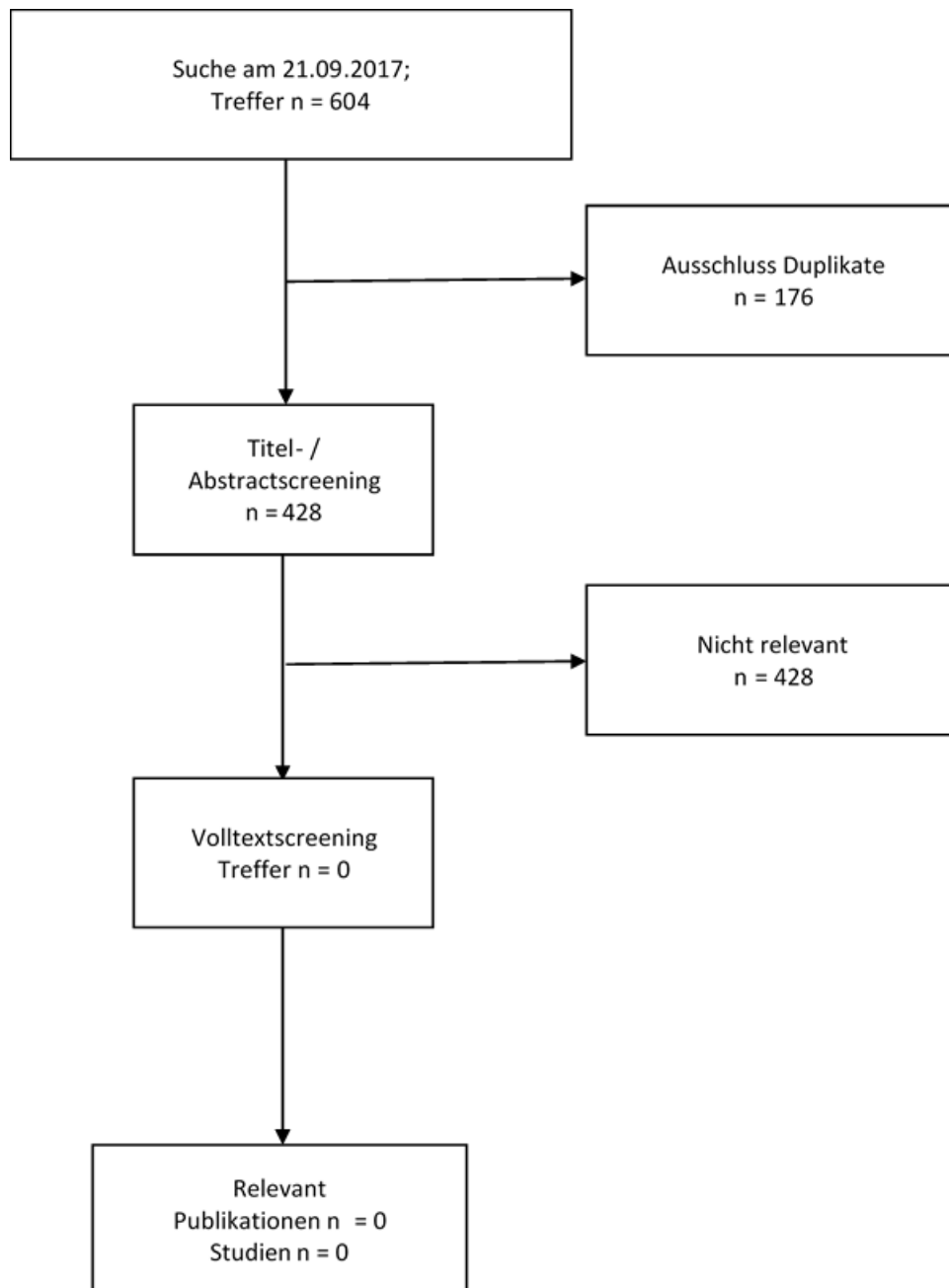


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Teilpopulation A

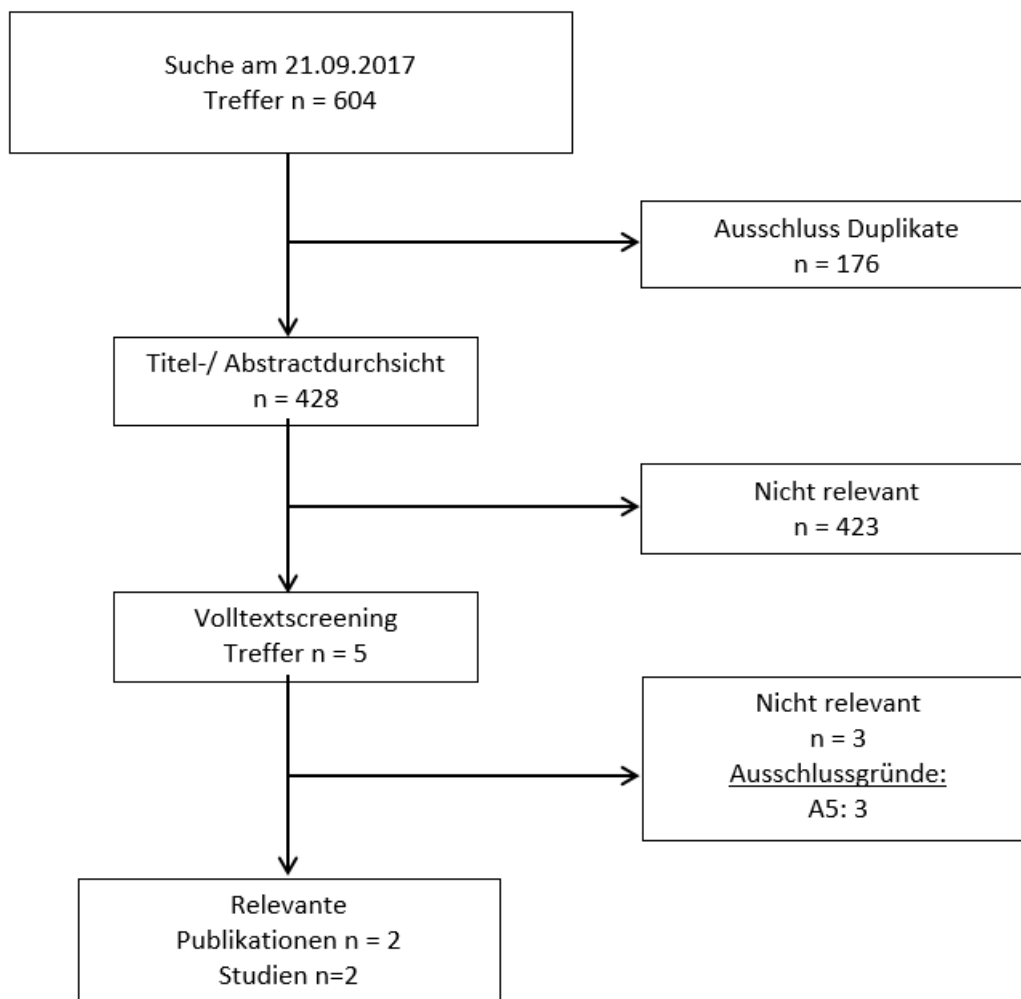


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Teilpopulation B

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<i>Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind</i>				
CNT01959PSO3008 (POLARIS)	clinicaltrials.gov NCT02951533 (ClinicalTrials.gov 2016) WHO ICTRP EUCTR2016- 002135-15-DE (WHO ICTRP 2016) PharmNet.Bund 2016-002135-15 (PharmNet.Bund 2016) EU CTR 2016-002135-15 (EU-CTR 2016)	ja	nein	laufend
CNT01959PSO3009 (ECLIPSE)	Clinicaltrials.gov NCT03090100 (ClinicalTrials.gov 2017)	ja	nein	laufend
<i>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</i>				

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1)	clinicaltrials.gov NCT02207231 (ClinicalTrials.gov 2014a) WHO ICTRP NCT02207231 (WHO ICTRP 2014a) PharmNet.Bund 2014-000719-15 (PharmNet.Bund 2014a) EU CTR 2014-000719-15 (EU-CTR 2014a)	ja	ja	laufend
CNTO1959PSO3002 (VOYAGE 2)	clinicaltrials.gov NCT02207244 (ClinicalTrials.gov 2014b) WHO ICTRP NCT02207244 (WHO ICTRP 2014b) PharmNet.Bund 2014-000720-18 (PharmNet.Bund 2014b) EU CTR 2014-000720-18 (EU-CTR 2014b)	ja	ja	laufend
CNTO1959PSO3009 (ECLIPSE)	Clinicaltrials.gov NCT03090100 (ClinicalTrials.gov 2017)	ja	nein	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 19.09.2017

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<i>Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind</i>						
CNT01959PSO3008 (POLARIS)	nein	ja	nein	ja	ja clinicaltrials.gov NCT02951533 (ClinicalTrials.gov 2016) WHO ICTRP EUCTR2016-002135-15-DE (WHO ICTRP 2016) PharmNet.Bund 2016-002135-15 (PharmNet.Bund 2016) EU CTR 2016-002135-15 (EU-CTR 2016)	nein
<i>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</i>						
CNT01959PSO3001 (VOYAGE 1)	ja	ja	nein	ja (Janssen Research & Development, LLC 2016a)	ja clinicaltrials.gov NCT02207231 (ClinicalTrials.gov 2014a) WHO ICTRP NCT02207231 (WHO ICTRP 2014a) PharmNet.Bund 2014-000719-15 (PharmNet.Bund 2014a) EU CTR 2014-000719-15 (EU-CTR 2014a)	ja (Blauvelt et al. 2017)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
CNTO1959PSO3002 (VOYAGE 2)	ja	ja	nein	ja (Janssen Research & Development, LLC 2016b)	clinicaltrials.gov NCT02207244 (ClinicalTrials.gov 2014b) WHO ICTRP NCT02207244 (WHO ICTRP 2014b) PharmNet.Bund 2014-000720-18 (PharmNet.Bund 2014b) EU CTR 2014-000720-18 (EU-CTR 2014b)	ja (Reich et al. 2017)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<i>Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind</i>						
POLARIS	Multizentrische, randomisierte, Open-Label, aktivkontrollierte Phase IIIb-Studie, die in Deutschland durchgeführt wurde mit verblindeten Endpunkterhebungen	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis	<u>Gruppe I:</u> Guselkumab (n=57) <u>Gruppe II:</u> Fumarsäureester (n=57)	<u>Studiendauer insgesamt:</u> 32 Wochen <u>Screeningphase:</u> Circa 3 Wochen vor Randomisierung (Woche 0) <u>Open-Label-Behandlungsphase:</u> Woche 0 bis Woche 24 <u>Sicherheits-Follow-up Phase:</u> Woche 24 bis Woche 32	<u>Ort der Durchführung:</u> 27 Studienzentren in Deutschland <u>Zeitraum der Durchführung:</u> Geplant: Dezember 2016 bis Februar 2018	<u>Primärer Endpunkt zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Fumarsäureester:</u> •PASI <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Fumarsäureester:</u> •PASI •DLQI •SF-36 •Sicherheit und Verträglichkeit
<i>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</i>						
VOYAGE 1	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktivkontrollierte Phase III-Studie	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis	<i>Gesamte Studienpopulation:</i> <u>Gruppe I:</u> Guselkumab (n=329) <u>Gruppe II:</u>	<u>Studiendauer insgesamt:</u> 160 Wochen <u>Screeningphase:</u> Circa vier Wochen vor Randomisierung (Woche 0) <u>Doppelblindphase:</u> Woche 0 bis Woche 48	<u>Ort der Durchführung:</u>	<u>Primärer Endpunkt zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Placebo:</u> •PASI

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Placebo (n=174) <u>Gruppe III:</u> Adalimumab (n=334) <i>Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B:</i> <u>Gruppe I:</u> Guselkumab (n=150) <u>Gruppe II:</u> Placebo (n=69) <u>Gruppe III:</u> Adalimumab (n=167)	<u>Open-Label-Behandlungsphase mit Guselkumab:</u> Woche 48 bis Woche 160	Kanada, USA, Ungarn, Polen, Russland, Deutschland, Spanien, Australien, Südkorea, Taiwan <u>Zeitraum der Durchführung:</u> 03. Dezember 2014 (erster Patient gescreent) bis 27. April 2016 (letzte Studienvsitedes letzten Patienten)	<u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Placebo bzw. Guselkumab vs. Adalimumab:</u> <ul style="list-style-type: none"> •PASI •NAPSI •PSSD •DLQI •Sicherheit und Verträglichkeit
VOYAGE 2	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktivkontrollierte Phase III-Studie	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis	<i>Gesamte Studienpopulation:</i> <u>Gruppe I:</u> Guselkumab (n=496) <u>Gruppe II:</u>	<u>Studiendauer insgesamt:</u> 160 Wochen <u>Screeningphase:</u> Circa vier Wochen vor Randomisierung (Woche 0) <u>Doppelblindphase – placebo - und aktivkontrollierte Phase:</u>	<u>Ort der Durchführung:</u>	<u>Primärer Endpunkt zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Placebo:</u> <ul style="list-style-type: none"> •PASI

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Placebo (n=248) <u>Gruppe III:</u> Adalimumab (n=248) <i>Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B:</i> <u>Gruppe I:</u> Guselkumab (n=269) <u>Gruppe II:</u> Placebo (n=122) <u>Gruppe III:</u> Adalimumab (n=132)	Woche 0 bis Woche 24 <u>Doppelblindphase – (randomisierter) Behandlungsabbruch und wieder aufgenommene Guselkumab-Behandlung:</u> Woche 28 bis Woche 72 <u>Open-Label-Behandlungsphase mit Guselkumab:</u> Woche 76 bis Woche 160	Kanada, USA, Tschechische Republik, Polen, Russland, Deutschland, Spanien, Australien, Südkorea <u>Zeitraum der Durchführung:</u> 03. November 2014 (erster Patient gescreent) bis 19. Mai 2016 (letzte Studienvsitedes letzten Patienten)	<u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Placebo bzw. Guselkumab vs. Adalimumab:</u> <ul style="list-style-type: none"> •PASI •NAPSI •PSSD •DLQI •SF-36 •Sicherheit und Verträglichkeit
DLQI: Dermatology Life Quality Index; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<i>Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind</i>				
POLARIS	Guselkumab 100 mg zu Woche 0, 4, 12 und 20	1 Tablette Fumaderm® initial (30 mg Dimethylfumarat) täglich in Woche 0 + 2 Tabletten Fumaderm® initial (30 mg Dimethylfumarat) täglich in Woche 1 + 3 Tabletten Fumaderm® initial (30 mg Dimethylfumarat) täglich in Woche 2, bis insgesamt 40 Tabletten eingenommen wurden + Darauf folgend 1 Tablette Fumaderm® (120 mg Dimethylfumarat) täglich mit individueller wöchentlicher Erhöhung der Dosis um eine Tablette bis zu einer maximalen Anzahl von 6 Tabletten täglich	—	

Studie	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungskarakteristika</i> <i>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<i>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</i>				
VOYAGE 1	<u>Woche 0 bis Woche 48</u>			
	Guselkumab 100 mg zu Woche 0, 4 und 12, danach q8w bis zu Woche 44 + Placebo zu Guselkumab zu Woche 16 + Placebo zu Adalimumab (zwei 0,8 ml Injektionen) zu Woche 0, gefolgt von einer 0,8 ml Injektion zu Woche 1, 3 und 5, danach q2w bis zu Woche 47	Placebo zu Guselkumab zu Woche 0, 4 und 12 + Placebo zu Adalimumab (zwei 0,8 ml Injektionen) zu Woche 0, gefolgt von einer 0,8 ml Injektion zu Woche 1, 3 und 5, danach q2w bis zu Woche 15 + Danach Crossover mit Guselkumab 100 mg zu Woche 16 und 20, danach q8w bis zu Woche 44, zusätzlich Placebo zu Adalimumab zu Woche 17, 19, 21 und 23, danach q2w bis zu Woche 47	Adalimumab 80 mg zu Woche 0 (zwei 40 mg/0,8 ml Injektionen) und 40 mg zu Woche 1, 3, 5, danach q2w bis zu Woche 47 + Placebo zu Guselkumab zu Woche 0, 4, 12, 16 und 20, danach q8w bis zu Woche 44	—
	<u>Woche 48 bis Woche 160</u>			
	Guselkumab 100 mg q8w von Woche 52 bis zu Woche 148	Guselkumab 100 mg q8w von Woche 52 bis zu Woche 148	Guselkumab 100 mg q8w von Woche 52 bis zu Woche 148	—
VOYAGE 2	<u>Woche 0 bis Woche 24 (placebo- und aktivkontrollierte Phase)</u>			

Studie	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungskarakteristika</i> <i>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
	Guselkumab 100 mg zu Woche 0, 4, 12 und 20 + Placebo zu Guselkumab zu Woche 16 + Placebo zu Adalimumab (zwei 0,8 ml Injektionen) zu Woche 0, gefolgt von einer 0,8 ml Injektion zu Woche 1, 3 und 5, danach q2w bis zu Woche 23	Placebo zu Guselkumab zu Woche 0, 4 und 12 + Placebo zu Adalimumab (zwei 0,8 ml Injektionen) zu Woche 0, gefolgt von einer 0,8 ml Injektion zu Woche 1, 3 und 5, danach q2w bis Woche 15 + Danach Crossover mit Guselkumab 100 mg zu Woche 16 und 20, zusätzlich Placebo zu Adalimumab zu Woche 17, 19, 21 und 23	Adalimumab 80 mg zu Woche 0 (zwei 40 mg/0,8 ml Injektionen) und 40 mg zu Woche 1, 3, 5, danach q2w bis zu Woche 23 + Placebo zu Guselkumab zu Woche 0, 4, 12, 16 und 20	—
<u>Woche 28 bis Woche 72 (Behandlungsabbruch und (wieder) aufgenommene Guselkumab-Behandlung)</u>				
<u>PASI 90-Non-Responder zu Woche 28</u>				
	Gruppe Ia Guselkumab 100 mg zu Woche 28 und 36, danach q8w + Placebo zu Guselkumab zu Woche 32 und 40, danach q8w bis zu Woche 72	Gruppe IIa Guselkumab 100 mg zu Woche 28 und 36, danach q8w + Placebo zu Guselkumab zu Woche 32 und 40, danach q8w bis zu Woche 72	Gruppe IIIa Guselkumab 100 mg zu Woche 28 und 32, danach q8w bis zu Woche 72 + Placebo zu Guselkumab zu Woche 36 und 44, danach q8w bis zu Woche 68	
<u>PASI 90-Responder zu Woche 28</u>				
	Gruppe Ib (Re-Randomisierung zu Guselkumab)	Gruppe IIb	Gruppe IIIb	

Studie	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungskarakteristika</i> <i>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
	<p>Guselkumab 100 mg zu Woche 28 und 36, danach q8w</p> <p>+</p> <p>Placebo zu Guselkumab zu Woche 32 und 40, danach q8w bis zu Woche 72</p> <p>Gruppe Ic (Re-Randomisierung zu Placebo):</p> <p>Placebo zu Guselkumab zu Woche 28, danach alle vier Wochen (q4w) entweder bis zum Nachlassen der PASI-Response zu Woche 28 um mind. 50% vor Woche 72 oder bis zu Woche 72 ohne Nachlassen der PASI-Response zu Woche 28 um mind. 50%</p> <p>+</p> <p>Bei Patienten mit einem der beiden Ereignisse, wird die Guselkumab-Behandlung 100 mg wieder aufgenommen bei der entsprechenden Visite, vier Wochen später, danach q8w bis zu Woche 72, zusätzlich Placebo bis zu Woche 72</p>	<p>Placebo zu Guselkumab zu Woche 28, danach q4w entweder bis zum Nachlassen der PASI-Response zu Woche 28 um mind. 50% vor Woche 72 oder bis zu Woche 72 ohne Nachlassen der PASI-Response zu Woche 28 um mind. 50%</p> <p>+</p> <p>Bei Patienten mit einem der beiden Ereignisse bis zu Woche 72, wird die Guselkumab-Behandlung 100 mg bei der entsprechenden Visite, vier Wochen später, danach q8w bis zu Woche 72, zusätzlich Placebo bis zu Woche 72</p>	<p>Placebo zu Guselkumab zu Woche 28, danach q4w entweder bis zum Nachlassen der PASI-Response zu Woche 28 um mind. 50% vor Woche 72 oder bis zu Woche 72 ohne Nachlassen der PASI-Response zu Woche 28 um mind. 50%</p> <p>+</p> <p>Bei Patienten mit einem der beiden Ereignisse bis zu Woche 72, Guselkumab-Behandlung 100 mg bei der entsprechenden Visite, vier Wochen später, danach q8w bis zu Woche 72, zusätzlich Placebo bis zu Woche 72</p>	
	<u>Woche 76 bis 160</u>			

Studie	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscha- rakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
	Guselkumab 100 mg q8w von Woche 76 bis zu Woche 148	Guselkumab 100 mg q8w von Woche 76 bis zu Woche 148	Guselkumab 100 mg q8w von Woche 76 bis zu Woche 148	
PASI: Psoriasis Area and Severity Index; q2w: alle zwei Wochen; q4w: alle vier Wochen; q8w: alle acht Wochen; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen POLARIS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (demografische Charakteristika)

Gruppe	N	Geschlecht W/M, n (%)	Alter zu Baseline (Jahre), n (%)	Gewicht zu Baseline (kg)	BMI zu Baseline (kg/m ²)	Ethnische Gruppe, n (%)
Guselkumab	60	W: 20 (33,3) M: 40 (66,7)	<45: 40 (66,7) 45 bis 64: 16 (26,7) ≥65: 4 (6,7)	MW: 86,2 SD: 15,8 Minimum: 50,8 Q1: 76,1 Median: 85,6 Q3: 96,3 Maximum: 125,2	MW: 28,1 SD: 5,0 Minimum: 19,7 Q1: 25,0 Median: 27,4 Q3: 31,1 Maximum: 45,7	Weiß: 57 (95,0) Schwarz: 0 Asiatisch: 2 (3,3) Multiple ethnische Herkunft: 0 Andere: 1 (1,7)
Fumarsäureester	59	W: 17 (28,8) M: 42 (71,2)	<45: 26 (44,1) 45 bis 64: 28 (47,5) ≥65: 5 (8,5)	MW: 93,0 SD: 20,6 Minimum: 49,0 Q1: 80,0 Median: 88,2 Q3: 101,6 Maximum: 150,0	MW: 29,6 SD: 6,2 Minimum: 17,6 Q1: 24,8 Median: 28,4 Q3: 33,9 Maximum: 45,4	Weiß: 57 (96,6) Schwarz: 1 (1,7) Asiatisch: 0 Multiple ethnische Herkunft: 1 (1,7) Andere: 0
BMI: Body Mass Index; M: männlich; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Ausprägung; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; W: weiblich; SD: Standardabweichung; W: Weiblich						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen POLARIS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (krankheitsspezifische Charakteristika)

Gruppe	N	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre), n (%)	PASI Wert zu Baseline (0 bis 72), n (%)	IGA-Wert zu Baseline, n (%)	DLQI-Wert zu Baseline (0 bis 30)
Guselkumab	60	<15: 38 (63,3) ≥15: 22 (36,7)	<20: 45 (75,0) ≥20: 15 (25,0)	Cleared: - Minimal: - Mild: 6 (10,0) Moderate: 44 (73,3) Severe: 10 (16,7)	MW: 17,3 SD: 4,4 Minimum: 11,0 Q1: 13,5 Median: 17,5 Q3: 21,0 Maximum: 26,0
Fumarsäureester	59	<15: 29 (49,2) ≥15: 30 (50,8)	<20: 42 (71,2) ≥20: 17 (28,8)	Cleared: - Minimal: 1 (1,7) Mild: 7 (11,9) Moderate: 42 (71,2) Severe: 9 (15,3)	MW: 18,9 SD: 5,1 Minimum: 11,0 Q1: 14,0 Median: 19,0 Q3: 23,0 Maximum: 29,0

DLQI: Dermatology Quality Life Index; IGA: Investigator Global Assessment; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Ausprägung; N: Anzahl der Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; SD: Standardabweichung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen POLARIS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (medizinische Vorgeschichte)

Gruppe	N	Phototherapie, n (%)	Art der Phototherapie, n (%)	Topische Therapie (außer Shampoos und topische Feuchtigkeitsspender), n (%)	Art der topischen Therapie, n (%)
Guselkumab	60	Nie erhalten: 32 (53,3) Jemals erhalten: 28 (46,7)	UVB: 16 (26,7) Topische PUVA: 11 (18,3) Systemische PUVA: 1 (1,7) Andere: 4 (6,7)	Nie erhalten: 3 (5,0) Jemals erhalten: 57 (95,0)	Hochwirksames topisches Kortikosteroid (Klasse III und IV): 48 (80,0) Andere Kortikosteroide (z.B. Cignolin): 14 (23,3) Anthralin: 3 (5,0) Calcipotriene: 28 (46,7) Tacrolimus, Pimecrolimus: 2 (3,3) Andere topische Therapie: 17 (28,3)
Fumarsäureester	59	Nie erhalten: 24 (40,7) Jemals erhalten: 35 (59,3)	UVB: 28 (47,5) Topische PUVA: 9 (15,3) Systemische PUVA: 1 (1,7) Andere: 6 (10,2)	Nie erhalten: 2 (3,4) Jemals erhalten: 57 (96,6)	Hochwirksames topisches Kortikosteroid (Klasse III und IV): 43 (72,9) Andere Kortikosteroide (z.B. Cignolin): 18 (30,5) Anthralin: 5 (8,5) Calcipotriene: 26 (44,1) Tacrolimus, Pimecrolimus: 8 (13,6) Andere topische Therapie: 26 (44,1)
n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Ausprägung; N: Anzahl der Patienten; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; UVB: Ultraviolett B-Licht					

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen VOYAGE 1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (demografische Charakteristika)

Gruppe	N	Geschlecht W/M, n (%)	Geographische Lage, n (%)	Alter zu Baseline (Jahre), n (%)	Gewicht zu Baseline (kg), n (%)	Gewicht zu Baseline (Quartile) (kg), n (%)	BMI zu Baseline (kg/m ²), n (%)	Ethnische Gruppe, n (%)
Gesamte Studienpopulation								
Guselkumab	329	W: 89 (27,1) M: 240 (72,9)	Nordamerika: 115 (35,0) Nicht Nordamerika: 214 (65,0)	<45: 174 (52,9) ≥45 bis <65: 137 (41,6) ≥65: 18 (5,5)	≤90: 189 (57,4) >90: 140 (42,6)	<75: 74 (22,5) ≥75 bis <86,5: 85 (25,8) ≥86,5 bis <100: 86 (26,1) ≥100: 84 (25,5)	Normal (<25): 69 (21,0) Übergewichtig (25 bis <30): 121 (36,8) Adipös (≥30): 139 (42,2)	Weiß: 262 (79,6) Andere: 67 (20,4)
Adalimumab	334	W: 85 (25,4) M: 249 (74,6)	Nordamerika: 115 (34,4) Nicht Nordamerika: 219 (65,6)	<45: 182 (54,5) ≥45 bis <65: 136 (40,7) ≥65: 16 (4,8)	≤90: 191 (57,2) >90: 142 (42,5) Unbekannt: 1 (0,3)	<75: 79 (23,7) ≥75 bis <86,5: 80 (24,0) ≥86,5 bis <100: 80 (24,0) ≥100: 94 (28,1) Unbekannt: 1 (0,3)	Normal (<25): 81 (24,3) Übergewichtig (25 bis <30): 113 (33,8) Adipös (≥30): 139 (41,6) Unbekannt: 1 (0,3)	Weiß: 277 (82,9) Andere: 57 (17,1)
Placebo → Guselkumab	174	W: 55 (31,6) M: 119 (68,4)	Nordamerika: 62 (35,6) Nicht Nordamerika: 112 (64,4)	<45: 83 (47,7) ≥45 bis <65: 81 (46,6) ≥65: 10 (5,7)	≤90: 111 (63,8) >90: 63 (36,2)	<75: 55 (31,6) ≥75 bis <86,5: 43 (24,7) ≥86,5 bis <100: 36 (20,7) ≥100: 40 (23,0)	Normal (<25): 52 (29,9) Übergewichtig (25 bis <30): 63 (36,2) Adipös (≥30): 59 (33,9)	Weiß: 145 (83,3) Andere: 29 (16,7)
Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	N	Geschlecht W/M, n (%)	Geographische Lage, n (%)	Alter zu Baseline (Jahre), n (%)	Gewicht zu Baseline (kg), n (%)	Gewicht zu Baseline (Quartile) (kg), n (%)	BMI zu Baseline (kg/m ²), n (%)	Ethnische Gruppe, n (%)
Guselkumab	150	W: 55 (36,7) M: 95 (63,3)	Nordamerika: 33 (22,0) Nicht Nordamerika: 117 (78,0)	<45: 79 (52,7) ≥45 bis <65: 62 (41,3) ≥65: 9 (6,0)	≤90: 99 (66,0) >90: 51 (34,0)	<75: 49 (32,7) ≥75 bis <86,5: 37 (24,7) ≥86,5 bis <100: 34 (22,7) ≥100: 30 (20,0)	Normal (<25): 41 (27,3) Übergewichtig (25 bis <30): 53 (35,3) Adipös (≥30): 56 (37,3)	Weiß: 107 (71,3) Andere: 43 (28,7)
Adalimumab	167	W: 51 (30,5) M: 116 (69,5)	Nordamerika: 47 (28,1) Nicht Nordamerika: 120 (71,9)	<45: 91 (54,5) ≥45 bis <65: 71 (42,5) ≥65: 5 (3,0)	≤90: 105 (62,9) >90: 61 (36,5) Unbekannt: 1 (0,6)	<75: 37 (22,2) ≥75 bis <86,5: 50 (29,9) ≥86,5 bis <100: 40 (24,0) ≥100: 39 (23,4) Unbekannt: 1 (0,6)	Normal (<25): 40 (24,0) Übergewichtig (25 bis <30): 61 (36,5) Adipös (≥30): 65 (38,9) Unbekannt: 1 (0,6)	Weiß: 127 (76,0) Andere: 40 (24,0)
Placebo → Guselkumab	69	W: 22 (31,9) M: 47 (68,1)	Nordamerika: 15 (21,7) Nicht Nordamerika: 54 (78,3)	<45: 37 (53,6) ≥45 bis <65: 30 (43,5) ≥65: 2 (2,9)	≤90: 47 (68,1) >90: 22 (31,9)	<75: 30 (43,5) ≥75 bis <86,5: 14 (20,3) ≥86,5 bis <100: 12 (17,4) ≥100: 13 (18,8)	Normal (<25): 30 (43,5) Übergewichtig (25 bis <30): 19 (27,5) Adipös (≥30): 20 (29,0)	Weiß: 50 (72,5) Andere: 19 (27,5)
BMI: Body Mass Index; kg: Kilogramm; M: männlich; m ² : Quadratmeter; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Ausprägung; N: Anzahl der Patienten; W: weiblich								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen VOYAGE 1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (krankheitsspezifische Charakteristika)

Gruppe	N	Alter bei Diagnose (Jahre), n (%)	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre), n (%)	PASI Wert zu Baseline (0 bis 72), n (%)	IGA-Wert zu Baseline, n (%)	DLQI-Wert zu Baseline, n (%)	BSA-Wert zu Baseline, n (%)	Psoriasis-Arthritis, n (%)
Gesamte Studienpopulation								
Guselkumab	329	<25: 177 (53,8) ≥25: 152 (46,2)	<15: 149 (45,3) ≥15: 180 (54,7)	<20: 186 (56,5) ≥20: 143 (43,5)	<4: 252 (76,6) 4: 77 (23,4)	<10: 103 (31,3) ≥10: 219 (66,6) Unbekannt: 7 (2,1)	<20%: 131 (39,8) ≥20%: 198 (60,2)	Ja: 64 (19,5) Nein: 265 (80,5)
Adalimumab	334	<25: 173 (51,8) ≥25: 161 (48,2)	<15: 158 (47,3) ≥15: 176 (52,7)	<20: 167 (50,0) ≥20: 167 (50,0)	<4: 244 (73,1) 4: 90 (26,9)	<10: 90 (26,9) ≥10: 238 (71,3) Unbekannt: 6 (1,8)	<20%: 132 (39,5) ≥20%: 202 (60,5)	Ja: 62 (18,6) Nein: 272 (81,4)
Placebo → Guselkumab	174	<25: 79 (45,4) ≥25: 95 (54,6)	<15: 87 (50,0) ≥15: 87 (50,0)	<20: 111 (63,8) ≥20: 63 (36,2)	<4: 131 (75,3) 4: 43 (24,7)	<10: 60 (34,5) ≥10: 110 (63,2) Unbekannt: 4 (2,3)	<20%: 86 (49,4) ≥20%: 88 (50,6)	Ja: 30 (17,2) Nein: 144 (82,8)
Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B								
Guselkumab	150	<25: 81 (54,0) ≥25: 69 (46,0)	<15: 60 (40,0) ≥15: 90 (60,0)	<20: 74 (49,3) ≥20: 76 (50,7)	<4: 115 (76,7) 4: 35 (23,3)	>10: 150 (100,0)	<20%: 45 (30,0) ≥20%: 105 (70,0)	Ja: 41 (27,3) Nein: 109 (72,7)
Adalimumab	167	<25: 92 (55,1) ≥25: 75 (44,9)	<15: 72 (43,1) ≥15: 95 (56,9)	<20: 73 (43,7) ≥20: 94 (56,3)	<4: 114 (68,3) 4: 53 (31,7)	>10: 167 (100,0)	<20%: 58 (34,7) ≥20%: 109 (65,3)	Ja: 36 (21,6) Nein: 131 (78,4)
Placebo → Guselkumab	69	<25: 39 (56,5) ≥25: 30 (43,5)	<15: 38 (55,1) ≥15: 31 (44,9)	<20: 38 (55,1) ≥20: 31 (44,9)	<4: 49 (71,0) 4: 20 (29,0)	>10: 69 (100,0)	<20%: 29 (42,0) ≥20%: 40 (58,0)	Ja: 16 (23,2) Nein: 53 (76,8)
BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Quality Life Index; IGA: Investigator Global Assessment; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Ausprägung; N: Anzahl der Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index								

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen VOYAGE 1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (medizinische Vorgeschichte)

Gruppe	N	Phototherapie, n (%)	Nicht-biologische systemische Therapie, n (%)	Biologika, n (%)	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika, n (%)	Anti-TNF α Wirkstoff, n (%)	IL-12/23 Inhibitoren, n (%)	IL-17 Inhibitoren, n (%)
Gesamte Studienpopulation								
Guselkumab	329	Nie erhalten: 140 (42,6) Jemals erhalten: 188 (57,1) Unbekannt: 1 (0,3)	Nie erhalten: 119 (36,2) Jemals erhalten: 210 (63,8)	Nie erhalten: 258 (78,4) Jemals erhalten: 71 (21,6)	Nie erhalten: 100 (30,4) Jemals erhalten: 229 (69,6)	Nie erhalten: 295 (89,7) Jemals erhalten: 34 (10,3)	Nie erhalten: 293 (89,1) Jemals erhalten: 36 (10,9)	Nie erhalten: 316 (96,0) Jemals erhalten: 13 (4,0)
Adalimumab	334	Nie erhalten: 154 (46,1) Jemals erhalten: 180 (53,9)	Nie erhalten: 119 (35,6) Jemals erhalten: 215 (64,4)	Nie erhalten: 264 (79,0) Jemals erhalten: 70 (21,0)	Nie erhalten: 101 (30,2) Jemals erhalten: 233 (69,8)	Nie erhalten: 301 (90,1) Jemals erhalten: 33 (9,9)	Nie erhalten: 294 (88,0) Jemals erhalten: 40 (12,0)	Nie erhalten: 317 (94,9) Jemals erhalten: 17 (5,1)
Placebo → Guselkumab	174	Nie erhalten: 88 (50,6) Jemals erhalten: 86 (49,4)	Nie erhalten: 82 (47,1) Jemals erhalten: 92 (52,9)	Nie erhalten: 140 (80,5) Jemals erhalten: 34 (19,5)	Nie erhalten: 68 (39,1) Jemals erhalten: 106 (60,9)	Nie erhalten: 153 (87,9) Jemals erhalten: 21 (12,1)	Nie erhalten: 155 (89,1) Jemals erhalten: 19 (10,9)	Nie erhalten: 170 (97,7) Jemals erhalten: 4 (2,3)
Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B								
Guselkumab	150	Nie erhalten: 41 (27,3) Jemals erhalten: 109 (72,7)	Nie erhalten: 9 (6,0) Jemals erhalten: 141 (94,0)	Nie erhalten: 102 (68,0) Jemals erhalten: 48 (32,0)	Jemals erhalten: 150 (100,0)	Nie erhalten: 127 (84,7) Jemals erhalten: 23 (15,3)	Nie erhalten: 125 (83,3) Jemals erhalten: 25 (16,7)	Nie erhalten: 143 (95,3) Jemals erhalten: 7 (4,7)
Adalimumab	167	Nie erhalten: 65 (38,9) Jemals erhalten: 102 (61,1)	Nie erhalten: 16 (9,6) Jemals erhalten: 151 (90,4)	Nie erhalten: 111 (66,5) Jemals erhalten: 56 (33,5)	Jemals erhalten: 167 (100,0)	Nie erhalten: 140 (83,8) Jemals erhalten: 27 (16,2)	Nie erhalten: 134 (80,2) Jemals erhalten: 33 (19,8)	Nie erhalten: 153 (91,6) Jemals erhalten: 14 (8,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	N	Phototherapie, n (%)	Nicht- biologische systemische Therapie, n (%)	Biologika, n (%)	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika, n (%)	Anti-TNFα Wirkstoff, n (%)	IL-12/23 Inhibitoren, n (%)	IL-17 Inhibitoren, n (%)
Placebo → Guselkumab	69	Nie erhalten: 22 (31,9) Jemals erhalten: 47 (68,1)	Nie erhalten: 7 (10,1) Jemals erhalten: 62 (89,9)	Nie erhalten: 48 (69,6) Jemals erhalten: 21 (30,4)	Jemals erhalten: 69 (100,0)	Nie erhalten: 56 (81,2) Jemals erhalten: 13 (18,8)	Nie erhalten: 57 (82,6) Jemals erhalten: 12 (17,4)	Nie erhalten: 66 (95,7) Jemals erhalten: 3 (4,3)
IL: Interleukin; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Ausprägung; N: Anzahl der Patienten; TNF: Tumornekrosefaktor (tumor necrosis factor)								

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen VOYAGE 2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (demografische Charakterisierung)

Gruppe	N	Geschlecht W/M, n (%)	Geografische Lage, n (%)	Alter zu Baseline (Jahre), n (%)	Gewicht zu Baseline (kg), n (%)	Gewicht zu Baseline (Quartile) (kg), n (%)	BMI zu Baseline (kg/m ²), n (%)	Ethnische Herkunft, n (%)
Gesamte Studienpopulation								
Guselkumab	496	W: 147 (29,6) M: 349 (70,4)	Nordamerika: 160 (32,3) Nicht Nordamerika: 336 (67,7)	<45: 258 (52,0) ≥45 bis <65: 215 (43,3) ≥65: 23 (4,6)	≤90: 277 (55,8) >90: 219 (44,2)	<74,1: 117 (23,6) ≥74,1 bis <86,1: 116 (23,4) ≥86,1 bis <100: 140 (28,2) ≥100: 123 (24,8)	Normal (<25): 115 (23,2) Übergewichtig (2 5 bis <30): 187 (37,7) Adipös (≥30): 194 (39,1)	Weiß: 408 (82,3) Andere: 88 (17,7)
Adalimuma b	248	W: 78 (31,5) M: 170 (68,5)	Nordamerika: 81 (32,7) Nicht Nordamerika: 167 (67,3)	<45: 139 (56,0) ≥45 bis <65: 98 (39,5) ≥65: 11 (4,4)	≤90: 153 (61,7) >90: 94 (37,9) Unbekannt: 1 (0,4)	<74,1: 64 (25,8) ≥74,1 bis <86,1: 70 (28,2) ≥86,1 bis <100: 52 (21,0) ≥100: 61 (24,6) Unbekannt: 1 (0,4)	Normal (<25): 59 (23,8) Übergewichtig (2 5 bis <30): 85 (34,3) Adipös (≥30): 103 (41,5) Unbekannt: 1 (0,4)	Weiß: 200 (80,6) Andere: 48 (19,4)
Placebo → Guselkumab	248	W: 75 (30,2) M: 173 (69,8)	Nordamerika: 79 (31,9) Nicht Nordamerika: 169 (68,1)	<45: 136 (54,8) ≥45 bis <65: 103 (41,5) ≥65: 9 (3,6)	≤90: 141 (56,9) >90: 107 (43,1)	<74,1: 66 (26,6) ≥74,1 bis <86,1: 62 (25,0) ≥86,1 bis <100: 46 (18,5) ≥100: 74 (29,8)	Normal (<25): 59 (23,8) Übergewichtig (2 5 bis <30): 88 (35,5) Adipös (≥30): 101 (40,7)	Weiß: 206 (83,1) Andere: 42 (16,9)
Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	N	Geschlecht W/M, n (%)	Geografische Lage, n (%)	Alter zu Baseline (Jahre), n (%)	Gewicht zu Baseline (kg), n (%)	Gewicht zu Baseline (Quartile) (kg), n (%)	BMI zu Baseline (kg/m ²), n (%)	Ethnische Herkunft, n (%)
Guselkumab	269	W: 79 (29,4) M: 190 (70,6)	Nordamerika: 51 (19,0) Nicht Nordamerika: 218 (81,0)	<45: 143 (53,2) ≥45 bis <65: 116 (43,1) ≥65: 10 (3,7)	≤90: 158 (58,7) >90: 111 (41,3)	<74,1: 67 (24,9) ≥74,1 bis <86,1: 66 (24,5) ≥86,1 bis <100: 82 (30,5) ≥100: 54 (20,1)	Normal (<25): 68 (25,3) Übergewichtig (2 5 bis <30): 94 (34,9) Adipös (≥30): 107 (39,8)	Weiß: 217 (80,7) Andere: 52 (19,3)
Adalimu- mab	132	W: 44 (33,3) M: 88 (66,7)	Nordamerika: 29 (22,0) Nicht Nordamerika: 103 (78,0)	<45: 83 (62,9) ≥45 bis <65: 47 (35,6) ≥65: 2 (1,5)	≤90: 80 (60,6) >90: 52 (39,4)	<74,1: 31 (23,5) ≥74,1 bis <86,1: 39 (29,5) ≥86,1 bis <100: 32 (24,2) ≥100: 30 (22,7)	Normal (<25): 29 (22,0) Übergewichtig (2 5 bis <30): 47 (35,6) Adipös (≥30): 56 (42,4)	Weiß: 101 (76,5) Andere: 31 (23,5)
Placebo → Guselkumab	122	W: 33 (27,0) M: 89 (73,0)	Nordamerika: 23 (18,9) Nicht Nordamerika: 99 (81,1)	<45: 67 (54,9) ≥45 bis <65: 53 (43,4) ≥65: 2 (1,6)	≤90: 71 (58,2) >90: 51 (41,8)	<74,1: 36 (29,5) ≥74,1 bis <86,1: 30 (24,6) ≥86,1 bis <100: 19 (15,6) ≥100: 37 (30,3)	Normal (<25): 32 (26,2) Übergewichtig (2 5 bis <30): 45 (36,9) Adipös (≥30): 45 (36,9)	Weiß: 100 (82,0) Andere: 22 (18,0)

BMI: Body Mass Index; M: männlich; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Ausprägung; N: Anzahl der Patienten; W: weiblich

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen VOYAGE 2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (krankheitsspezifische Charakterisierungen)

Gruppe	N	Alter bei Diagnose (Jahre), n (%)	Dauer der Psoriasis (Jahre), n (%)	PASI Wert zu Baseline (0 bis 72), n (%)	IGA-Wert zu Baseline, n (%)	DLQI-Wert zu Baseline, n (%)	BSA-Wert zu Baseline, n (%)	Psoriasis-Arthritis, n (%)
Gesamte Studienpopulation								
Guselkumab	496	<25: 259 (52,2) ≥25: 237 (47,8)	<15: 220 (44,4) ≥15: 276 (55,6)	<20: 276 (55,6) ≥20: 220 (44,4)	<4: 381 (76,8) 4: 115 (23,2)	<10: 121 (24,4) ≥10: 374 (75,4) Unbekannt: 1 (0,2)	<20%: 178 (35,9) ≥20%: 318 (64,1)	Ja: 89 (17,9) Nein: 407 (82,1)
Adalimumab	248	<25: 128 (51,6) ≥25: 120 (48,4)	<15: 123 (49,6) ≥15: 125 (50,4)	<20: 138 (55,6) ≥20: 110 (44,4)	<4: 195 (78,6) 4: 53 (21,4)	<10: 59 (23,8) ≥10: 188 (75,8) Unbekannt: 1 (0,4)	<20%: 90 (36,3) ≥20%: 158 (63,7)	Ja: 44 (17,7) Nein: 204 (82,3)
Placebo → Guselkumab	248	<25: 127 (51,2) ≥25: 121 (48,8)	<15: 110 (44,4) ≥15: 138 (55,6)	<20: 139 (56,0) ≥20: 109 (44,0)	<4: 191 (77,0) 4: 57 (23,0)	<10: 65 (26,2) ≥10: 183 (73,8)	<20%: 102 (41,1) ≥20%: 146 (58,9)	Ja: 46 (18,5) Nein: 202 (81,5)
Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B								
Guselkumab	269	<25: 152 (56,5) ≥25: 117 (43,5)	<15: 101 (37,5) ≥15: 168 (62,5)	<20: 127 (47,2) ≥20: 142 (52,8)	<4: 206 (76,6) 4: 63 (23,4)	>10: 269 (100,0)	<20%: 79 (29,4) ≥20%: 190 (70,6)	Ja: 61 (22,7) Nein: 208 (77,3)
Adalimumab	132	<25: 69 (52,3) ≥25: 63 (47,7)	<15: 64 (48,5) ≥15: 68 (51,5)	<20: 63 (47,7) ≥20: 69 (52,3)	<4: 103 (78,0) 4: 29 (22,0)	>10: 132 (100,0)	<20%: 36 (27,3) ≥20%: 96 (72,7)	Ja: 29 (22,0) Nein: 103 (78,0)
Placebo → Guselkumab	122	<25: 65 (53,3) ≥25: 57 (46,7)	<15: 53 (43,4) ≥15: 69 (56,6)	<20: 60 (49,2) ≥20: 62 (50,8)	<4: 91 (74,6) 4: 31 (25,4)	>10: 122 (100,0)	<20%: 41 (33,6) ≥20%: 81 (66,4)	Ja: 29 (23,8) Nein: 93 (76,2)
BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Quality Life Index; IGA: Investigator Global Assessment; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Ausprägung; N: Anzahl der Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index								

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen VOYAGE 2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (medizinische Vorgeschichte)

Gruppe	N	Phototherapie, n (%)	Nicht-biologische systemische Therapie, n (%)	Biologika, n (%)	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika, n (%)	Anti-TNF- α , n (%)	IL-12/23 Inhibitor, n (%)	IL-17 Inhibitor, n (%)
Gesamte Studienpopulation								
Guselkumab	496	Nie erhalten: 203 (40,9) Jemals erhalten: 293 (59,1)	Nie erhalten: 165 (33,3) Jemals erhalten: 331 (66,7)	Nie erhalten: 395 (79,6) Jemals erhalten: 101 (20,4)	Nie erhalten: 135 (27,2) Jemals erhalten: 361 (72,8)	Nie erhalten: 446 (89,9) Jemals erhalten: 50 (10,1)	Nie erhalten: 442 (89,1) Jemals erhalten: 54 (10,9)	Nie erhalten: 469 (94,6) Jemals erhalten: 27 (5,4)
Adalimumab	248	Nie erhalten: 112 (45,2) Jemals erhalten: 136 (54,4) Unbekannt: 1 (0,4)	Nie erhalten: 89 (35,9) Jemals erhalten: 159 (64,1)	Nie erhalten: 199 (80,2) Jemals erhalten: 49 (19,8)	Nie erhalten: 69 (27,8) Jemals erhalten: 179 (72,2)	Nie erhalten: 220 (88,7) Jemals erhalten: 28 (11,3)	Nie erhalten: 229 (92,3) Jemals erhalten: 19 (7,7)	Nie erhalten: 234 (94,4) Jemals erhalten: 14 (5,6)
Placebo → Guselkumab	248	Nie erhalten: 111 (44,8) Jemals erhalten: 137 (55,2)	Nie erhalten: 99 (39,9) Jemals erhalten: 149 (60,1)	Nie erhalten: 194 (78,2) Jemals erhalten: 54 (21,8)	Nie erhalten: 79 (31,9) Jemals erhalten: 169 (68,1)	Nie erhalten: 221 (89,1) Jemals erhalten: 27 (10,9)	Nie erhalten: 224 (90,3) Jemals erhalten: 24 (9,7)	Nie erhalten: 236 (95,2) Jemals erhalten: 12 (4,8)
Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B								
Guselkumab	269	Nie erhalten: 77 (28,6) Jemals erhalten: 192 (71,4)	Nie erhalten: 19 (7,1) Jemals erhalten: 250 (92,9)	Nie erhalten: 195 (72,5) Jemals erhalten: 74 (27,5)	Jemals erhalten: 269 (100,0)	Nie erhalten: 232 (86,2) Jemals erhalten: 37 (13,8)	Nie erhalten: 231 (85,9) Jemals erhalten: 38 (14,1)	Nie erhalten: 252 (93,7) Jemals erhalten: 17 (6,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	N	Phototherapie, n (%)	Nicht-biologische systemische Therapie, n (%)	Biologika, n (%)	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika, n (%)	Anti-TNF- α , n (%)	IL-12/23 Inhibitor, n (%)	IL-17 Inhibitor, n (%)
Adalimumab	132	Nie erhalten: 44 (33,3) Jemals erhalten: 87 (65,9) Unbekannt: 1 (0,8)	Nie erhalten: 16 (12,1) Jemals erhalten: 116 (87,9)	Nie erhalten: 95 (72,0) Jemals erhalten: 37 (28,0)	Jemals erhalten: 132 (100,0)	Nie erhalten: 111 (84,1) Jemals erhalten: 21 (15,9)	Nie erhalten: 114 (86,4) Jemals erhalten: 18 (13,6)	Nie erhalten: 122 (92,4) Jemals erhalten: 10 (7,6)
Placebo → Guselkumab	122	Nie erhalten: 38 (31,1) Jemals erhalten: 84 (68,9)	Nie erhalten: 12 (9,8) Jemals erhalten: 110 (90,2)	Nie erhalten: 84 (68,9) Jemals erhalten: 38 (31,1)	Jemals erhalten: 122 (100,0)	Nie erhalten: 103 (84,4) Jemals erhalten: 19 (15,6)	Nie erhalten: 105 (86,1) Jemals erhalten: 17 (13,9)	Nie erhalten: 113 (92,6) Jemals erhalten: 9 (7,4)
IL: Interleukin; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Ausprägung; N: Anzahl der Patienten; TNF: Tumornekrosefaktor (tumor necrosis factor)								

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (Teilpopulation A), wurde die POLARIS Studie herangezogen.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Psoriasis bei erwachsenen 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 (Teilpopulation B), wurden die VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien untersucht. Dazu wurden aus der gesamten Studienpopulation der beiden Studien die Patienten ausgeschlossen, die dieser Beschreibung nicht entsprachen. Dieser Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B wird im Folgenden für die Analysen herangezogen.

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

POLARIS

Studiendesign

Bei der POLARIS Studie handelt es sich um eine multizentrische, Open-Label, randomisierte und aktivkontrollierte Phase IIIb-Studie, die in 27 Studienzentren in Deutschland über den Zeitraum von 32 Wochen durchgeführt wird. Die konfirmatorische Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurde zu Woche 24 durchgeführt. Die Wirksamkeit von Guselkumab und Fumarsäureester wurde von einem verblindeten Endpunkterheber ausgewertet. Die untersuchte Studienpopulation umfasste erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Insgesamt wurden 119 Patienten eingeschlossen und im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die Guselkumab-Gruppe (N=60) und Fumarsäureester-Gruppe (N=59) randomisiert. Die zufällige Zuteilung der Patienten zu einer der beiden Behandlungsgruppen basierte auf einem computergenerierten Randomisierungsschema.

Die Patienten in der Guselkumab-Gruppe erhielten die Studienmedikation in vorgefüllten Einwegspritzen (Guselkumab 100 mg/ml) jeweils zu Woche 0, 4, 12 und 20. Die Patienten in der Fumarsäureester-Gruppe erhielten in der ersten Woche täglich eine Tablette Fumaderm® initial (30 mg Dimethylfumarat). In der zweiten Woche erhielten die Patienten zwei und in der dritten Woche drei Tabletten Fumaderm® initial pro Tag bis insgesamt 40 Tabletten eingenommen wurden. Darauf folgend erhielten die Patienten täglich eine Tablette Fumaderm® (120 mg Dimethylfumarat). Individuell konnte diese Dosis wöchentlich um eine Tablette pro Tag erhöht

werden bis zu einem Maximum von sechs Tabletten pro Tag. Eine Erhöhung der Dosis konnte gestoppt, unterbrochen oder verlangsamt werden, wenn die maximale Dosis erreicht wurde, das therapeutische Ziel einer PASI 90-Response eintrat oder wenn der Patient Nebenwirkungen zeigte. Nach Abklingen der Nebenwirkungen bzw. Rückgang der PASI 90-Response konnte die Dosis wieder gesteigert werden.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Analyse der Wirksamkeit wurde der patientenrelevante Endpunkt PASI 100/90/75 und der absolute PASI-Score ≤ 1 zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Fumarsäureester herangezogen. Außerdem wurden die Lebensqualitätsendpunkte DLQI-Score von 0 oder 1 und SF-36 (Veränderung zur Baseline im PCS/MCS) zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Fumarsäureester in die Analysen miteingeschlossen. Die Sicherheitsbewertung erfolgte anhand der Überprüfung ausgewählter Sicherheitsparameter.

Patientencharakteristika

In der POLARIS Studie sind die Analysepopulationen wie folgt definiert: Alle 119 randomisierten Patienten bilden die Intention-to-treat (ITT)-Population. Die As-treated-Population umfasst 118 Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika sowie die medizinische Vorgeschichte zu Studienbeginn in den Studienarmen Guselkumab und Fumarsäureester in der POLARIS Studie unterscheiden sich nicht wesentlich wie in Tabelle 4-7, Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9 dargestellt. Die Behandlungsgruppen der zu bewertenden Teilpopulation A waren hinsichtlich der Patientencharakteristika mit der randomisierten Population vergleichbar.

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

VOYAGE 1

Studiendesign

Bei der VOYAGE 1 Studie handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebo- und aktivkontrollierte Phase III-Studie, die in 101 Studienzentren weltweit über den Zeitraum von 48 Wochen gefolgt von einer Open-Label-Behandlungsphase bis zu Woche 160 durchgeführt wurde. Die untersuchte Studienpopulation umfasste 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. Insgesamt wurden 837 Patienten eingeschlossen und im Zuteilungsverhältnis 2:1:2 in die Guselkumab-Gruppe (N=329), Placebo-Gruppe (N=174) und Adalimumab-Gruppe (N=334) randomisiert. Die zufällige Zuteilung der Patienten zu einer der drei Behandlungsgruppen basierte auf einem computergenerierten Randomisierungsschema. Der Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B umfasst 386 Patienten. Dabei fallen 150 Patienten in die Guselkumab-Gruppe, 69 Patienten in die Placebo-Gruppe und 167 Patienten in die Adalimumab-Gruppe.

Die Studienteilnehmer erhielten die Studienmedikation in vorgefüllten 1 ml-Einwegspritzen (Guselkumab 100 mg/ml und Adalimumab 40 mg/0,8 ml). Patienten in der Guselkumab-Gruppe erhielten jeweils zu Woche 0, 4 und 12 und danach q8w bis zu Woche 44 eine Injektion Guselkumab. Patienten in der Adalimumab-Gruppe wurden zu Woche 0 mit zwei Injektionen und zu Woche 1 und danach q2w bis zu Woche 47 mit einer Injektion Adalimumab behandelt. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten in der Guselkumab- und Adalimumab-Gruppe in den entsprechenden Wochen der Doppelblindphase (Woche 0 bis 48) zwischen der Verabreichung des jeweiligen aktiven Wirkstoffs Placebo-Injektionen zum Vergleichspräparat. Die Spritzen mit aktivem Wirkstoff (Guselkumab 100 mg und Adalimumab 40 mg) waren im Aussehen mit den jeweiligen Placebo-Spritzen identisch.

Patienten in der Placebo-Gruppe erhielten jeweils zu Woche 0, 4 und 12 eine Injektion Placebo zu Guselkumab; zu Woche 0 zwei Injektionen und zu Woche 1 und danach q2w bis zu Woche 15 eine Injektion Placebo zu Adalimumab. Zu Woche 16 (Crossover) und 20, danach q8w bis zu Woche 44 wurden die Patienten mit einer Injektion Guselkumab und zusätzlich zu Woche 17, 19, 21 und 23, danach q2w bis zu Woche 47 mit einer Injektion Placebo zu Adalimumab behandelt. In der Open-Label-Behandlungsphase erhielten alle Patienten zu Woche 52 und danach alle acht Wochen bis zu Woche 148 eine Injektion Guselkumab.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Analyse der Wirksamkeit wurden die patientenrelevanten Endpunkte PASI 100/90/75 und der absolute PASI-Score ≤ 1 und NAPSI-Score von 0 zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Adalimumab herangezogen. Außerdem wurden der PRO-Endpunkte PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 inklusive der einzelnen Komponenten „Itch“ (Juckreiz), „Pain“ (Schmerz) und „Scaling“ (Schuppenbildung) und der Lebensqualitätsendpunkt DLQI-Score von 0 oder 1 zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Adalimumab in die Analysen miteingeschlossen. Die Sicherheitsbewertung erfolgte anhand der Überprüfung ausgewählter Sicherheitsparameter.

Patientencharakteristika

In der VOYAGE 1 Studie sind die Analysepopulationen wie folgt definiert: Alle 386 randomisierten Patienten des Zuschnitts gemäß Definition der Teilpopulation B bilden die Intention-to-treat (ITT)-Population. Im vorliegenden Dossier wird dieser Zuschnitt für die Auswertung der Ergebnisse der VOYAGE 1 Studie herangezogen. Die As-treated-Population umfasst 386 Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika sowie die medizinische Vorgeschichte zu Studienbeginn in den Studienarmen Guselkumab und Adalimumab in der VOYAGE 1 Studie unterscheiden sich nicht wesentlich, wie in Tabelle 4-10, Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 dargestellt. Die Behandlungsgruppen der zu bewertenden Teilpopulation B waren hinsichtlich der Patientencharakteristika mit der randomisierten Population vergleichbar.

VOYAGE 2

Studiendesign

Bei der VOYAGE 2 Studie handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebo- und aktivkontrollierte Phase III-Studie, die in 112 Studienzentren weltweit über den Zeitraum von 76 Wochen gefolgt von einer Open-Label-Behandlungsphase bis zu Woche 160 durchgeführt wurde. Die untersuchte Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren 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. Insgesamt wurden 992 Patienten eingeschlossen und zu Woche 0 im Zuteilungsverhältnis 2:1:1 in die Guselkumab-Gruppe (N=496), Placebo-Gruppe (N=248) und Adalimumab-Gruppe (N=248) randomisiert. Die zufällige Zuteilung der Patienten zu einer der drei Behandlungsgruppen basierte auf einem computergenerierten Randomisierungsschema. Der Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Definition der Teilpopulation B umfasst 523 Patienten, wobei 269 Patienten in die Guselkumab-Gruppe, 122 Patienten in die Placebo-Gruppe und 132 Patienten in die Adalimumab-Gruppe fallen. Zu Woche 28 erfolgte basierend auf der patientenindividuellen PASI 90-Response gegebenenfalls eine Re-Randomisierung. PASI 90-Non-Responder zu Woche 28 aller Behandlungsgruppen erhielten ab diesem Zeitpunkt eine Guselkumab-Behandlung. PASI 90-Reponder zu Woche 28 der Guselkumab-Gruppe wurden im Zuteilungsverhältnis 1:1 zu Guselkumab und Placebo re-

randomisiert. PASI 90-Responder zu Woche 28 der Placebo- und der Adalimumab-Gruppe erhielten Placebo. Alle Patienten die ab Woche 28 Placebo erhielten und bei denen ab diesem Zeitpunkt eine Verschlechterung des PASI (gemessen zu Woche 28) von mindestens 50% beobachtet wurde, nahmen daraufhin die Guselkumab-Behandlung (wieder) auf.

Die Studienteilnehmer erhielten die Studienmedikation in vorgefüllten 1 ml-Einwegspritzen (Guselkumab 100 mg/ml und Adalimumab 40 mg/0,8 ml). Die Spritzen mit aktivem Wirkstoff (Guselkumab 100 mg und Adalimumab 40 mg) waren im Aussehen mit den jeweiligen Placebo-Spritzen identisch.

Patienten in der Guselkumab-Gruppe erhielten zu Woche 0, 4, 12 und 20 eine Injektion Guselkumab. Patienten in der Adalimumab-Gruppe wurden zu Woche 0 mit zwei Injektionen und zu Woche 1 und danach alle zwei Wochen bis zu Woche 23 mit einer Injektion Adalimumab behandelt. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten in der Guselkumab- und in der Adalimumab-Gruppe in den entsprechenden Wochen der ersten Doppelblindphase (Woche 0 bis 28) zwischen der Verabreichung des jeweiligen aktiven Wirkstoffs Placebo-Injektionen zum Vergleichspräparat.

Patienten in der Placebo-Gruppe erhielten jeweils zu Woche 0, 4 und 12 eine Injektion Placebo zu Guselkumab, zu Woche 0 zwei Injektionen und zu Woche 1 und danach q2w bis zu Woche 15 eine Injektion Placebo zu Adalimumab. Zu Woche 16 (Crossover) und 20 wurden die Patienten mit einer Injektion Guselkumab und zusätzlich zu Woche 17, 19, 21 und 23 mit einer Injektion Placebo zu Adalimumab behandelt.

Ab Woche 28 erhielten die PASI 90-Non-Responder der Guselkumab- und der Placebo-Gruppe sowie die PASI 90-Responder der Guselkumab-Gruppe, die zu Guselkumab re-randomisiert wurden, zu Woche 28 und 36 und danach alle acht Wochen eine Injektion Guselkumab. Zusätzlich erfolgten die Verabreichungen von Placebo zu Woche 32 und 40 und danach alle acht Wochen bis zu Woche 72. Die PASI 90-Non-Responder der Adalimumab-Gruppe erhielten zu Woche 28 und 32 und danach alle acht Wochen bis zu Woche 72 eine Injektion Guselkumab und zusätzlich zu Woche 36 und 44 und danach alle acht Wochen bis zu Woche 68 eine Injektion Placebo. PASI 90-Responder der Guselkumab-Gruppe, die zu Placebo randomisiert wurden, sowie PASI 90-Responder der Placebo- und der Adalimumab-Gruppe erhielten zu Woche 28 und danach alle vier Wochen eine Injektion Placebo. Wurde ein Nachlassen der PASI-Response (gemessen zu Woche 28) um mindestens 50% vor Woche 72 festgestellt, wurde bei diesen Patienten die Guselkumab-Behandlung (wieder) aufgenommen. Sie erhielten zu der entsprechenden Visite, vier Wochen später und danach alle acht Wochen eine Injektion Guselkumab. Zusätzlich erhielten sie Injektionen mit Placebo bis zu Woche 72 zur Aufrechterhaltung der Verblindung.

In der Open-Label Behandlungsphase mit Guselkumab erhielten alle Patienten zu Woche 76 und danach alle acht Wochen eine Injektion Guselkumab.

Die zur Nutzenbewertung herangezogene Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte erfolgte zu Woche 24. Die Ergebnisse zu Woche 48 der VOYAGE 2 Studie sind aufgrund des

Crossovers von Adalimumab zu Guselkumab in Woche 28 nicht interpretierbar und werden daher zur Vervollständigung der Analysen im vorliegenden Dossier ergänzend und deskriptiv dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Analyse der Wirksamkeit wurden die patientenrelevanten Endpunkte PASI 100/90/75 und der absolute PASI-Score ≤ 1 und NAPSIScore von 0 zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Adalimumab herangezogen. Außerdem wurden die PRO-Endpunkte PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 inklusive der einzelnen Komponenten „Itch“, „Pain“ und „Scaling“ und die Lebensqualitätsendpunkte DLQI-Score von 0 oder 1 und SF-36 (Veränderung zur Baseline im PCS/MCS) in die Analysen mit eingeschlossen. Die Sicherheitsbewertung erfolgte anhand der Überprüfung ausgewählter Sicherheitsparameter.

Patientencharakteristika

In der VOYAGE 2 Studie sind die Analysepopulationen wie folgt definiert: Alle 523 randomisierten Patienten des Zuschnitts gemäß der Definition der Teilpopulation B bilden die Intention-to-treat (ITT)-Population. Im vorliegenden Dossier wird dieser Zuschnitt für die Auswertung der Ergebnisse der VOYAGE 2 Studie herangezogen. Die As-treated-Population umfasst ebenfalls 523 Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika sowie die medizinische Vorgeschichte zu Studienbeginn in den Studienarmen Guselkumab und Adalimumab in der VOYAGE 2 Studie unterscheiden sich nicht wesentlich, wie in Tabelle 4-13, Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15 dargestellt. Die Behandlungsgruppen der zu bewertenden Teilpopulation B waren hinsichtlich der Patientencharakteristika mit der randomisierten Population vergleichbar.

Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext

POLARIS

Bei der POLARIS Studie handelt es sich um eine Studie, die nur in Deutschland durchgeführt wurde. Sie bildet daher den deutschen Versorgungskontext und die Versorgungsrealität vollständig ab. Des Weiteren wurden die empfohlenen Diagnose- und Behandlungsrichtlinien der deutschen Leitlinie berücksichtigt und die Vergleichstherapie Fumarsäureester zulassungsgemäß verabreicht (Nast et al. 2011). Daher sind die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

VOYAGE 1 und VOYAGE 2

Die VOYAGE 1 Studie wurde unter anderem in 14 und die VOYAGE 2 Studie in zehn Studienzentren in Deutschland durchgeführt. Des Weiteren wurden die empfohlenen Diagnose- und Behandlungsrichtlinien der deutschen Leitlinie berücksichtigt und die Vergleichstherapie Adalimumab zulassungsgemäß verabreicht (Nast et al. 2011). Die gemäß Zulassung

vorausgesetzten Vortherapien wurden in den Ein- und Ausschlusskriterien der für die Bewertung des Zusatznutzens definierten Analysepopulation berücksichtigt (Nast et al. 2011). Daher sind die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<i>Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind</i>							
POLARIS	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig
<i>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</i>							
VOYAGE 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
VOYAGE 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

POLARIS

Bei der POLARIS Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, Open-Label, aktivkontrollierte Phase IIIb-Studie, die in Deutschland mit einem verblindeten Endpunkterheber durchgeführt wurde. Die Randomisierung erfolgte zentral mithilfe eines web-basierten eCRF, bei dem jedem Patienten ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen wurde. Das Studienpersonal hatte keinen Zugang zu den Behandlungs-codes. Die Behandlung erfolgte offen für Patienten und Prüfärzte, da ein verblindetes Studiendesign nicht umsetzbar war. Der Grund

dafür lag in der laut Fachinformation vorgegebenen patientenindividuellen Dosierung von Fumarsäureester. Um das Verzerrungspotential für die klinischen Endpunkte zu reduzieren, war ein verblindeter Endpunkterheber für die Auswertung der Wirksamkeit der Behandlung zuständig. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist daher weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es fanden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten, da die Endpunkte anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in der POLARIS Studie als niedrig eingestuft.

VOYAGE 1

Bei der VOYAGE 1 Studie handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebo- und aktivkontrollierte Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral mithilfe eines interaktiven Web Response-Systems (Interactive Web Response System, IWRS), bei dem jedem Patienten ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen wurde. Das Studienpersonal hatte keinen Zugang zu Medikationsnummer oder Behandlungs-codes. Da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, erfolgte die Verblindung der Patienten und der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist daher weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es fanden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten, da die Endpunkte anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in der VOYAGE 1 Studie als niedrig eingestuft.

VOYAGE 2

Bei der VOYAGE 2 Studie handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebo- und aktivkontrollierte Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral mithilfe eines IWRS, bei dem jedem Patienten ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen wurde. Das Studienpersonal hatte keinen Zugang zu Medikationsnummer oder Behandlungs-codes. Da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, erfolgte die Verblindung der Patienten und der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist daher weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die

Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es fanden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten, da die Endpunkte anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in der VOYAGE 2 Studie als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit und Verträglichkeit
Endpunkt	Todesfälle*	PASI NAPSI PSSD	DLQI SF-36	UE SUE Schwere UE UE, die zum Therapieabbruch führten Anzahl der Todesfälle UE von besonderem Interesse: Infektionen UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle UE nach PT ^a Schwere UE nach PT ^b SUE nach PT ^c UE, die zum Therapieabbruch führten, nach PT ^d
POLARIS	ja	Nicht betrachtet: • NAPSI • PSSD	ja	Nicht betrachtet: • Schwere UE • UE von besonderem Interesse: Infektionen

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit und Verträglichkeit
				<ul style="list-style-type: none"> • UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle • Schwere UE nach PT
VOYAGE 1	ja	ja	Nicht betrachtet: <ul style="list-style-type: none"> • SF-36 	Nicht betrachtet: <ul style="list-style-type: none"> • UE nach PT
VOYAGE 2	ja	ja	ja	Nicht betrachtet: <ul style="list-style-type: none"> • UE nach PT
<p>*Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung zu den UE dokumentiert.</p> <p>a: In der POLARIS Studie werden die UE nach PT berichtet, für die der Anteil der Patienten $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe beträgt.</p> <p>b: In den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien werden die schweren UE nach PT berichtet, für die der Anteil der Patienten $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe beträgt.</p> <p>c: In den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien werden die SUE nach PT berichtet, für die der Anteil der Patienten $\geq 2\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe beträgt.</p> <p>d: In den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien werden die UE, die zum Therapieabbruch führten, nach PT berichtet, für die der Anteil der Patienten $\geq 1\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe beträgt.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; PT: bevorzugte Bezeichnung (preferred term); SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>				

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

4.3.1.3.1.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung von PASI

Studie	Operationalisierung
<i>Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind</i>	
POLARIS	<p>Der Endpunkt Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ist ein Instrument zur Beurteilung und Einstufung psoriatischer Hautveränderungen und deren Ansprechen auf eine Therapie. Der Körper wird dazu in die vier Bereiche Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten unterteilt. Eine einzelne Bewertung auf einer fünfstufigen Skala von 0 bis 4 der jeweiligen Bereiche erfolgt jeweils nach Rötung, Induration und Schuppung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0=keine Beteiligung • 1=leichte Beteiligung • 2=mittlere Beteiligung • 3=schwere Beteiligung • 4=sehr schwere Beteiligung. <p>Dem prozentualen Befall der jeweiligen Bereiche wird ein numerischer Wert von 0 bis 6 zugeordnet, wobei</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0=keine Beteiligung • 1=1 bis 9% Beteiligung

Studie	Operationalisierung										
	<ul style="list-style-type: none"> • 2=10 bis 29% Beteiligung • 3=30 bis 49% Beteiligung • 4=50 bis 69% Beteiligung • 5=70 bis 89% Beteiligung • 6=90 bis 100% Beteiligung <p>der Körperoberfläche entspricht. Nach gewichteter Aggregation ergibt sich für den PASI-Score ein numerischer Wert zwischen 0 (keine Psoriasis) und 72 (sehr schwere Psoriasis).</p> <p>Analysen: Für die POLARIS Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen in der ITT-Population dargestellt:</p> <table border="1" data-bbox="371 689 1383 1496"> <thead> <tr> <th data-bbox="371 689 627 741">Art der Analyse</th> <th data-bbox="635 689 1050 741">Endpunkte</th> <th data-bbox="1058 689 1383 741">Statistische Angaben</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="371 752 627 1048">Time-to-Event-Analyse</td> <td data-bbox="635 752 1050 1048"> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zum Erreichen <ul style="list-style-type: none"> ○ einer PASI 100-Response ○ eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 ○ einer PASI 90-Response ○ einer PASI 75-Response </td> <td data-bbox="1058 752 1383 1048"> <ul style="list-style-type: none"> - 25%- und 75%-Quartile [95%-KI] - Mediane [95%-KI] - HR [95%-KI] - KM-Kurven <p><i>Hauptanalyse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - OC </td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1059 627 1496">Responder-Analyse zu Woche 24</td> <td data-bbox="635 1059 1050 1496"> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> ○ einer PASI 100-Response ○ einem absoluten PASI-Score ≤ 1 ○ einer PASI 90-Response ○ einer PASI 75-Response </td> <td data-bbox="1058 1059 1383 1496"> <ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des Chi-Quadrat-Tests <p><i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-Responder <p><i>Sensitivitätsanalyse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Imputation fehlender Werte: MI</i> - <i>Ohne Imputation: OC</i> </td> </tr> </tbody> </table>		Art der Analyse	Endpunkte	Statistische Angaben	Time-to-Event-Analyse	<ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zum Erreichen <ul style="list-style-type: none"> ○ einer PASI 100-Response ○ eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 ○ einer PASI 90-Response ○ einer PASI 75-Response 	<ul style="list-style-type: none"> - 25%- und 75%-Quartile [95%-KI] - Mediane [95%-KI] - HR [95%-KI] - KM-Kurven <p><i>Hauptanalyse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - OC 	Responder-Analyse zu Woche 24	<ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> ○ einer PASI 100-Response ○ einem absoluten PASI-Score ≤ 1 ○ einer PASI 90-Response ○ einer PASI 75-Response 	<ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des Chi-Quadrat-Tests <p><i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-Responder <p><i>Sensitivitätsanalyse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Imputation fehlender Werte: MI</i> - <i>Ohne Imputation: OC</i>
Art der Analyse	Endpunkte	Statistische Angaben									
Time-to-Event-Analyse	<ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zum Erreichen <ul style="list-style-type: none"> ○ einer PASI 100-Response ○ eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 ○ einer PASI 90-Response ○ einer PASI 75-Response 	<ul style="list-style-type: none"> - 25%- und 75%-Quartile [95%-KI] - Mediane [95%-KI] - HR [95%-KI] - KM-Kurven <p><i>Hauptanalyse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - OC 									
Responder-Analyse zu Woche 24	<ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> ○ einer PASI 100-Response ○ einem absoluten PASI-Score ≤ 1 ○ einer PASI 90-Response ○ einer PASI 75-Response 	<ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des Chi-Quadrat-Tests <p><i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-Responder <p><i>Sensitivitätsanalyse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Imputation fehlender Werte: MI</i> - <i>Ohne Imputation: OC</i> 									
	<p>Die Responder-Analysen erfolgten anhand der in den Leitlinien etablierten Schwellenwerte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 100-Response: entspricht einer 100% Verbesserung des PASI-Wertes im Vergleich zum Baseline-PASI und somit einer kompletten Abheilung der Psoriasis • absoluter PASI-Score ≤ 1: unabhängig vom Wert zu Baseline, entspricht einer symptomfreien oder nahezu symptomfreien Haut und somit einer vollständigen oder nahezu kompletten Abheilung der Psoriasis • PASI 90-Response: entspricht einer 90% Verbesserung des PASI-Wertes im Vergleich zum Baseline-PASI • PASI 75-Response: entspricht einer 75% Verbesserung des PASI-Wertes im Vergleich zum Baseline-PASI <p>Als Responder wurden die Patienten definiert, die zu Woche 24 den Schwellenwert erreicht hatten.</p>										

Studie	Operationalisierung											
	<p><i>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</i></p>											
<p>VOYAGE 1</p>	<p>Der Endpunkt PASI wird in der VOYAGE 1 Studie analog zur POLARIS Studie als ein Instrument zur Beurteilung und Einstufung psoriatischer Hautveränderungen und deren Ansprechen auf eine Therapie definiert.</p> <p>Analysen: Für die VOYAGE 1 Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen in der ITT-Population dargestellt:</p> <table border="1" data-bbox="371 667 1383 1391"> <thead> <tr> <th data-bbox="371 667 624 710">Art der Analyse</th> <th data-bbox="632 667 1043 710">Endpunkte</th> <th data-bbox="1051 667 1383 710">Statistische Angaben</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="371 721 624 1155" rowspan="2">Responder-Analyse</td> <td data-bbox="632 721 1043 987"> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> o einer PASI 100-Response o einem absoluten PASI-Score ≤ 1 o einer PASI 90-Response o einer PASI 75-Response </td> <td data-bbox="1051 721 1383 987"> <ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests <p><i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-Responder </td> </tr> <tr> <td data-bbox="632 999 1043 1155"> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit einer anhaltenden <ul style="list-style-type: none"> o PASI 90-Response o PASI 75-Response </td> <td data-bbox="1051 999 1383 1155"> <p><i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - LOCF </td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1167 624 1391">Time-to-Event-Analyse</td> <td data-bbox="632 1167 1043 1391"> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zum Erreichen <ul style="list-style-type: none"> o einer PASI 100-Response o eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 o einer PASI 90-Response o einer PASI 75-Response </td> <td data-bbox="1051 1167 1383 1391"> <ul style="list-style-type: none"> - Mediane [95%-KI] - HR [95%-KI] - KM-Kurven </td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Responder-Analysen erfolgten anhand der in den Leitlinien etablierten Schwellenwerte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 100-Response • absoluter PASI-Score ≤ 1 • PASI 90-Response • PASI 75-Response • anhaltende PASI 90-Response: entspricht einer anhaltenden 90% Verbesserung des PASI-Wertes zu Woche 24 und Woche 48 im Vergleich zum Baseline-PASI • anhaltende PASI 75-Response: entspricht einer anhaltenden 75% Verbesserung des PASI-Wertes zu Woche 24 und Woche 48 im Vergleich zum Baseline-PASI <p>Als Responder wurden die Patienten definiert, die zu Woche 24 bzw. Woche 48 den Schwellenwert erreicht hatten.</p>	Art der Analyse	Endpunkte	Statistische Angaben	Responder-Analyse	<ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> o einer PASI 100-Response o einem absoluten PASI-Score ≤ 1 o einer PASI 90-Response o einer PASI 75-Response 	<ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests <p><i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-Responder 	<ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit einer anhaltenden <ul style="list-style-type: none"> o PASI 90-Response o PASI 75-Response 	<p><i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - LOCF 	Time-to-Event-Analyse	<ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zum Erreichen <ul style="list-style-type: none"> o einer PASI 100-Response o eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 o einer PASI 90-Response o einer PASI 75-Response 	<ul style="list-style-type: none"> - Mediane [95%-KI] - HR [95%-KI] - KM-Kurven
Art der Analyse	Endpunkte	Statistische Angaben										
Responder-Analyse	<ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> o einer PASI 100-Response o einem absoluten PASI-Score ≤ 1 o einer PASI 90-Response o einer PASI 75-Response 	<ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests <p><i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-Responder 										
	<ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit einer anhaltenden <ul style="list-style-type: none"> o PASI 90-Response o PASI 75-Response 	<p><i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - LOCF 										
Time-to-Event-Analyse	<ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zum Erreichen <ul style="list-style-type: none"> o einer PASI 100-Response o eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 o einer PASI 90-Response o einer PASI 75-Response 	<ul style="list-style-type: none"> - Mediane [95%-KI] - HR [95%-KI] - KM-Kurven 										
<p>VOYAGE 2</p>	<p>Der Endpunkt PASI wird in der VOYAGE 2 Studie analog zur POLARIS Studie und VOYAGE 1 Studie als ein Instrument zur Beurteilung und Einstufung psoriatischer Hautveränderungen und deren Ansprechen auf eine Therapie definiert.</p>											

Studie	Operationalisierung													
<p>Analysen: Für die VOYAGE 2 Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen in der ITT-Population dargestellt:</p>														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="376 387 624 430">Art der Analyse</th> <th data-bbox="624 387 1050 430">Endpunkt</th> <th data-bbox="1050 387 1391 430">Statistische Angaben</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="376 430 624 869">Responder-Analyse zu Woche 24</td> <td data-bbox="624 430 1050 869"> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> o einer PASI 100-Response o einem absoluten PASI-Score ≤ 1 o einer PASI 90-Response o einer PASI 75-Response </td> <td data-bbox="1050 430 1391 869"> <ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests <i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - Non-Responder <i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - LOCF </td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 869 624 1104">Time-to-Event-Analyse</td> <td data-bbox="624 869 1050 1104"> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zum Erreichen <ul style="list-style-type: none"> o einer PASI 100-Response o eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 o einer PASI 90-Response o einer PASI 75-Response </td> <td data-bbox="1050 869 1391 1104"> <ul style="list-style-type: none"> - Mediane [95%-KI] - HR [95%-KI] - KM-Kurven </td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1104 624 1339">Deskriptive Analysen zu Woche 48</td> <td data-bbox="624 1104 1050 1339"> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> o einer PASI 100-Response o einem absoluten PASI-Score ≤ 1 o einer PASI 90-Response o einer PASI 75-Response </td> <td data-bbox="1050 1104 1391 1339"> <ul style="list-style-type: none"> - Deskriptive Auswertung </td> </tr> </tbody> </table>	Art der Analyse	Endpunkt	Statistische Angaben	Responder-Analyse zu Woche 24	<ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> o einer PASI 100-Response o einem absoluten PASI-Score ≤ 1 o einer PASI 90-Response o einer PASI 75-Response 	<ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests <i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - Non-Responder <i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - LOCF 	Time-to-Event-Analyse	<ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zum Erreichen <ul style="list-style-type: none"> o einer PASI 100-Response o eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 o einer PASI 90-Response o einer PASI 75-Response 	<ul style="list-style-type: none"> - Mediane [95%-KI] - HR [95%-KI] - KM-Kurven 	Deskriptive Analysen zu Woche 48	<ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> o einer PASI 100-Response o einem absoluten PASI-Score ≤ 1 o einer PASI 90-Response o einer PASI 75-Response 	<ul style="list-style-type: none"> - Deskriptive Auswertung 	
Art der Analyse	Endpunkt	Statistische Angaben												
Responder-Analyse zu Woche 24	<ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> o einer PASI 100-Response o einem absoluten PASI-Score ≤ 1 o einer PASI 90-Response o einer PASI 75-Response 	<ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests <i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - Non-Responder <i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - LOCF 												
Time-to-Event-Analyse	<ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zum Erreichen <ul style="list-style-type: none"> o einer PASI 100-Response o eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 o einer PASI 90-Response o einer PASI 75-Response 	<ul style="list-style-type: none"> - Mediane [95%-KI] - HR [95%-KI] - KM-Kurven 												
Deskriptive Analysen zu Woche 48	<ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> o einer PASI 100-Response o einem absoluten PASI-Score ≤ 1 o einer PASI 90-Response o einer PASI 75-Response 	<ul style="list-style-type: none"> - Deskriptive Auswertung 												
<p>Die Responder-Analysen erfolgten anhand der in den Leitlinien etablierten Schwellenwerte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 100-Response • absoluter PASI-Score ≤ 1 • PASI 90-Response • PASI 75-Response <p>Als Responder wurden die Patienten definiert, die zu Woche 24 bzw. Woche 48 den Schwellenwert erreicht hatten.</p> <p>Die Ergebnisse zu Woche 48 sind aufgrund des Crossovers von Adalimumab zu Guselkumab in Woche 28 nicht interpretierbar und werden daher zur Vervollständigung der Analysen im vorliegenden Dossier deskriptiv und ergänzend dargestellt.</p>														
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; LOCF: Last Observation Carried Forward; MI: Multiple Imputation; OC: Observed Cases; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>														

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<i>population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind</i>						
POLARIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<i>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</i>						
VOYAGE 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VOYAGE 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

POLARIS

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunkts PASI in der POLARIS Studie als niedrig einzustufen. Da es sich um eine Open-Label Studie handelt, sind potentielle Aspekte (fehlende Verblindung), welche die Ergebnisse verzerren könnten, theoretisch gegeben. Diese stellen aber keinen ausreichenden Grund dar die Qualität der erhobenen Daten in Frage zu stellen, da für die Reduzierung des Verzerrungspotentials der Endpunkterheber verblindet war. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die Verblindung des Endpunkterhebers nicht zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es fanden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PASI in der POLARIS Studie als niedrig einzustufen.

VOYAGE 1

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunkts PASI in der VOYAGE 1 Studie als niedrig einzustufen. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es fanden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PASI in der VOYAGE 1 Studie als niedrig einzustufen.

VOYAGE 2

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunkts PASI in der VOYAGE 2 Studie als niedrig einzustufen. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es fanden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PASI in der VOYAGE 2 Studie als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PASI für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Analysen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Haupt- und Sensitivitätsanalyse des Endpunkts PASI für die POLARIS Studie in der Teilpopulation A und für die VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien in der Teilpopulation B gemäß den in Abschnitt 4.2.5.2 erläuterten statistischen Verfahren dargestellt.

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

Hauptanalyse: Time-to-Event-Analysen mit den beobachteten Werten (OC) für die Zeit bis zum Erreichen einer PASI-Response und eines absoluten PASI-Scores ≤1 (POLARIS)

Tabelle 4-20: Hauptanalyse: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen mit den beobachteten Werten (OC) für die Zeit bis zum Erreichen einer PASI-Response und eines absoluten PASI-Scores ≤1 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Guselkumab				Fumarsäureester				Guselkumab vs. Fumarsäureester	
	N	25%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	Median ^a (Tage) [95%-KI]	75%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	N	25%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	Median ^a (Tage) [95%-KI]	75%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
Zeit bis zum Erreichen der PASI 100-Response										
POLARIS	60	140,0 [114,0; 170,0]	173,0 [170,0;]	n.e. [;]	59	n.e. [171,0;]	n.e. [;]	n.e. [;]	10,50 [2,48; 44,56]	0,0014
Zeit bis zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤1										
POLARIS	60	84,0 [61,0; 112,0]	117,0 [112,0; 140,0]	154,0 [140,0; 173,0]	59	n.e. [119,0;]	n.e. [;]	n.e. [;]	9,36 [4,22; 20,77]	<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der PASI 90-Response										
POLARIS	60	77,0 [56,0; 84,0]	112,0 [84,0; 113,0]	141,0 [113,0; 160,0]	59	168,0 [118,0;]	n.e. [;]	n.e. [;]	7,47 [3,87; 14,41]	<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der PASI 75-Response										
POLARIS	60	56,0 [32,0; 56,0]	61,0 [57,0; 82,0]	85,0 [83,0; 112,0]	59	91,0 [84,0; 119,0]	140,0 [112,0;]	n.e. [168,0;]	4,51 [2,80; 7,25]	<0,0001
<p>a. Der Median wurde basierend auf der KM-Methode ermittelt.</p> <p>b. Die HR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit der Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen berechnet. Bei fehlenden Response-Werten erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beobachtung.</p> <p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan Meier; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; n.e.: nicht erreicht; OC: Observed Cases; PASI: Psoriasis Area and Severity Index</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Guselkumab				Fumarsäureester				Guselkumab vs. Fumarsäureester	
	N	25%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	Median ^a (Tage) [95%-KI]	75%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	N	25%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	Median ^a (Tage) [95%-KI]	75%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
Quelle: (Janssen 2017a)										

Patienten sprachen auf die Therapie mit Guselkumab im Verlauf der POLARIS Studie mit einer PASI 100-, PASI 90-, PASI 75-Response, bzw. einem absoluten PASI-Score ≤ 1 statistisch signifikant früher an als Patienten im Vergleichsarm (Tabelle 4-20). Mit Guselkumab erreichten nach 173,0 Tagen die Hälfte der Patienten eine komplette Abheilung der Psoriasis, mit Fumarsäureester nur 15% der Patienten. Dies belegt die Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester im Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und Krankheitsschwere (Abbildung 4-4, Abbildung 4-5, Abbildung 4-6 und Abbildung 4-7).

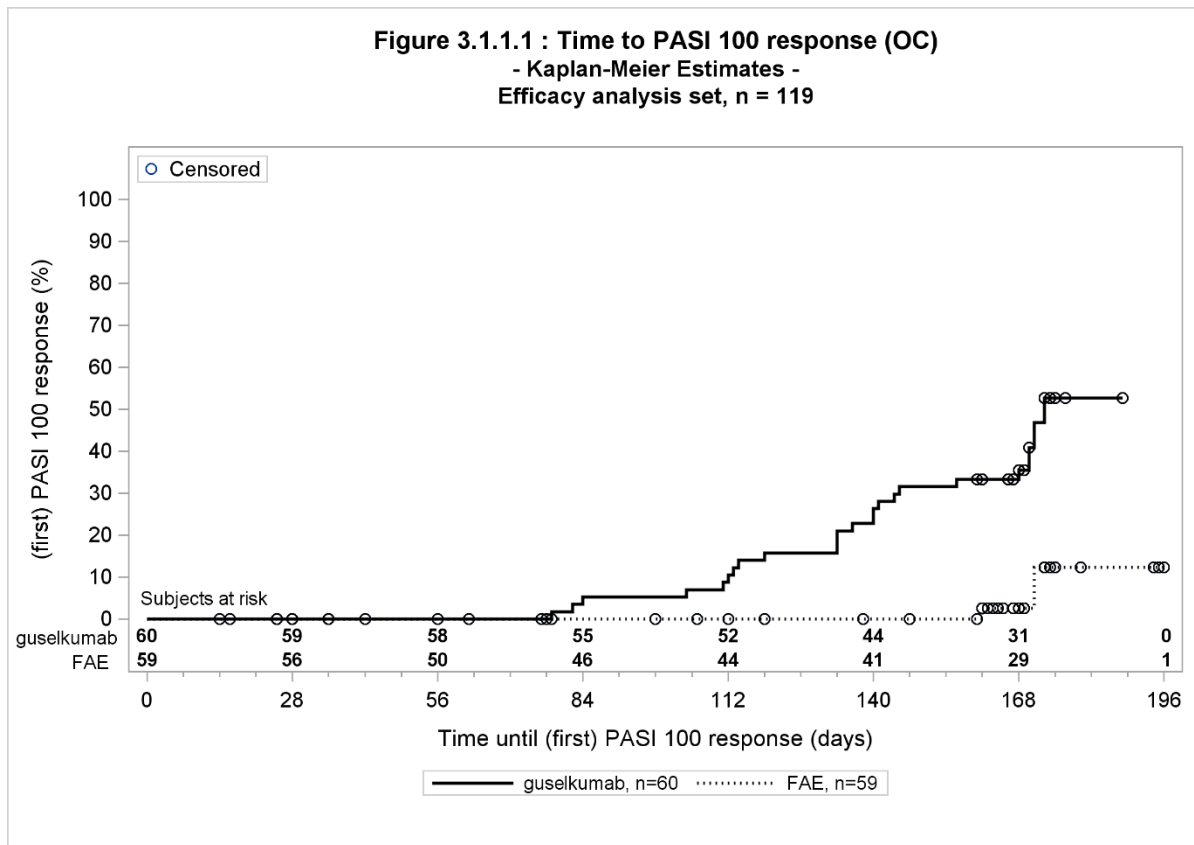


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen einer PASI 100-Response aus RCT (POLARIS) in der Teilpopulation A mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Quelle: (Janssen 2017a)

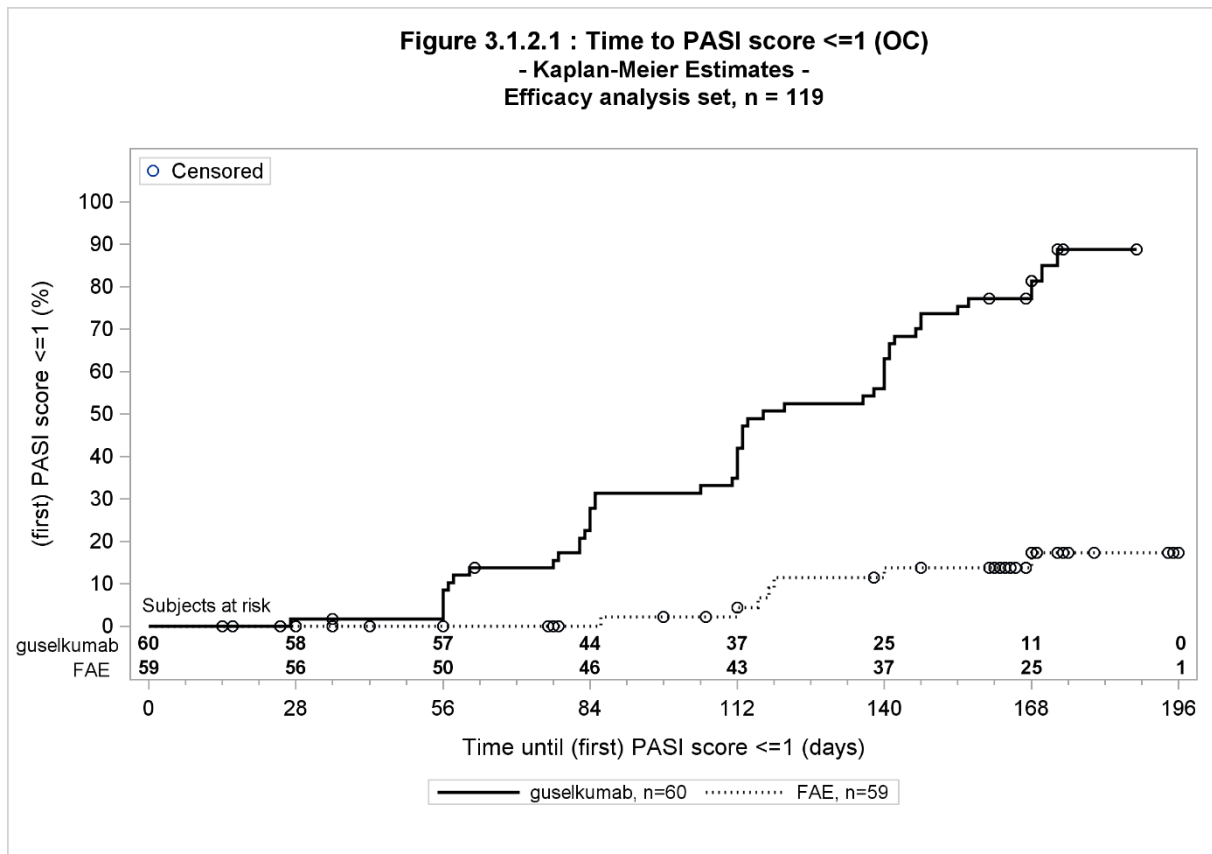


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 aus RCT (POLARIS) in der Teilpopulation A mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (Janssen 2017a)

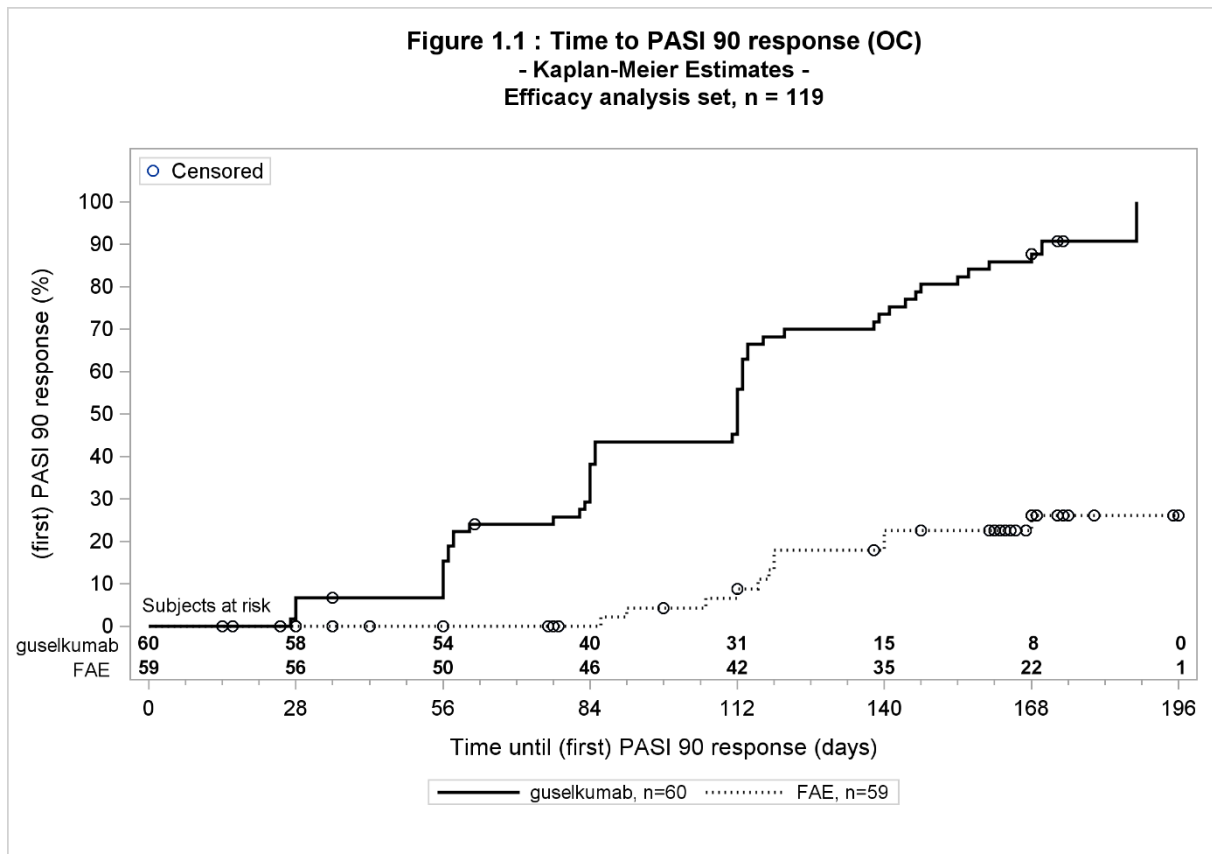


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen einer PASI 90-Response aus RCT (POLARIS) in der Teilpopulation A mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Quelle: (Janssen 2017a)

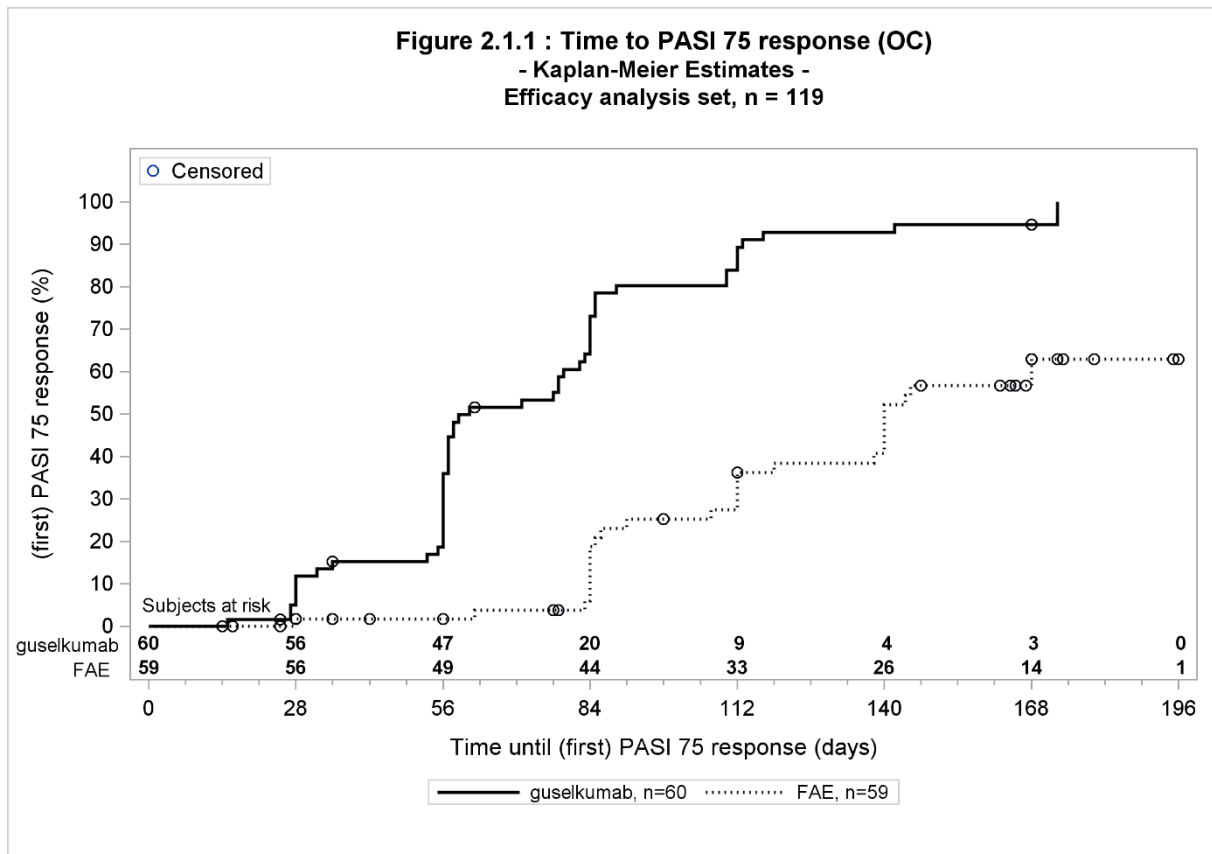


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen einer PASI 75-Response aus RCT (POLARIS) in der Teilpopulation A mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Quelle: (Janssen 2017a)

Hauptanalyse: Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Response mit der Imputationsmethode Non-Responder (POLARIS)

Tabelle 4-21: Hauptanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Response zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Fumarsäureester		Guselkumab vs. Fumarsäureester			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 24									
Woche 24	POLARIS	60	49 (81,7)	59	8 (13,6)	6,02 [3,13; 11,60]	28,40 [10,54; 76,54]	0,681 [0,550; 0,812]	<0,0001
Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 24									
Woche 24	POLARIS	60	54 (90,0)	59	16 (27,1)	3,32 [2,17; 5,09]	24,19 [8,72; 67,09]	0,629 [0,492; 0,765]	<0,0001
<p>a. Das zweiseitige asymptotische 95%-KI wird dargestellt.</p> <p>b. Der p-Wert wird anhand des Chi-Quadrat-Tests nach Wald ermittelt.</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (Janssen 2017a)</p>									

Die Überlegenheit von Guselkumab konnte ebenfalls bei den Responder-Analysen mit den etablierten Schwellenwerten PASI 90 und PASI 75 nachgewiesen werden. Hinsichtlich der PASI 90-Response lag der Anteil der Responder bei Therapie mit Guselkumab bei über 80%, welcher statistisch signifikant höher war, als der Anteil der PASI 90-Responder im Vergleichsarm. Bezüglich der PASI 75-Response lag der Anteil der Responder bei Therapie mit Guselkumab bei 90%. Auch dieser Anteil war im Vergleich zu den PASI 75-Respondern im Vergleichsarm statistisch signifikant höher. Somit wurde der überlegene Therapieeffekt von Guselkumab hinsichtlich der Responder-Analysen für PASI anhand von etablierten Schwellenwerten belegt (Tabelle 4-21).

Sensitivitätsanalyse: Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Response und einem absoluten PASI-Score ≤ 1 mit der Imputationsmethode MI und mit den OC ohne Imputation (POLARIS)

Tabelle 4-22: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Response und einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode MI und mit den OC ohne Imputation aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Fumarsäureester		Guselkumab vs. Fumarsäureester			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^b
<i>Sensitivitätsanalyse mit MI</i>									
Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response zu Woche 24									
Woche 24	POLARIS	60	20,1 (33,5)	59	2,9 (4,9)	7,12 [1,81; 28,01]	10,18 [2,29; 45,18]	0,286 [0,148; 0,424]	0,0002
Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24									
Woche 24	POLARIS	60	42,7 (71,2)	59	9,2 (15,5)	4,66 [2,27; 9,56]	13,69 [4,97; 37,73]	0,557 [0,396; 0,718]	<0,0001
Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 24									
Woche 24	POLARIS	60	52,6 (87,6)	59	13,1 (22,2)	4,00 [2,25; 7,10]	25,18 [8,59; 73,81]	0,655 [0,504; 0,805]	<0,0001
Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 24									
Woche 24	POLARIS	60	57,9 (96,6)	59	27,3 (46,3)	2,09 [1,52; 2,88]	32,74 [7,14; 150,04]	0,503 [0,351; 0,655]	<0,0001
<i>Sensitivitätsanalyse mit OC</i>									
Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response zu Woche 24									
Woche 24	POLARIS	56	19 (33,9)	36	2 (5,6)	6,11 [1,51; 24,66]	8,73 [1,89; 40,30]	0,284 [0,139; 0,429]	0,0018
Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Fumarsäureester		Guselkumab vs. Fumarsäureester			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^b
Woche 24	POLARIS	56	40 (71,4)	36	6 (16,7)	4,29 [2,03; 9,06]	12,50 [4,37; 35,75]	0,548 [0,378; 0,717]	<0,0001
Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 24									
Woche 24	POLARIS	56	49 (87,5)	36	8 (22,2)	3,94 [2,12; 7,31]	24,50 [8,03; 74,76]	0,653 [0,492; 0,814]	<0,0001
Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 24									
Woche 24	POLARIS	56	54 (96,4)	36	16 (44,4)	2,17 [1,50; 3,14]	33,75 [7,11; 160,12]	0,520 [0,350; 0,689]	<0,0001
<p>a. Das zweiseitige asymptotische 95%-KI wird dargestellt.</p> <p>b. Der p-Wert wird anhand des Chi-Quadrat-Tests nach Wald ermittelt.</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; OC: Observed Cases; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (Janssen 2017a)</p>									

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Response und einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode MI und OC ohne Imputation sind konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (Tabelle 4-22). Die Robustheit der Hauptanalyse mit der Imputationsmethode Non-Responder konnte somit gezeigt werden.

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

Hauptanalyse: Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Response und einem absoluten PASI-Score ≤ 1 mit der Imputationsmethode Non-Responder (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-23: Hauptanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Response und einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response zu Woche 24/48									
Woche 24	VOYAGE 1	150	60 (40,0)	167	45 (26,9)	1,49 [1,08; 2,05]	1,81 [1,13; 2,90]	0,1305 [0,0272; 0,2339]	0,0130
	VOYAGE 2	269	118 (43,9)	132	32 (24,2)	1,73 [1,24; 2,40]	2,44 [1,53; 3,89]	0,1962 [0,1021; 0,2904]	0,0004
Woche 48	VOYAGE 1	150	67 (44,7)	167	37 (22,2)	2,08 [1,49; 2,89]	2,84 [1,74; 4,62]	0,2251 [0,1236; 0,3266]	<0,0001
Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24/48									
Woche 24	VOYAGE 1	150	95 (63,3)	167	64 (38,3)	1,66 [1,32; 2,08]	2,78 [1,76; 4,38]	0,2501 [0,1434; 0,3568]	<0,0001
	VOYAGE 2	269	171 (63,6)	132	51 (38,6)	1,61 [1,28; 2,03]	2,77 [1,80; 4,26]	0,2493 [0,1483; 0,3504]	<0,0001
Woche 48	VOYAGE 1	150	99 (66,0)	167	56 (33,5)	1,98 [1,56; 2,53]	3,85 [2,41; 6,13]	0,3247 [0,2204; 0,4289]	<0,0001
Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 24/48									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Woche 24	VOYAGE 1	150	114 (76,0)	167	89 (53,3)	1,39 [1,18; 1,64]	2,78 [1,71; 4,50]	0,2271 [0,1251; 0,3290]	<0,0001
	VOYAGE 2	269	208 (77,3)	132	76 (57,6)	1,34 [1,14; 1,57]	2,51 [1,61; 3,93]	0,1975 [0,0994; 0,2955]	<0,0001
Woche 48	VOYAGE 1	150	113 (75,3)	167	87 (52,1)	1,41 [1,19; 1,68]	2,81 [1,74; 4,54]	0,2324 [0,1299; 0,3348]	<0,0001
Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 24/48									
Woche 24	VOYAGE 1	150	137 (91,3)	167	118 (70,7)	1,26 [1,13; 1,40]	4,38 [2,26; 8,46]	0,2067 [0,1243; 0,2892]	<0,0001
	VOYAGE 2	269	247 (91,8)	132	95 (72,0)	1,26 [1,13; 1,41]	4,37 [2,45; 7,80]	0,1985 [0,1152; 0,2818]	<0,0001
Woche 48	VOYAGE 1	150	133 (88,7)	167	110 (65,9)	1,32 [1,17; 1,49]	4,05 [2,23; 7,37]	0,2280 [0,1400; 0,3160]	<0,0001
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt). ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48 Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>									

Bezüglich der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 100-, PASI 90- bzw. PASI 75-Response wies Guselkumab eine konsistente Überlegenheit zu Woche 24 und 48 in den herangezogenen VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien auf. Auch hinsichtlich der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 konnte eine konsistente Überlegenheit von Guselkumab aufgezeigt werden.

Eine PASI 100-Response zu Woche 24, welche gemäß der Leitlinie einer kompletten Abheilung der Psoriasis entspricht (siehe Abschnitt 4.2.5.2), wurde statistisch signifikant häufiger unter Guselkumab als unter Adalimumab sowohl in der VOYAGE 1 Studie als auch in der VOYAGE 2 Studie erreicht. Langfristig lag der Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response zu Woche 48 unter Guselkumab weiterhin um circa 23% höher als unter Adalimumab. Hinsichtlich der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 , welcher als absolutes Maß ebenfalls auf eine komplette Abheilung

der Psoriasis hinweist (siehe Abschnitt 4.2.5.2), konnte unter Guselkumab ein statistisch signifikant höherer Anteil zu allen Zeitpunkten beobachtet werden (Tabelle 4-23).

Diese Überlegenheit von Guselkumab konnte bei den Responder-Analysen mit den etablierten Schwellenwerten PASI 90 und PASI 75 ebenfalls gezeigt werden. Hinsichtlich der PASI 90-Response, welche als Behandlungserfolg definiert wurde (siehe Abschnitt 4.2.5.2), lag der Anteil der Responder bei annähernd 80% unter Guselkumab, welcher zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant höher war als unter Adalimumab. Hinsichtlich der PASI 75-Response, die in der S3-Leitlinien zur Therapie der Psoriasis als klinisch und für den Patienten als relevanter Parameter bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikaments angesehen wird (siehe Abschnitt 4.2.5.2), lag der Anteil der Responder unter Guselkumab um 90%. Auch dieser Anteil war im Vergleich zu Adalimumab zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant höher (Tabelle 4-23).

Sensitivitätsanalyse: Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Response und einem absoluten PASI-Score ≤ 1 mit der Imputationsmethode LOCF (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-24: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Response und einem absoluten PASI-Score ≤ 1 mit der Imputationsmethode LOCF zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response zu Woche 24/48									
Woche 24	VOYAGE 1	150	62 (41,3)	167	45 (26,9)	1,53 [1,12; 2,11]	1,91 [1,19; 3,06]	0,1439 [0,0402; 0,2475]	0,0070
	VOYAGE 2	269	118 (43,9)	132	33 (25,0)	1,67 [1,21; 2,30]	2,34 [1,48; 3,72]	0,1887 [0,0939; 0,2834]	0,0008
Woche 48	VOYAGE 1	150	68 (45,3)	167	37 (22,2)	2,10 [1,51; 2,93]	2,91 [1,79; 4,74]	0,2318 [0,1302; 0,3333]	<0,0001
Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24/48									
Woche 24	VOYAGE 1	150	97 (64,7)	167	64 (38,3)	1,69 [1,35; 2,12]	2,95 [1,86; 4,65]	0,2634 [0,1572; 0,3697]	<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
	VOYAGE 2	269	171 (63,6)	132	53 (40,2)	1,54 [1,23; 1,93]	2,60 [1,70; 3,99]	0,2342 [0,1327; 0,3357]	<0,0001
Woche 48	VOYAGE 1	150	101 (67,3)	167	58 (34,7)	1,96 [1,55; 2,50]	3,87 [2,43; 6,18]	0,3260 [0,2219; 0,4302]	<0,0001
Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 24/48									
Woche 24	VOYAGE 1	150	118 (78,7)	167	89 (53,3)	1,45 [1,23; 1,70]	3,23 [1,97; 5,30]	0,2537 [0,1536; 0,3539]	<0,0001
	VOYAGE 2	269	212 (78,8)	132	77 (58,3)	1,34 [1,15; 1,56]	2,66 [1,69; 4,18]	0,2048 [0,1075; 0,3020]	<0,0001
Woche 48	VOYAGE 1	150	117 (78,0)	167	89 (53,3)	1,44 [1,22; 1,71]	3,11 [1,90; 5,08]	0,2471 [0,1465; 0,3477]	<0,0001
Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 24/48									
Woche 24	VOYAGE 1	150	143 (95,3)	167	119 (71,3)	1,31 [1,19; 1,45]	8,24 [3,60; 18,89]	0,2408 [0,1643; 0,3172]	<0,0001
	VOYAGE 2	269	253 (94,1)	132	96 (72,7)	1,27 [1,15; 1,41]	5,93 [3,15; 11,18]	0,2132 [0,1322; 0,2943]	<0,0001
Woche 48	VOYAGE 1	150	140 (93,3)	167	114 (68,3)	1,35 [1,21; 1,51]	6,51 [3,17; 13,37]	0,2507 [0,1696; 0,3318]	<0,0001
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt). ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48 Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>									

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Response und einem absoluten PASI-Score ≤ 1 mit der Imputationsmethode LOCF sind konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (Tabelle 4-24). Die Robustheit der Ergebnisse konnte somit gezeigt werden.

Hauptanalyse: Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI-Response mit der Imputationsmethode Non-Responder (VOYAGE 1)

Tabelle 4-25: Hauptanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI-Response zu Woche 24 und 48 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI 90-Response									
Woche 24 und 48	VOYAGE 1	150	104 (69,3)	167	75 (44,9)	1,50 [1,24; 1,83]	2,77 [1,75; 4,40]	0,2442 [0,1387; 0,3498]	<0,0001
Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI 75-Response									
Woche 24 und 48	VOYAGE 1	150	131 (87,3)	167	104 (62,3)	1,37 [1,20; 1,55]	4,18 [2,35; 7,41]	0,2506 [0,1598; 0,3413]	<0,0001
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt). ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (Janssen 2017d)</p>									

Auch bezüglich der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI 90- bzw. PASI 75-Response wies Guselkumab konsistente Vorteile in der herangezogenen VOYAGE 1 Studie auf.

In der VOYAGE 1 Studie konnte beobachtet werden, dass unter Guselkumab nicht nur der Anteil der Patienten mit einer PASI 90- bzw. PASI 75-Response in den Wochen 24 und 48 statistisch signifikant höher war als unter Adalimumab. Auch der Anteil an Patienten mit einer anhaltenden PASI 90- bzw. PASI 75-Response zu Woche 24 und 48 war statistisch signifikant höher als unter Adalimumab und belegt die Überlegenheit von Guselkumab in Bezug auf die langfristig anhaltende Wirksamkeit (Tabelle 4-25).

Sensitivitätsanalyse: Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI-Response mit der Imputationsmethode LOCF (VOYAGE 1)

Tabelle 4-26: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI-Response mit der Imputationsmethode LOCF zu Woche 24 und 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI 90-Response									
Woche 24 und 48	VOYAGE 1	150	108 (72,0)	167	76 (45,5)	1,55 [1,28; 1,87]	3,08 [1,93; 4,92]	0,2649 [0,1607; 0,3692]	<0,0001
Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI 75-Response									
Woche 24 und 48	VOYAGE 1	150	138 (92,0)	167	108 (64,7)	1,40 [1,24; 1,58]	6,28 [3,22; 12,28]	0,2733 [0,1888; 0,3578]	<0,0001
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt). ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (Janssen 2017d)</p>									

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI-Response zu Woche 24 und 48 mit der Imputationsmethode LOCF sind konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (Tabelle 4-26). Die Robustheit der Hauptanalyse mit der Imputationsmethode Non-Responder konnte somit gezeigt werden.

Time-to-Event-Analysen für die Zeit bis zum Erreichen einer PASI-Response und eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)Tabelle 4-27: Hauptanalyse: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für die Zeit bis zum Erreichen einer PASI-Response und einem PASI-Score ≤ 1 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
Zeit bis zum Erreichen der PASI 100-Response									
Woche 24	VOYAGE 1	150	60 (40,0)	n.e. [4,63;]	167	45 (26,9)	n.e. [;]	1,67 [1,16; 2,41]	0,0060
	VOYAGE 2	269	118 (43,9)	n.e. [4,67;]	132	32 (24,2)	n.e. [;]	1,84 [1,27; 2,68]	0,0014
Woche 48	VOYAGE 1	150	67 (44,7)	5,55 [4,63; 7,62]	167	37 (22,2)	n.e. [11,14;]	2,00 [1,46; 2,75]	<0,0001
Zeit bis zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤ 1									
Woche 24	VOYAGE 1	150	95 (63,3)	3,71 [2,99; 4,47]	167	64 (38,3)	n.e. [4,63;]	1,69 [1,24; 2,31]	0,0008
	VOYAGE 2	269	171 (63,6)	3,71 [3,71; 3,94]	132	51 (38,6)	n.e. [4,63;]	1,88 [1,37; 2,56]	<0,0001
Woche 48	VOYAGE 1	150	99 (66,0)	3,71 [2,99; 4,47]	167	56 (33,5)	6,54 [4,63; 10,28]	1,73 [1,31; 2,29]	<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der PASI 90-Response									
Woche 24	VOYAGE 1	150	114 (76,0)	2,79 [2,79; 3,22]	167	89 (53,3)	3,68 [2,83; 3,75]	1,48 [1,12; 1,95]	0,0054
	VOYAGE 2	269	208 (77,3)	2,79 [2,76; 2,83]	132	76 (57,6)	3,71 [2,92; 4,63]	1,72 [1,31; 2,26]	0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
Woche 48	VOYAGE 1	150	113 (75,3)	2,79 [2,79; 3,22]	167	87 (52,1)	3,68 [2,83; 3,75]	1,55 [1,19; 2,02]	0,0012
Zeit bis zum Erreichen der PASI 75-Response									
Woche 24	VOYAGE 1	150	137 (91,3)	1,91 [1,87; 1,94]	167	118 (70,7)	1,87 [1,87; 2,10]	1,15 [0,89; 1,48]	0,2940
	VOYAGE 2	269	247 (91,8)	1,87 [1,87; 1,91]	132	95 (72,0)	1,96 [1,87; 2,79]	1,23 [0,96; 1,58]	0,0982
Woche 48	VOYAGE 1	150	133 (88,7)	1,91 [1,87; 1,94]	167	110 (65,9)	1,87 [1,87; 2,10]	1,18 [0,92; 1,52]	0,2000
<p>a. Der Median wurde basierend auf der KM-Methode ermittelt.</p> <p>b. Die HR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell schloss dabei die Behandlungsgruppen als Kovariablen ein und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert.</p> <p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan Meier; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; n.e. nicht erreicht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>									

In den Time-to-Event-Analysen wird für das Erreichen einer PASI-Response bzw. eines PASI-Scores ≤ 1 ebenfalls der Therapieeffekt zugunsten von Guselkumab deutlich.

Die Patienten unter Guselkumab erreichten im Verlauf der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien die PASI 100- bzw. PASI 90-Response nicht nur statistisch signifikant häufiger, sondern sprachen auch signifikant früher auf die Therapie an. Auch ein PASI-Score ≤ 1 konnte in den beiden Studien nicht nur signifikant häufiger, sondern auch signifikant früher unter Guselkumab beobachtet werden. Bezüglich der Zeit bis zum Erreichen der PASI 75-Response wies Guselkumab einen numerischen Vorteil im Vergleich zu Adalimumab auf (Tabelle 4-27, Abbildung 4-8, Abbildung 4-9, Abbildung 4-10 und Abbildung 4-11).

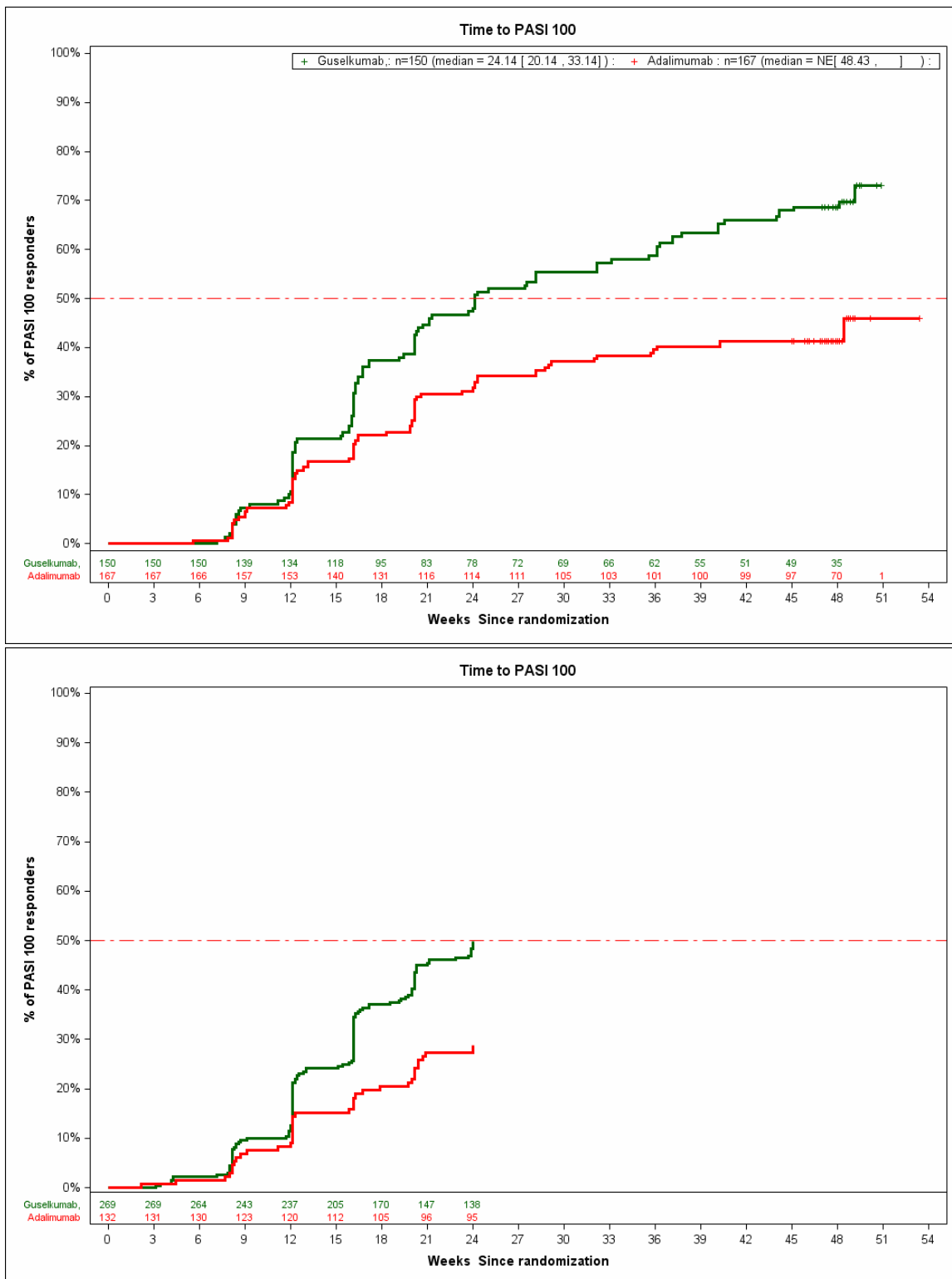


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen einer PASI 100-Response aus RCT VOYAGE 1 (oben) und VOYAGE 2 (unten) in der Teilpopulation B mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

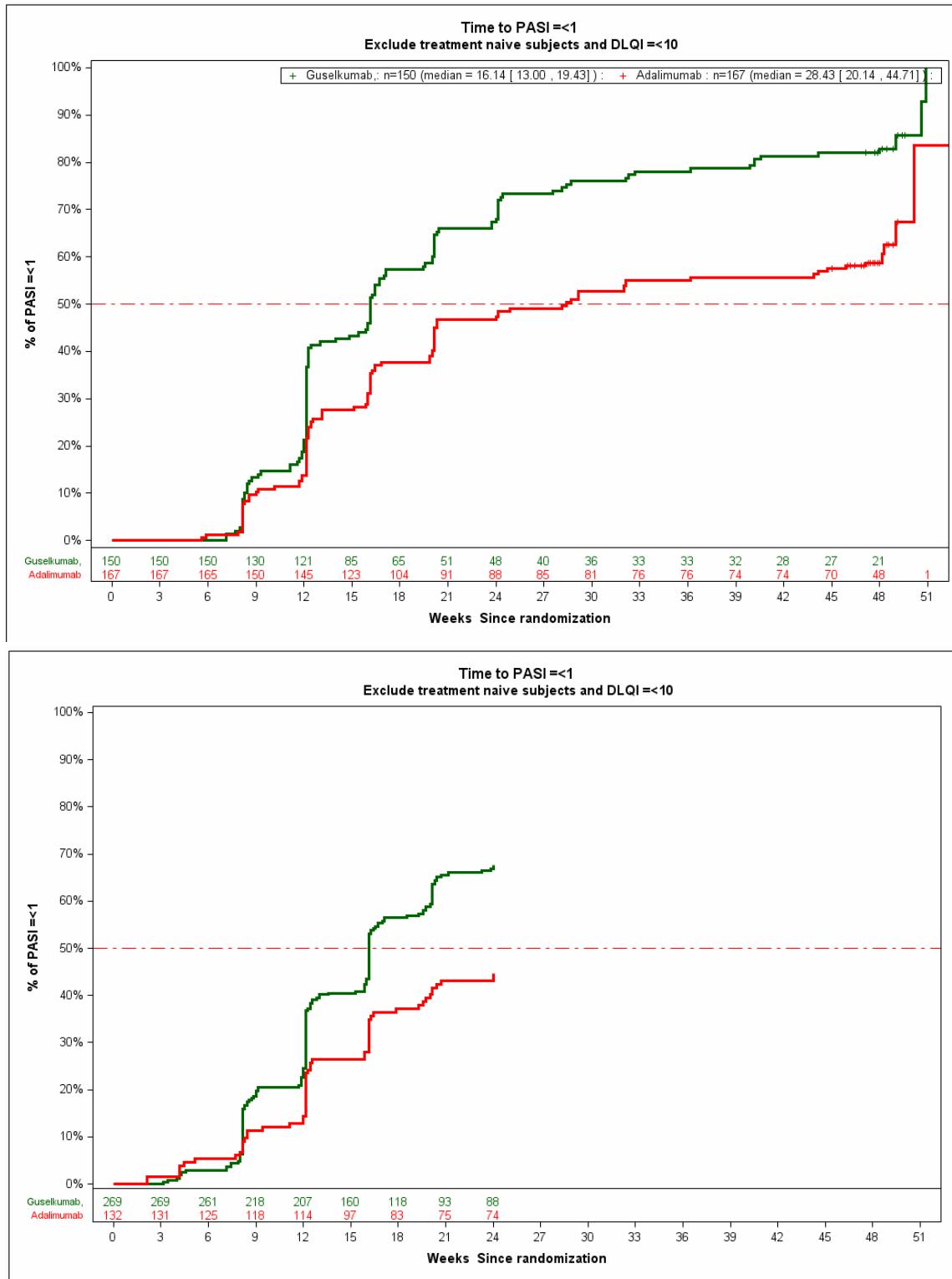


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 aus RCT VOYAGE 1 (oben) und VOYAGE 2 (unten) in der Teilpopulation B mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

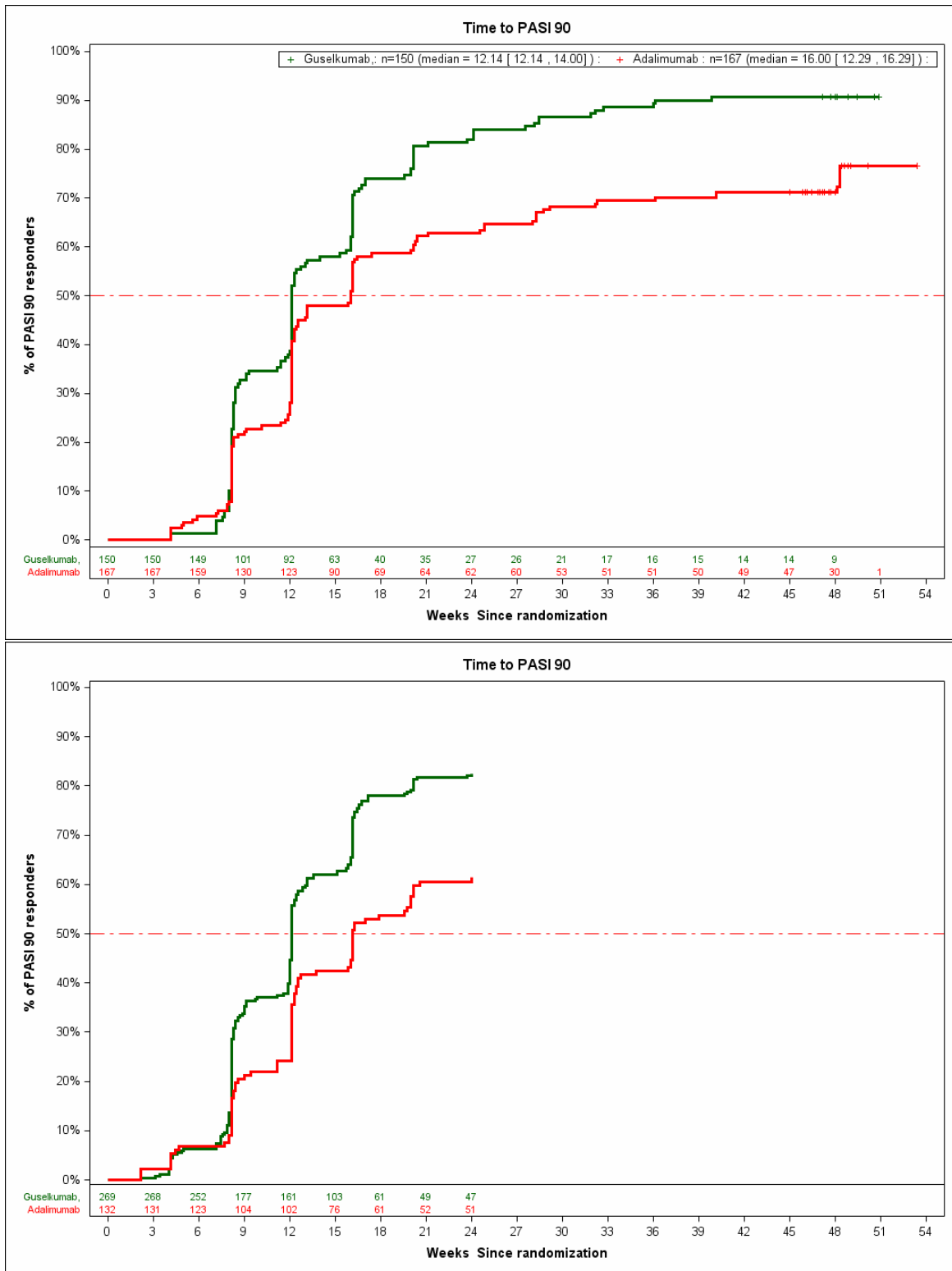


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen einer PASI 90-Response aus RCT VOYAGE 1 (oben) und VOYAGE 2 (unten) in der Teilpopulation B mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

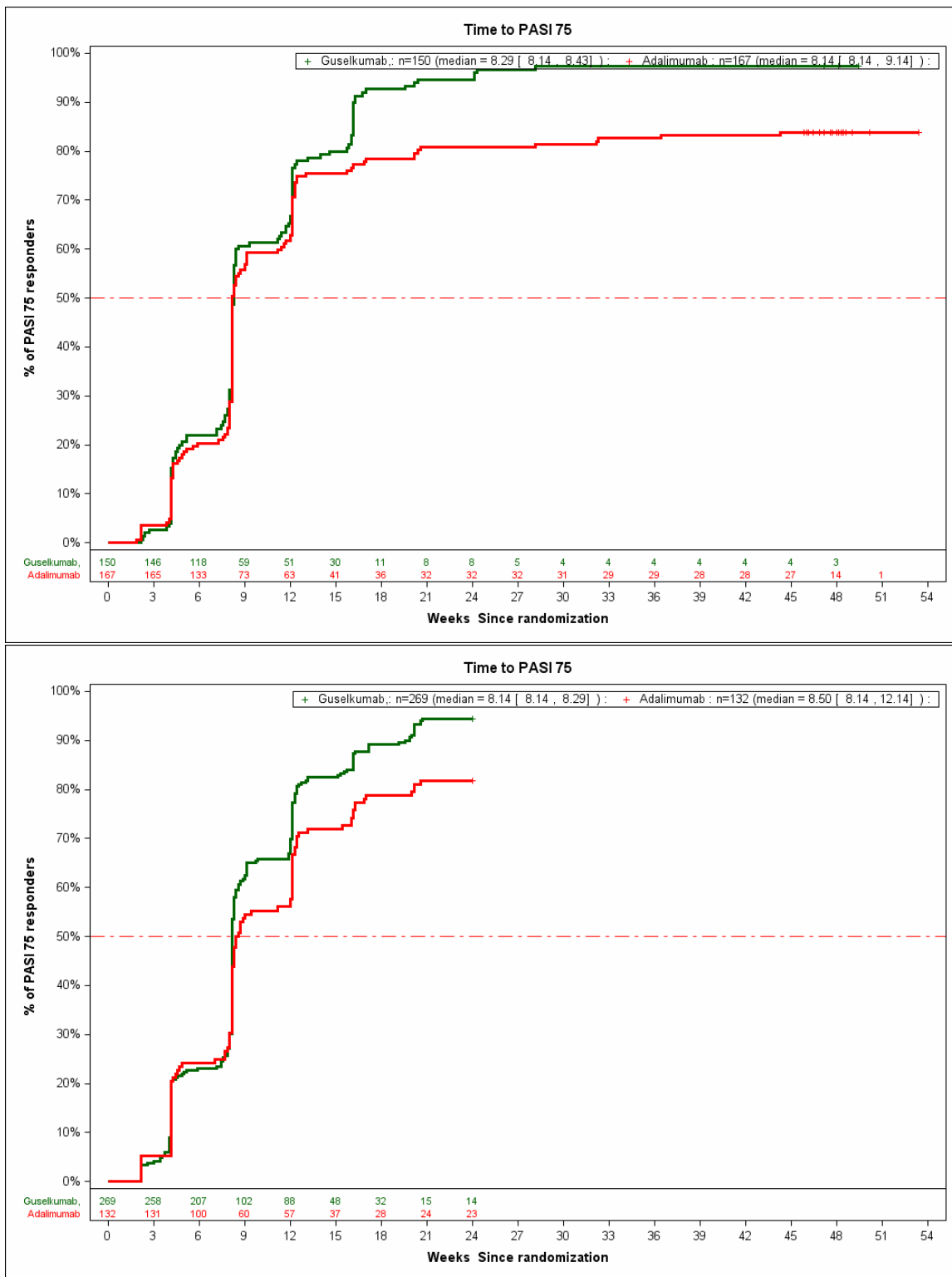


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen einer PASI 75-Response aus RCT VOYAGE 1 (oben) und VOYAGE 2 (unten) in der Teilpopulation B mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

Deskriptive Analysen

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

Aufgrund des Crossovers von Adalimumab zu Guselkumab in Woche 28 sind die Ergebnisse der VOYAGE 2 Studie für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Response sowie den Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48 nicht interpretierbar und werden daher zur Vervollständigung der Analysen in Tabelle 4-28 deskriptiv und ergänzend dargestellt. Diese Ergebnisse werden nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-28: Deskriptive Analyse: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Response und den Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab	
		N	n (%)
Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response			
Woche 48	VOYAGE 2	269	89 (33,1)
Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1			
Woche 48	VOYAGE 2	269	124 (46,1)
Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response			
Woche 48	VOYAGE 2	269	155 (57,6)
Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response			
Woche 48	VOYAGE 2	269	205 (76,2)
ITT: Intent to treat; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; PASI: Psoriasis Area and Severity Index Quelle: (Janssen 2017e)			

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

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

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab in der Teilpopulation A ist eine Meta-Analyse nicht anwendbar, da nur eine Studie herangezogen wurde.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Meta-Analysen des Endpunkts PASI für die VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien gemäß den in Abschnitt 4.2.5.2 erläuterten statistischen Verfahren dargestellt.

Hauptanalyse: Meta-Analyse mit festen Effekten für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Response und einem absoluten PASI-Score ≤ 1 mit der Imputationsmethode Non-Responder (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-29: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Response und einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab		
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response								
Woche 24	VOYAGE 1	150	60 (40,0)	167	45 (26,9)	1,49 [1,08; 2,05]	1,81 [1,13; 2,90]	0,0130 ^{ab}
	VOYAGE 2	269	118 (43,9)	132	32 (24,2)	1,73 [1,24; 2,41]	2,44 [1,53; 3,89]	0,0004 ^{ab}
<i>Meta-Analyse</i>		419	178 (42,5)	299	77 (25,8)	1,60 [1,27; 2,02]	2,11 [1,51; 2,93]	<0,0100 ^a
<i>Heterogenität^d</i>						I ² =0%; p=0,52	I ² =0%; p=0,37	
Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1								
Woche 24	VOYAGE 1	150	95 (63,3)	167	64 (38,3)	1,66 [1,32; 2,08]	2,78 [1,76; 4,38]	<0,0001 ^{ab}
	VOYAGE 2	269	171 (63,6)	132	51 (38,6)	1,61 [1,28; 2,03]	2,77 [1,80; 4,26]	<0,0001 ^{ab}
<i>Meta-Analyse</i>		419	266 (63,5)	299	115 (38,5)	1,64 [1,39; 1,92]	2,78 [2,03; 3,79]	<0,0100 ^a
<i>Heterogenität^d</i>						I ² =0%; p=0,85	I ² =0%; p=0,99	
Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response								
Woche 24	VOYAGE 1	150	114 (76,0)	167	89 (53,3)	1,39 [1,18; 1,64]	2,78 [1,71; 4,50]	<0,0001 ^{ab}
	VOYAGE 2	269	208 (77,3)	132	76 (57,6)	1,34 [1,14; 1,57]	2,51 [1,61; 3,93]	<0,0001 ^{ab}
<i>Meta-Analyse</i>		419	322 (76,8)	299	165 (55,2)	1,36 [1,22; 1,53]	2,63 [1,89; 3,65]	<0,0100 ^a
<i>Heterogenität^d</i>						I ² =0%; p=0,75	I ² =0%; p=0,77	
Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response								
Woche 24	VOYAGE 1	150	137 (91,3)	167	118 (70,7)	1,26 [1,13; 1,40]	4,38 [2,26; 8,46]	<0,0001 ^{ab}
	VOYAGE 2	269	247 (91,8)	132	95 (72,0)	1,26 [1,13; 1,41]	4,37 [2,45; 7,80]	<0,0001 ^{ab}

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab		
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	p-Wert
<i>Meta-Analyse</i>		419	384 (91,6)	299	213 (71,2)	1,26 [1,17; 1,36]	4,37 [2,83; 6,76]	<0,0100 ^a
<i>Heterogenität^d</i>	I ² =0%; p=1,00					I ² =0%; p=1,00		
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR.</p> <p>b. Der p-Wert wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).</p> <p>c. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q-Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei p<0,05; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst.</p> <p>d. I² von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substanziell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert.</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (Janssen 2017c)</p>								

Die konsistente Überlegenheit von Guselkumab in den Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 100-, PASI 90- bzw. PASI 75-Response und für den Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 , die in den einzelnen Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 beobachtet werden konnte, wird durch den homogenen gewichteten Gesamteffekt beider Studien untermauert (Tabelle 4-29).

Sensitivitätsanalyse: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Response und einem absoluten PASI-Score ≤ 1 mit der Imputationsmethode Non-Responder (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit einer PASI-Response und einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab		
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response								
Woche 24	VOYAGE 1	150	60 (40,0)	167	45 (26,9)	1,49 [1,08; 2,05]	1,81 [1,13; 2,90]	0,0130 ^{a b}
	VOYAGE 2	269	118 (43,9)	132	32 (24,2)	1,73 [1,24; 2,41]	2,44 [1,53; 3,89]	0,0004 ^{a b}

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab		
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	p-Wert
<i>Meta-Analyse</i>		419	178 (42,5)	299	77 (25,8)	1,60 [1,27; 2,02]	2,11 [1,51; 2,93]	<0,01 ^a
<i>Heterogenität^{c d}</i>	$I^2=0\%; \tau^2=0;$ $p=0,52$					$I^2=0\%; \tau^2=0;$ $p=0,37$		
Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1								
Woche 24	VOYAG E 1	150	95 (63,3)	167	64 (38,3)	1,66 [1,32; 2,08]	2,78 [1,76; 4,38]	<0,0001 ^{a b}
	VOYAG E 2	269	171 (63,6)	132	51 (38,6)	1,61 [1,28; 2,03]	2,77 [1,80; 4,26]	<0,0001 ^{a b}
<i>Meta-Analyse</i>		419	268 (64,0)	299	115 (38,5)	1,64 [1,39; 1,92]	2,78 [2,03; 3,79]	<0,01 ^a
<i>Heterogenität^{c d}</i>	$I^2=0\%; \tau^2=0;$ $p=0,85$					$I^2=0\%; \tau^2=0;$ $p=0,99$		
Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response								
Woche 24	VOYAG E 1	150	114 (76,0)	167	89 (53,3)	1,39 [1,18; 1,64]	2,78 [1,71; 4,50]	<0,0001 ^{a b}
	VOYAG E 2	269	208 (77,3)	132	76 (57,6)	1,34 [1,14; 1,57]	2,51 [1,61; 3,93]	<0,0001 ^{a b}
<i>Meta-Analyse</i>		419	322 (76,8)	299	165 (55,2)	1,36 [1,22; 1,53]	2,63 [1,89; 3,65]	<0,01 ^a
<i>Heterogenität^{c d}</i>	$I^2=0\%; \tau^2=0;$ $p=0,75$					$I^2=0\%; \tau^2=0;$ $p=0,77$		
Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response								
Woche 24	VOYAG E 1	150	137 (91,3)	167	118 (70,7)	1,26 [1,13; 1,40]	4,38 [2,26; 8,46]	<0,0001 ^{a b}
	VOYAG E 2	269	247 (91,8)	132	95 (72,0)	1,26 [1,13; 1,41]	4,37 [2,45; 7,80]	<0,0001 ^{a b}
<i>Meta-Analyse</i>		419	384 (91,6)	299	213 (71,2)	1,26 [1,17; 1,36]	4,37 [2,83; 6,76]	<0,01 ^a
<i>Heterogenität^{c d}</i>	$I^2=0\%; \tau^2=0;$ $p=1,00$					$I^2=0\%; \tau^2=0;$ $p=1,00$		
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR.</p> <p>b. Der p-Wert wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).</p> <p>c. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q-Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei $p < 0,05$; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst.</p> <p>d. I^2 von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substantiell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert.</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (Janssen 2017c)</p>								

Die konsistente homogene und statistisch signifikante Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Adalimumab bezüglich des Anteils der Patienten mit einer PASI 100-, PASI 90- bzw. PASI 75-Response und für den Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 konnte auch bei der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten beobachtet werden. Insgesamt kann dadurch auf die Robustheit der Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten geschlossen werden (Tabelle 4-30).

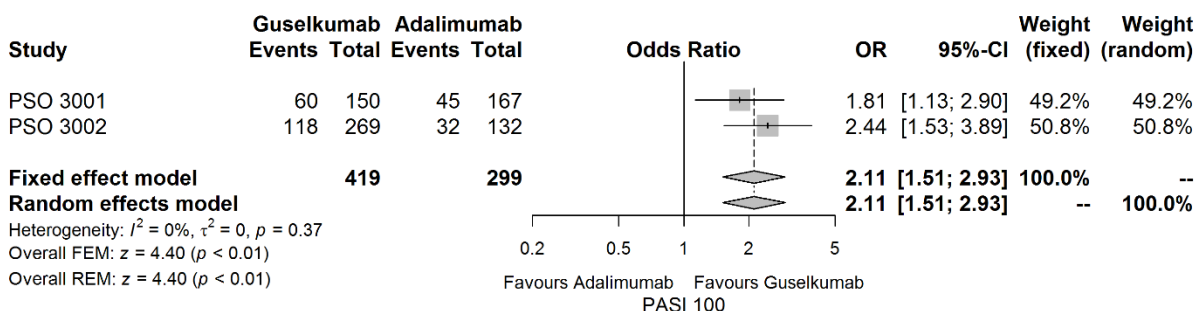
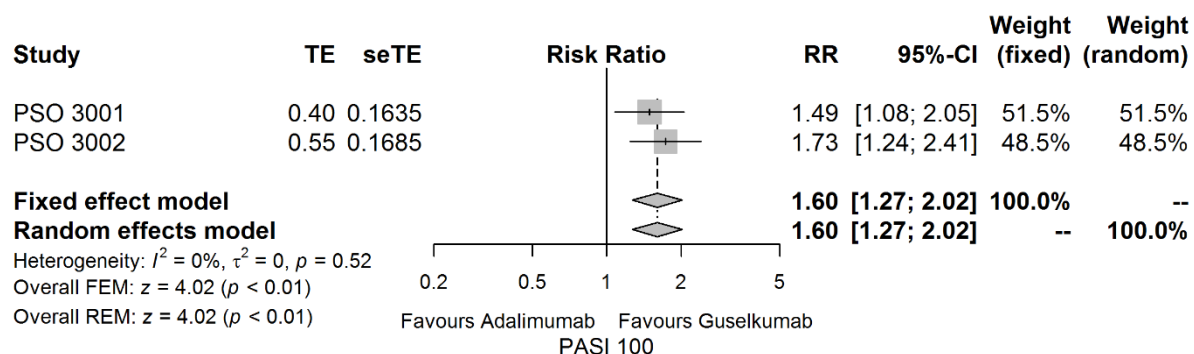


Abbildung 4-12: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response mit der Imputationsmethode Non-Responder zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs.

Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

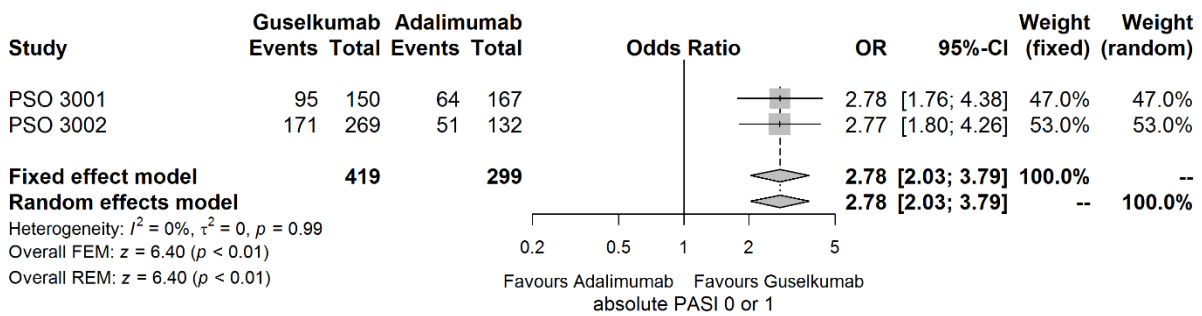
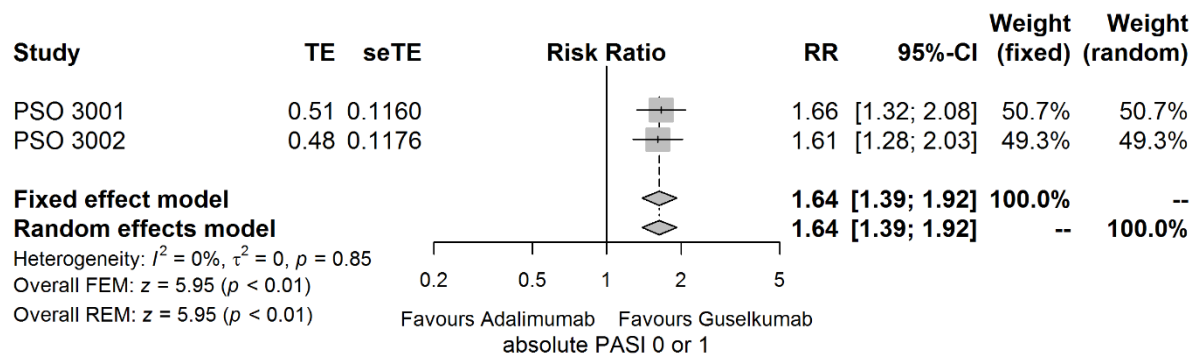


Abbildung 4-13: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 mit der Imputationsmethode Non-Responder zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

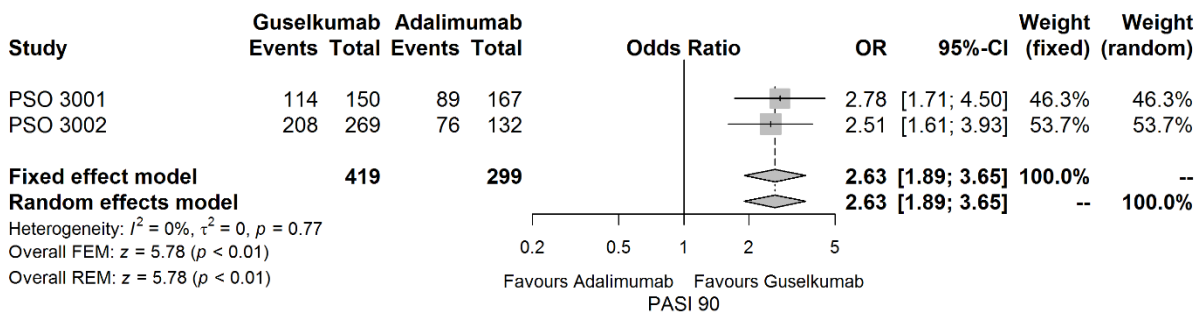
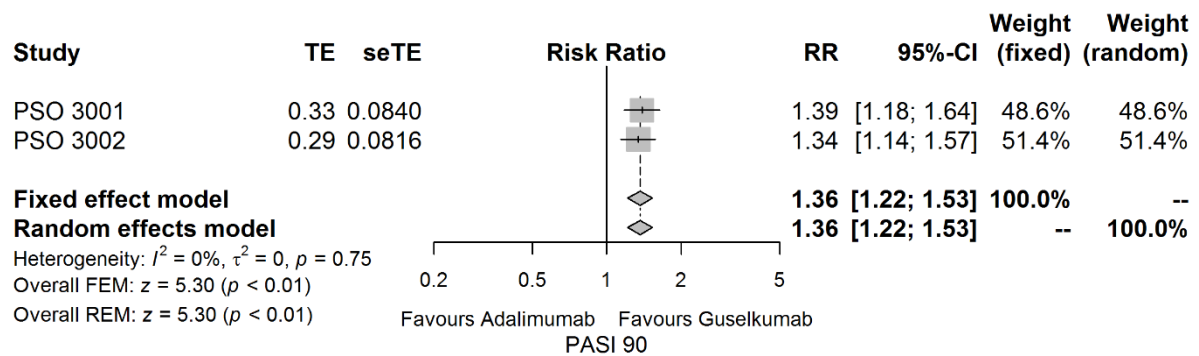


Abbildung 4-14: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response mit der Imputationsmethode Non-Responder zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

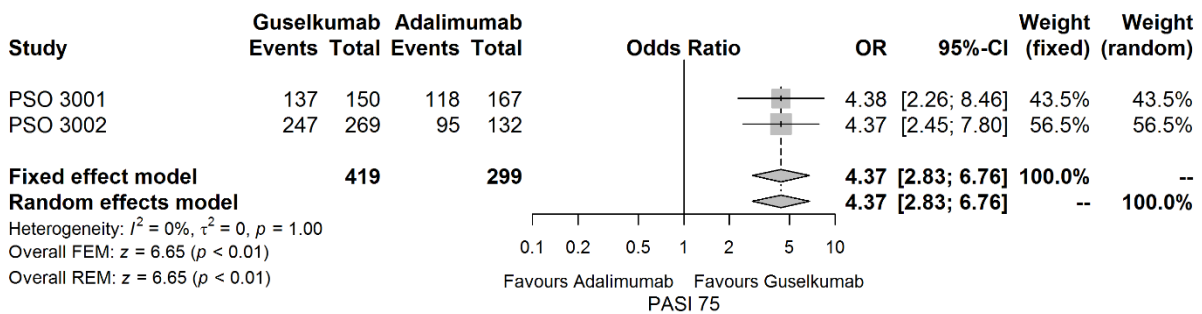
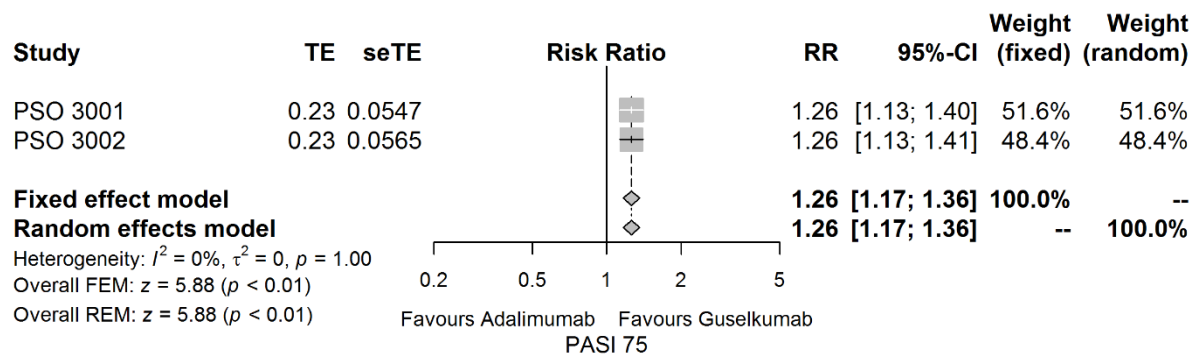


Abbildung 4-15: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response mit der Imputationsmethode Non-Responder zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

Hauptanalyse: Meta-Analyse mit festen Effekten für die Zeit bis zum Erreichen der PASI-Response und eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-31: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für die Zeit bis zum Erreichen der PASI-Response und eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert
Zeit bis zum Erreichen der PASI 100-Response									
Woche 24	VOYAGE 1	150	60 (40,0)	n.e. [20,14;]	167	45 (26,9)	n.e. [;]	1,67 [1,16; 2,41]	0,0060 ^b
	VOYAGE 2	269	118 (43,9)	n.e. [20,29;]	132	32 (24,2)	n.e. [;]	1,84 [1,27; 2,67]	0,0014 ^b
<i>Meta-Analyse</i>		419	178 (42,5)	-	299	77 (25,8)	-	1,75 [1,35; 2,27]	<0,0100 ^c
<i>Heterogenität^{d,e}</i>								I ² =0%; p=0,72	
Zeit bis zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤ 1									
Woche 24	VOYAGE 1	150	95 (63,3)	3,71 [2,99; 4,47]	167	64 (38,3)	n.e. [4,63;]	1,69 [1,24; 2,31]	0,0008 ^b
	VOYAGE 2	269	171 (63,6)	3,71 [3,68; 3,84]	132	51 (38,6)	n.e. [4,63;]	1,88 [1,38; 2,57]	<0,0001 ^b
<i>Meta-Analyse</i>		419	266 (63,5.)	-	299	115 (38,5.)	-	1,78 [1,43; 2,22]	<0,0100 ^c
<i>Heterogenität^{d,e}</i>								I ² =0%; p=0,64	
Zeit bis zum Erreichen der PASI 90-Response									
Woche 24	VOYAGE 1	150	114 (76,0)	12,14 [12,14; 14,00]	167	89 (53,3)	16,00 [12,29; 16,29]	1,48 [1,12; 1,95]	0,0054 ^b

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert
	VOYAGE 2	269	208 (77,3)	12,14 [12,00; 12,29]	132	76 (57,6)	16,14 [12,71; 20,14]	1,72 [1,31; 2,26]	0,0001 ^b
Meta-Analyse		419	322 (76,9)	-	299	165 (55,2)	-	1,60 [1,32; 1,94]	<0,0100 ^c
Heterogenität^{d e}								I ² =0%; τ ² =0; p=0,45	
Zeit bis zum Erreichen der PASI 75-Response									
Woche 24	VOYAGE 1	150	137 (91,3)	8,29 [8,14; 8,43]	167	118 (70,7)	4,38 [8,14; 9,14]	1,15 [0,89; 1,48]	0,2940 ^b
	VOYAGE 2	269	247 (91,8)	8,14 [8,14; 8,29]	132	95 (72,0)	4,37 [2,45; 7,80]	1,23 [0,96; 1,58]	0,0982 ^b
Meta-Analyse		419	384 (91,7)	-	299	213 (71,2)	-	1,19 [1,00; 1,42]	0,0600 ^c
Heterogenität^{d e}								I ² =0%; τ ² =0; p=0,71	
<p>a. Der Median wurde basierend auf der KM-Methode ermittelt.</p> <p>b. Die HR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet.</p> <p>c. Der p-Wert bezieht sich auf den gesamten Effekt in der Meta-Analyse mit festen Effekten.</p> <p>d. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q-Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei p<0,05; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst.</p> <p>e. I² von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substanziell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert.</p> <p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan Meier; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten; n.e. nicht erreicht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index</p> <p>Quelle: (Janssen 2017c)</p>									

Die konsistente Überlegenheit von Guselkumab in der Time-to-Event-Analyse für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 100- bzw. PASI 90-Response und für das Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 , die in den einzelnen Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 beobachtet werden konnte, wird durch den homogenen gewichteten Gesamteffekt beider Studien untermauert (Tabelle 4-31).

Sensitivitätsanalyse: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die Zeit bis zum Erreichen der PASI-Response und eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-32: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die Zeit bis zum Erreichen der PASI-Response und eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert
Zeit bis zum Erreichen der PASI 100-Response									
Woche 24	VOYAGE 1	150	60 (40,0)	n.e. [4,63;]	167	45 (26,9)	n.e. [;]	1,67 [1,16; 2,41]	0,0060 ^b
	VOYAGE 2	269	118 (43,9)	n.e. [4,67;]	132	32 (24,2)	n.e. [;]	1,84 [1,27; 2,67]	0,0014 ^b
<i>Meta-Analyse</i>		419	178 (42,5)	-	299	77 (25,8)	-	1,75 [1,35; 2,27]	<0,01 ^c
<i>Heterogenität^{d,e}</i>								I ² =0%; τ^2 =0; p=0,72	
Zeit bis zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤ 1									
Woche 24	VOYAGE 1	150	95 (64,7)	3,71 [2,99; 4,47]	167	64 (38,3)	n.e. [4,63;]	1,69 [1,24; 2,31]	0,0008 ^b
	VOYAGE 2	269	171 (63,6)	3,71 [3,68; 3,84]	132	51 (38,6)	n.e. [4,63;]	1,88 [1,38; 2,57]	<0,0001 ^b

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert
<i>Meta-Analyse</i>		419	266 (63,5)	-	299	115 (38,5)	-	1,78 [1,43; 2,22]	<0,0001 ^c
<i>Heterogenität^{d e}</i>								I ² =0%; τ ² =0; p=0,64	
Zeit bis zum Erreichen der PASI 90-Response									
Woche 24	VOYAGE 1	150	114 (76,0)	2,79 [2,79; 3,22]	167	89 (53,3)	3,68 [2,83; 3,75]	1,48 [1,12; 1,95]	0,0054 ^b
	VOYAGE 2	269	208 (77,3)	2,79 [2,76; 2,83]	132	76 (57,6)	3,71 [2,92; 4,63]	1,72 [1,31; 2,26]	0,0001 ^b
<i>Meta-Analyse</i>		419	322 (76,9)	-	299	165 (55,2)	-	1,60 [1,32; 1,94]	<0,01 ^c
<i>Heterogenität^{d e}</i>								I ² =0%; τ ² =0; p=0,45	
Zeit bis zum Erreichen der PASI 75-Response									
Woche 24	VOYAGE 1	150	137 (91,3)	1,91 [1,87; 1,94]	167	118 (70,7)	1,87 [1,87; 2,10]	1,15 [0,89; 1,48]	0,2940 ^b
	VOYAGE 2	269	247 (91,8)	1,87 [1,87; 1,91]	132	95 (72,0)	1,96 [1,87; 2,79]	1,23 [0,96; 1,58]	0,0982 ^b
<i>Meta-Analyse</i>		419	384 (91,7)	-	299	213 (71,2)	-	1,19 [1,00; 1,42]	0,06 ^c
<i>Heterogenität^{d e}</i>								I ² =0%; τ ² =0; p=0,71	
<p>a. Der Median wurde basierend auf der KM-Methode ermittelt.</p> <p>b. Die HR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet.</p> <p>c. Der p-Wert bezieht sich auf den gesamten Effekt in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten.</p>									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert
<p>d. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q-Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei $p < 0,05$; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst.</p> <p>e. I^2 von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substantiell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert.</p> <p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan Meier; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten; n.e. nicht erreicht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index</p> <p>Quelle: (Janssen 2017c)</p>									

Die konsistente homogene und statistisch signifikante Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Adalimumab bezüglich der Zeit bis zum Erreichen der PASI 100- bzw. PASI 90-Response und der Zeit bis zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 konnte auch bei der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten beobachtet werden. Insgesamt kann dadurch auf die Robustheit der Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten geschlossen werden (Tabelle 4-32).

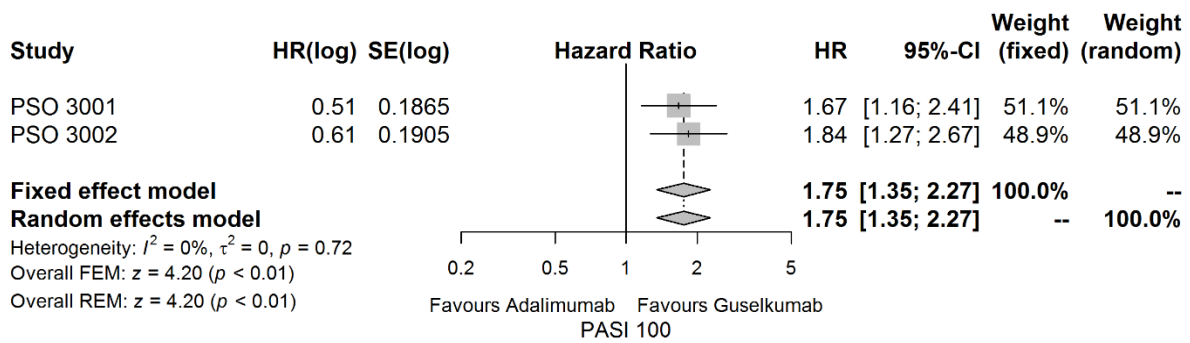


Abbildung 4-16: Meta-Analyse für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 100-Response zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

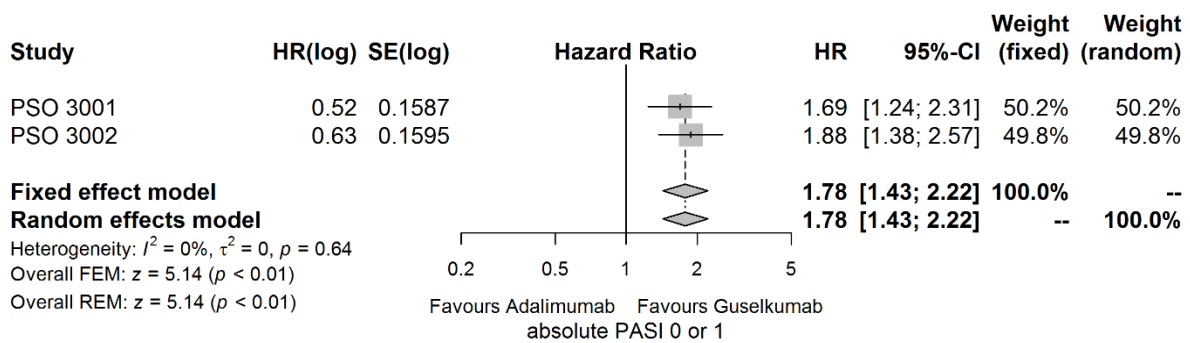


Abbildung 4-17: Meta-Analyse für die Zeit bis zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

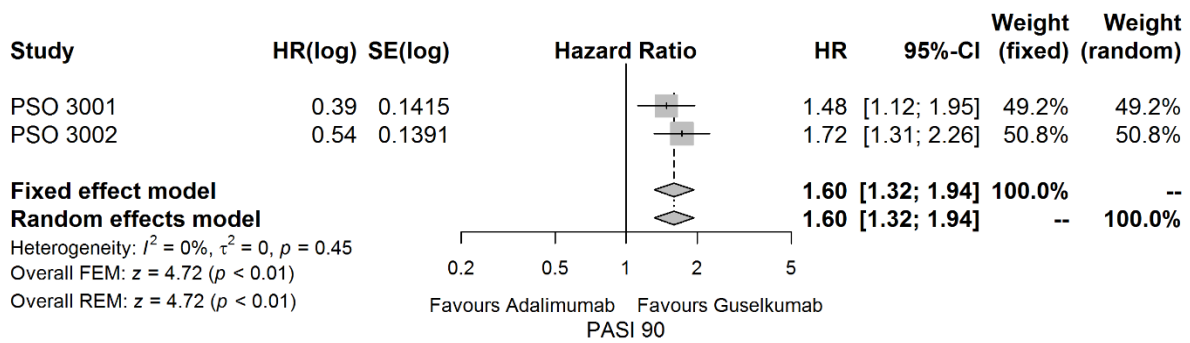


Abbildung 4-18: Meta-Analyse für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 90-Response zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

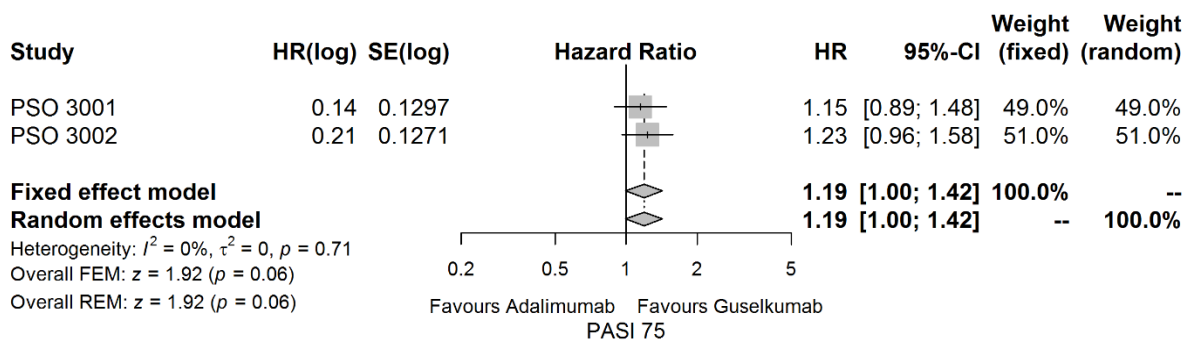


Abbildung 4-19: Meta-Analyse für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 75-Response zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI) – RCT

Tabelle 4-33: Operationalisierung von NAPSI

Studie	Operationalisierung									
<i>Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind</i>										
POLARIS	In der POLARIS Studie wurde der Endpunkt NAPSI nicht erhoben.									
<i>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</i>										
VOYAGE 1	<p>Der Endpunkt NAPSI ist ein Instrument zur Bewertung und Einteilung des Schweregrades einer Nagel-Psoriasis. Der dazu verwendete NAPSI-Score ergibt sich aus der Summe des Nagelmatrix-Scores und des Nagelbett-Scores. Bei der Bewertung des Nagelmatrix-Scores werden die vier Symptome Tüpfelnägel, Leukonychie, rote Flecken im Bereich der Lunula und Brüchigkeit der Nagelplatte einzeln beurteilt. Der Nagelbett-Score wird durch die separate Analyse der vier Symptome Onycholyse, Splitterblutungen, Ölflecken und Nagelbett-Hyperkeratose erhoben. Ein Nagel, der die schwerste Ausprägung der Nagel-Psoriasis zu Baseline darstellt, wird in vier Quadranten eingeteilt und bezüglich des Nagelmatrix-Scores und des Nagelbett-Scores auf jeweils einer Skala von 0 bis 4 bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0=kein Quadrant ist von einem oder mehr der vier Symptome betroffen • 1=ein Quadrant ist von einem oder mehr der vier Symptome betroffen • 2=zwei Quadranten sind von einem oder mehr der vier Symptome betroffen • 3=drei Quadranten sind von einem oder mehr der vier Symptome betroffen • 4=alle vier Quadranten sind von einem oder mehr der vier Symptome betroffen <p>Die Summe dieser Werte ergibt den NAPSI-Score für den Zielnagel (0 bis 8), wobei ein höherer Wert eine stärkere Ausprägung widerspiegelt.</p> <p>Analysen: Für die VOYAGE 1 Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen in der ITT-Population dargestellt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Art der Analyse</th> <th>Endpunkt</th> <th>Statistische Angaben</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Responder-Analyse zu Woche 24/48</td> <td>- Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0</td> <td>- RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests <i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - Non-Responder <i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - LOCF</td> </tr> <tr> <td>Time-to-Event-Analyse</td> <td>- Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI-Scores von 0</td> <td>- Mediane [95%-KI] - HR [95%-KI]</td> </tr> </tbody> </table>	Art der Analyse	Endpunkt	Statistische Angaben	Responder-Analyse zu Woche 24/48	- Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0	- RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests <i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - Non-Responder <i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - LOCF	Time-to-Event-Analyse	- Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI-Scores von 0	- Mediane [95%-KI] - HR [95%-KI]
Art der Analyse	Endpunkt	Statistische Angaben								
Responder-Analyse zu Woche 24/48	- Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0	- RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests <i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - Non-Responder <i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - LOCF								
Time-to-Event-Analyse	- Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI-Scores von 0	- Mediane [95%-KI] - HR [95%-KI]								

	<p>Prozentuale Verbesserung zu Woche 24/48</p>	<p>- Prozentuale Verbesserung des NAPSIScores zur Baseline</p>	<ul style="list-style-type: none"> - LS-Mean [95%-KI] - Differenz im LS-Mean [95%-KI] - SMD [95%-KI] nach Hedges' g <p><i>Hauptanalyse (Berücksichtigung fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - MMRM <p><i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - LOCF 										
<p>Als Responder wurden die Patienten definiert, die einen NAPSIScore von 0 zu Woche 24 bzw. 48 erreicht hatten.</p>													
<p>VOYAGE 2</p>	<p>Der Endpunkt NAPSIScore wird in der VOYAGE 2 Studie analog zur VOYAGE 1 Studie als ein Instrument zur Bewertung und Einteilung des Schweregrades einer Nagel-Psoriasis definiert.</p> <p>Analysen: Für die VOYAGE 2 Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen in der ITT-Population dargestellt:</p>												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Art der Analyse</th> <th>Endpunkt</th> <th>Statistische Angaben</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <p>Responder-Analyse zu Woche 24</p> </td> <td> <p>- Anteil der Patienten mit einem NAPSIScore von 0</p> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests <p><i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-Responder <p><i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - LOCF </td> </tr> <tr> <td> <p>Time-to-Event-Analyse</p> </td> <td> <p>- Zeit bis zum Erreichen eines NAPSIScores von 0</p> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Mediane [95%-KI] - HR [95%-KI] </td> </tr> <tr> <td> <p>Prozentuale Verbesserung zu Woche 24</p> </td> <td> <p>- Prozentuale Verbesserung des NAPSIScores zur Baseline</p> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - LS-Mean [95%-KI] - Differenz im LS-Mean [95%-KI] - SMD [95%-KI] nach Hedges' g <p><i>Hauptanalyse (Berücksichtigung fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - MMRM </td> </tr> </tbody> </table>	Art der Analyse	Endpunkt	Statistische Angaben	<p>Responder-Analyse zu Woche 24</p>	<p>- Anteil der Patienten mit einem NAPSIScore von 0</p>	<ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests <p><i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-Responder <p><i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - LOCF 	<p>Time-to-Event-Analyse</p>	<p>- Zeit bis zum Erreichen eines NAPSIScores von 0</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mediane [95%-KI] - HR [95%-KI] 	<p>Prozentuale Verbesserung zu Woche 24</p>	<p>- Prozentuale Verbesserung des NAPSIScores zur Baseline</p>	<ul style="list-style-type: none"> - LS-Mean [95%-KI] - Differenz im LS-Mean [95%-KI] - SMD [95%-KI] nach Hedges' g <p><i>Hauptanalyse (Berücksichtigung fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - MMRM
Art der Analyse	Endpunkt	Statistische Angaben											
<p>Responder-Analyse zu Woche 24</p>	<p>- Anteil der Patienten mit einem NAPSIScore von 0</p>	<ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests <p><i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-Responder <p><i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - LOCF 											
<p>Time-to-Event-Analyse</p>	<p>- Zeit bis zum Erreichen eines NAPSIScores von 0</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mediane [95%-KI] - HR [95%-KI] 											
<p>Prozentuale Verbesserung zu Woche 24</p>	<p>- Prozentuale Verbesserung des NAPSIScores zur Baseline</p>	<ul style="list-style-type: none"> - LS-Mean [95%-KI] - Differenz im LS-Mean [95%-KI] - SMD [95%-KI] nach Hedges' g <p><i>Hauptanalyse (Berücksichtigung fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - MMRM 											

			<i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - LOCF
Deskriptive Analysen zu Woche 48	- Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 - Prozentuale Verbesserung des NAPSI-Scores zur Baseline		- Deskriptive Auswertung

Als Responder wurden die Patienten definiert, die einen NAPSI-Score von 0 zu Woche 24 bzw. 48 erreicht hatten.

Die Ergebnisse zu Woche 48 sind aufgrund des Crossovers von Adalimumab zu Guselkumab in Woche 28 nicht interpretierbar und werden daher zur Vervollständigung der Analysen im vorliegenden Dossier ergänzend und deskriptiv dargestellt.

ANCOVA: Modell der Kovarianzanalyse; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; NAPSI: Nail Psoriasis Area Severity Index; OR: Odds Ratio; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: standardisierte mittlere Differenz

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NAPSI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<i>Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind</i>						
POLARIS	-	-	-	-	-	-
<i>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</i>						
VOYAGE 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VOYAGE 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

POLARIS

In der POLARIS Studie wurde der Endpunkt NAPSI nicht erhoben.

VOYAGE 1

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunkts NAPSI in der VOYAGE 1 Studie als niedrig einzustufen. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es fanden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts NAPSI in der VOYAGE 1 Studie als niedrig einzustufen.

VOYAGE 2

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunkts NAPSI in der VOYAGE 2 Studie als niedrig einzustufen. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es fanden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts NAPSI in der VOYAGE 2 Studie als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt NAPSI für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Analysen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Haupt- und Sensitivitätsanalyse des Endpunkts NAPSI für die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 in der Teilpopulation B gemäß den in Abschnitt 4.2.5.2 erläuterten statistischen Verfahren dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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.

Hauptanalyse: Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-35: Hauptanalyse: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24/48									
Woche 24	VOYAGE 1	150	20 (13,3)	167	31 (18,6)	0,72 [0,42; 1,22]	0,675 [0,366; 1,244]	-0,0523 [-0,1325; 0,0279]	0,2091
	VOYAGE 2	269	60 (22,3)	132	23 (17,4)	1,17 [0,77; 1,76]	1,360 [0,798; 2,319]	0,0488 [-0,0328; 0,1304]	0,4681
Woche 48	VOYAGE 1	150	38 (25,3)	167	53 (31,7)	0,73 [0,52; 1,02]	0,730 [0,446; 1,193];	-0,0640 [-0,1632; 0,0351]	0,0639

a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48
Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

Bezüglich der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24 bzw. 48, was einer Befreiung von den Symptomen der Nagel-Psoriasis entspricht (siehe Abschnitt 4.2.5.2), wies Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab in den herangezogenen VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied auf (Tabelle 4-35).

Sensitivitätsanalyse: Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 mit der Imputationsmethode LOCF (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-36: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode LOCF aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24/48									
Woche 24	VOYAGE 1	150	20 (13,3)	167	32 (19,2)	0,69 [0,41; 1,17]	0,649 [0,353; 1,193]	-0,0583 [-0,1390; 0,0225]	0,1611
	VOYAGE 2	269	61 (22,7)	132	24 (18,2)	1,13 [0,76; 1,69]	1,320 [0,780; 2,234]	0,0449 [-0,0377; 0,1276]	0,5461
Woche 48	VOYAGE 1	150	39 (26,0)	167	55 (32,9)	0,72 [0,52; 1,01]	0,715 [0,440; 1,164]	-0,0693 [-0,1694; 0,0307]	0,0528

a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48
Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 mit der Imputationsmethode LOCF sind konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (Tabelle 4-36). Die Robustheit der Hauptanalyse mit der Imputationsmethode Non-Responder konnte somit gezeigt werden.

Time-to-Event-Analysen für die Zeit bis zum Erreichen eines NAPSIScores von 0 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-37: Hauptanalyse: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für die Zeit bis zum Erreichen eines NAPSIScores von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
Zeit bis zum Erreichen eines NAPSIScores von 0									
Woche 24	VOYAGE 1	150	20 (13,3)	n.e. [;]	167	31 (18,6)	n.e. [;]	0,53 [0,29; 1,00]	0,0500
	VOYAGE 2	269	60 (22,3)	n.e. [;]	132	23 (17,4)	n.e. [;]	1,18 [0,71; 1,96]	0,5298
Woche 48	VOYAGE 1	150	38 (25,3)	11,20 [11,07;]	167	53 (31,7)	11,07 [11,07; 11,27]	0,42 [0,26; 0,69]	0,0005
<p>a. Der Median wurde basierend auf der KM-Methode ermittelt.</p> <p>b. Die HR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell schloss dabei die Behandlungsgruppen als Kovariablen ein und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert.</p> <p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan Meier; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; n.e. nicht erreicht; NAPSIS: Nail Psoriasis Area Severity Index</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>									

Die VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien weisen inkonsistente Ergebnisse auf. In der VOYAGE 1 Studie erreichten Patienten unter Adalimumab früher einen NAPSIScore von 0 im Vergleich zu Patienten unter Guselkumab. Dieser Unterschied war in der VOYAGE 2 Studie hingegen statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-37).

Hauptanalyse: Prozentuale Verbesserung des NAPSI-Scores zur Baseline mit MMRM (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-38: Hauptanalyse: Ergebnisse für die prozentuale Verbesserung des NAPSI-Scores zur Baseline zu Woche 24/48 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean (%) zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean (%) zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a (%) zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Prozentuale Verbesserung des NAPSI-Scores zur Baseline zu Woche 24/48									
Baseline	VOYAGE 1	94	4,94 (2,05)	n.a.	99	4,48 (1,90)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	160	4,77 (2,00)	n.a.	71	4,55 (1,96)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	94	2,59 (2,03)	41,4 [30,6; 52,2]	99	2,03 (2,01)	48,3 [38,2; 58,5]	-6,9 [-20,9; 7,0] 0,330	-0,13 [-0,4; 0,1]
	VOYAGE 2	160	1,93 (2,16)	58,9 [50,7; 67,1]	71	2,11 (1,95)	48,8 [37,1; 60,5]	10,1 [-3,7; 23,9] 0,150	0,19 [-0,1; 0,5]
Woche 48	VOYAGE 1	91	1,42 (1,56)	63,3 [52,3; 74,2]	89	1,27 (1,92)	70,3 [59,6; 81,0]	-7,1 [-21,5; 7,4] 0,337	-0,14 [-0,4; 0,2]
<p>a. Der LS-Mean wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt die Behandlungsgruppe als festen Faktor, die Erhebungszeitpunkte als zufälligen Faktor, die Baseline-Werte als Kovariable und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet.</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least square-Mean; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; n.a.: nicht anwendbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>									

Die Ergebnisse der prozentualen Verbesserung des NAPSIScores zur Baseline kann zur Einordnung der Ergebnisse der Responder-Analysen herangezogen werden. Hinsichtlich der prozentualen Verbesserung des NAPSIScores ergab sich konsistent kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Guselkumab und Adalimumab in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien zur Baseline zu Woche 24 bzw. 48 (Tabelle 4-38).

Sensitivitätsanalyse: Prozentuale Verbesserung des NAPSIScores zur Baseline mit der Imputationsmethode LOCF (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-39: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der prozentualen Verbesserung des NAPSIScores zur Baseline zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode LOCF aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean (%) zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean (%) zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a (%) zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Prozentuale Verbesserung des NAPSIScores zur Baseline zu Woche 24/48									
Baseline	VOYAGE 1	97	4,99 (2,04)	n.a.	105	4,57 (1,96)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	166	4,81 (1,99)	n.a.	77	4,53 (1,94)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	97	2,62 (2,03)	38,2 [26,4; 50,0]	105	2,19 (2,15)	41,5 [30,8; 52,1]	-3,3 [-17,6; 11,1] 0,6536	-0,06 [-0,3; 0,2]
	VOYAGE 2	166	2,01 (2,23)	55,5 [46,9; 64,0]	77	2,21 (2,03)	44,9 [33,8; 55,9]	10,6 [-2,3; 23,6] 0,1069	0,20 [-0,1; 0,5]
Woche 48	VOYAGE 1	97	1,52 (1,63)	60,0 [50,1; 69,8]	105	1,71 (2,25)	63,5 [54,6; 72,3]	-3,5 [-15,5; 8,5] 0,5649	-0,07 [-0,4; 0,2]
a. Der LS-Mean wurde anhand des Modells der Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Das ANCOVA Modell schloss dabei die Behandlungsgruppe und den Baseline-Wert als festen Effekt ein und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert.									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean (%) zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean (%) zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a (%) zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet. ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least square-Mean; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; n.a.: nicht anwendbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)									

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der prozentualen Verbesserung des NAPSI-Scores zur Baseline sind konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (Tabelle 4-39). Die Robustheit der Hauptanalyse mit MMRM konnte somit gezeigt werden.

Deskriptive Analysen

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

Aufgrund des Crossovers von Adalimumab zu Guselkumab in Woche 28 sind die Ergebnisse der VOYAGE 2 Studie für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 und die prozentuale Verbesserung des NAPSIScores zur Baseline zu Woche 48 nicht interpretierbar und werden daher zur Vervollständigung der Analysen in Tabelle 4-40 und Tabelle 4-41 deskriptiv und ergänzend dargestellt. Diese Ergebnisse werden nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-40: Deskriptive Analyse: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab	
		N	n (%)
Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0			
Woche 48	VOYAGE 2	269	73 (27,1)
ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index Quelle: (Janssen 2017e)			

Tabelle 4-41: Deskriptive Analyse: Ergebnisse für die prozentuale Verbesserung des NAPSIScores zur Baseline zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		
		N	MW (SD)	LS-Mean (%) zur Baseline [95%-KI]
Prozentuale Verbesserung des NAPSIScores zur Baseline				
Baseline	VOYAGE 2	157	4,77 (2,01)	n.a.
Woche 48	VOYAGE 2	157	1,66 (2,03)	68,2 [59,4; 76,9]
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least square-Mean; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; n.a.: nicht anwendbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung Quelle: (Janssen 2017e)				

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

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

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab in der Teilpopulation A ist eine Meta-Analyse nicht anwendbar, da nur eine Studie herangezogen wurde.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Meta-Analysen des Endpunkts NAPSI für die VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien gemäß den in Abschnitt 4.2.5.2 erläuterten statistischen Verfahren dargestellt.

Hauptanalyse: Meta-Analyse mit festen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-42: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24 mit Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab		
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0								
Woche 24	VOYAGE 1	150	20 (13,3)	167	31 (18,6)	0,72 [0,42; 1,23]	0,67 [0,37; 1,24]	0,4518 ^{a,b}
	VOYAGE 2	269	60 (22,3)	132	23 (17,4)	1,17 [0,77; 1,77]	1,36 [0,80; 2,32]	0,4290 ^{a,b}
<i>Meta-Analyse</i>		419	80 (19,1)	299	54 (18,1)	0,98 [0,70; 1,35]	1,00 [0,67; 1,50]	0,8800 ^a
<i>Heterogenität^{c,d}</i>						I ² =50%; p=0,16	I ² =65%; p=0,09	
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR.</p> <p>b. Der p-Wert wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).</p> <p>c. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei p<0,05; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst.</p> <p>d. I² von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substantiell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert.</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (Janssen 2017c)</p>								

Bezüglich des gewichteten Gesamteffekts für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24 der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien wies Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Allerdings konnte ein numerischer Vorteil unter Guselkumab gegenüber Adalimumab zu Woche 24 beobachtet werden (Tabelle 4-42).

Zusammenfassend gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied im Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24.

Sensitivitätsanalyse: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 mit Imputationsmethode Non-Responder (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24 mit Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab		
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0								
Woche 24	VOYAGE 1	150	20 (13,3)	167	31 (18,6)	0,72 [0,42; 1,23]	0,67 [0,37; 1,24]	0,4518 ^{a,b}
	VOYAGE 2	269	60 (22,3)	132	23 (17,4)	1,17 [0,77; 1,77]	1,36 [0,80; 2,32]	0,4290 ^{a,b}
<i>Meta-Analyse</i>						0,95 [0,59; 1,52]	0,97 [0,49; 1,94]	0,82 ^a
<i>Heterogenität^{c,d}</i>		419	80 (19,1)	299	54 (18,1)	I ² =50%; τ ² =0,0586; p=0,16	I ² =65%; τ ² =0,16; p=0,09	
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR.</p> <p>b. Der p-Wert wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).</p> <p>c. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei p<0,05; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst</p> <p>d. I² von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substantiell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (Janssen 2017c)</p>								

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten bestätigt das Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten, was auf die Robustheit der Ergebnisse schließen lässt (Tabelle 4-43).

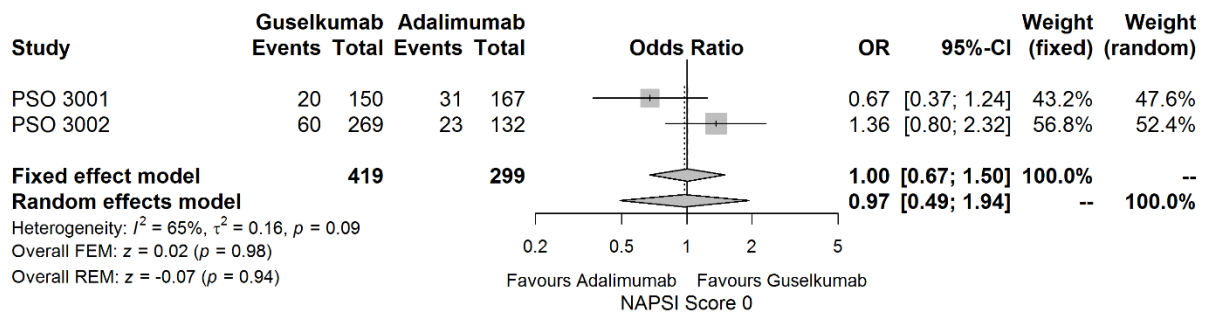
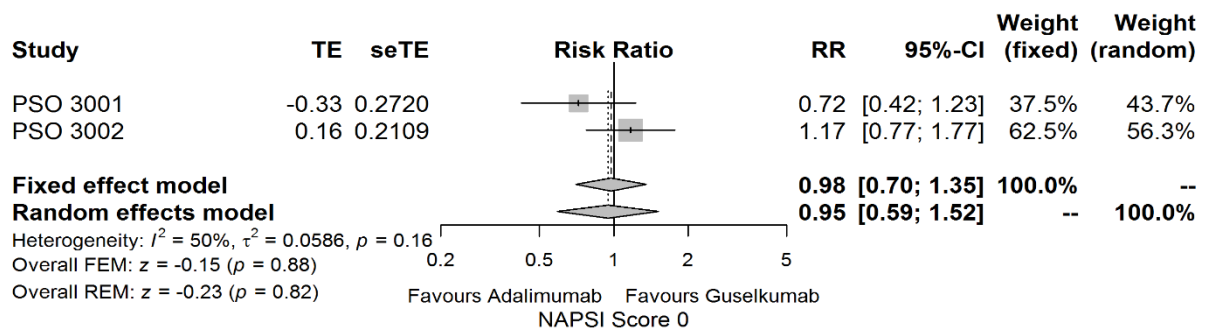


Abbildung 4-20: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

Hauptanalyse: Meta-Analyse mit festen Effekten für die Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI-Scores von 0 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-44: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für die Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI-Scores von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert
Zeit bis zum Erreichen der NAPSI-Scores von 0									
Woche 24	VOYAGE 1	150	20 (13,3)	n.e. [;]	167	31 (18,6)	n.e. [;]	0,53 [0,29; 0,98]	0,0358 ^b
	VOYAGE 2	269	60 (22,3)	n.e. [;]	132	23 (17,4)	n.e. [;]	1,18 [0,71; 1,96]	0,7585 ^b
Meta-Analyse		419	80 (19,1.)	-	299	54 (18,1)	-	0,86 [0,58; 1,27]	0,4300 ^c
Heterogenität^{d e}								I ² =74%; p=0,05	

a. Der Median wurde basierend auf der KM-Methode ermittelt.
 b. Die HR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell schloss dabei die Behandlungsgruppen als Kovariablen ein und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert.
 c. Der p-Wert bezieht sich auf den gesamten Effekt in der Meta-Analyse mit festen Effekten.
 d. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q-Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei p<0,05; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst
 e. I² von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substantiell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert
 HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan Meier; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population;
 n.e.: nicht erreicht; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index
 Quelle: (Janssen 2017c)

Auch die Meta-Analyse mit festen Effekten für die Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI-Scores von 0 zu Woche 24 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Guselkumab und Adalimumab (Tabelle 4-44).

Sensitivitätsanalyse: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI-Scores von 0 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-45: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI-Scores von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert
Zeit bis zum Erreichen der NAPSI-Scores von 0									
Woche 24	VOYAGE 1	150	20 (13,3)	n.e. [;]	167	31 (18,6)	n.e. [;]	0,53 [0,29; 0,98]	0,0358 ^b
	VOYAGE 2	269	60 (22,3)	n.e. [;]	132	23 (17,4)	n.e. [;]	1,18 [0,71; 1,96]	0,7585 ^b
<i>Meta-Analyse</i>		419	80 (19,1)	-	299	54 (18,1.)	-	0,81 [0,37; 1,77]	0,59 ^c
<i>Heterogenität^{d e}</i>								I ² =74%; τ ² =0,2369; p=0,05	

- a. Der Median wurde basierend auf der KM-Methode ermittelt.
- b. Die HR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell schloss dabei die Behandlungsgruppen als Kovariablen ein und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert.
- c. Der p-Wert bezieht sich auf den gesamten Effekt in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten.
- d. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q-Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei p<0,05; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst
- e. I² von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substantiell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan Meier; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; n.e.: nicht erreicht; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index Quelle: (Janssen 2017c)									

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI-Scores von 0 zu Woche 24 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Guselkumab und Adalimumab und bestätigt die Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten sowie deren Robustheit (Tabelle 4-45).

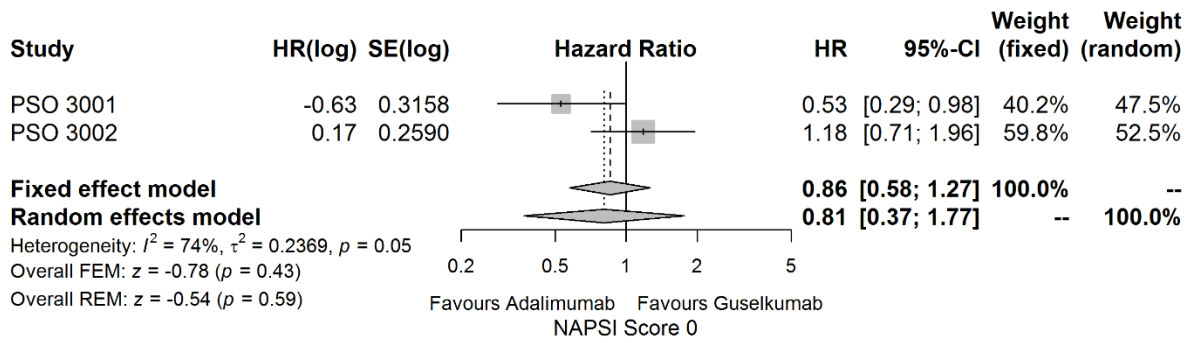


Abbildung 4-21: Meta-Analyse für die Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI-Scores von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

Hauptanalyse: Meta-Analyse mit festen Effekten für die prozentuale Verbesserung des NAPSIScores zur Baseline mit MMRM (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-46: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für die prozentuale Verbesserung des NAPSIScores zur Baseline zu Woche 24 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean (%) zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean (%) zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a (%) zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Prozentuale Verbesserung des NAPSIScores zur Baseline zu Woche 24									
Baseline	VOYAGE 1	94	4,94 (2,05)	n.a.	99	4,48 (1,90)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	160	4,77 (2,00)	n.a.	71	4,55 (1,96)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	94	2,59 (2,03)	41,4 [30,6; 52,2]	99	2,03 (2,01)	48,3 [38,2; 58,5]	-6,9 [-20,9; 7,0] 0,330	-0,13 [-0,4; 0,1]
	VOYAGE 2	160	1,93 (2,16)	58,9 [50,7; 67,1]	71	2,11 (1,95)	48,8 [37,1; 60,5]	10,1 [-3,7; 23,9] 0,150	0,19 [-0,1; 0,5]
Meta-Analyse		-	-	-	-	-	-	1,69 [-8,12; 11,50] 0,74	0,00 [-0,19; 0,19]
Heterogenität^c								I ² =65%; p=0,09	I ² =61%; p=0,11

a. Der LS-Mean wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt die Behandlungsgruppe als festen Faktor, die Erhebungszeitpunkte als zufälligen Faktor, die Baseline-Werte als Kovariable und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.

b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet.

c. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei p<0,05; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst

d. I² von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substanziell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean (%) zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean (%) zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a (%) zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least square-Mean; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz Quelle: (Janssen 2017c)									

Auch die Meta-Analyse mit festen Effekten zur Betrachtung der prozentualen Verbesserung des NAPSI-Scores zur Baseline zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Guselkumab und Adalimumab (Tabelle 4-46).

Sensitivitätsanalyse: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die prozentuale Verbesserung des NAPSI-Scores zur Baseline mit MMRM (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-47: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die prozentuale Verbesserung des NAPSI-Scores zur Baseline zu Woche 24 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean (%) zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean (%) zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a (%) zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Prozentuale Verbesserung des NAPSI-Scores zur Baseline zu Woche 24									
Baseline	VOYAGE 1	94	4,94 (2,05)	n.a.	99	4,48 (1,90)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	160	4,77 (2,00)	n.a.	71	4,55 (1,96)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	94	2,59 (2,03)	41,4 [30,6; 52,2]	99	2,03 (2,01)	48,3 [38,2; 58,5]	-6,9 [-20,9; 7,0] 0,330	-0,13 [-0,4; 0,1]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean (%) zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean (%) zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a (%) zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
	VOYAGE 2	160	1,93 (2,16)	58,9 [50,7; 67,1]	71	2,11 (1,95)	48,8 [37,1; 60,5]	10,1 [-3,7; 23,9] 0,150	0,19 [-0,1; 0,5]
Meta-Analyse		-	-	-	-	-	-	1,63 [-15,03; 18,29] 0,74	0,02 [-0,29; 0,33]
Heterogenität^{c d}								I ² =65%; τ ² =94,39; p=0,09	I ² =61%; τ ² =0,314; p=0,11

a. Der LS-Mean wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt die Behandlungsgruppe als festen Faktor, die Erhebungszeitpunkte als zufälligen Faktor, die Baseline-Werte als Kovariable und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.

b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet.

c. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei p<0,05; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst

d. I² von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substanziell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert

KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least square-Mean; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz

Quelle: (Janssen 2017c)

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zur Betrachtung der prozentualen Verbesserung des NAPSI-Scores zur Baseline zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Guselkumab und Adalimumab und bestätigt die Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten sowie deren Robustheit (Tabelle 4-47).

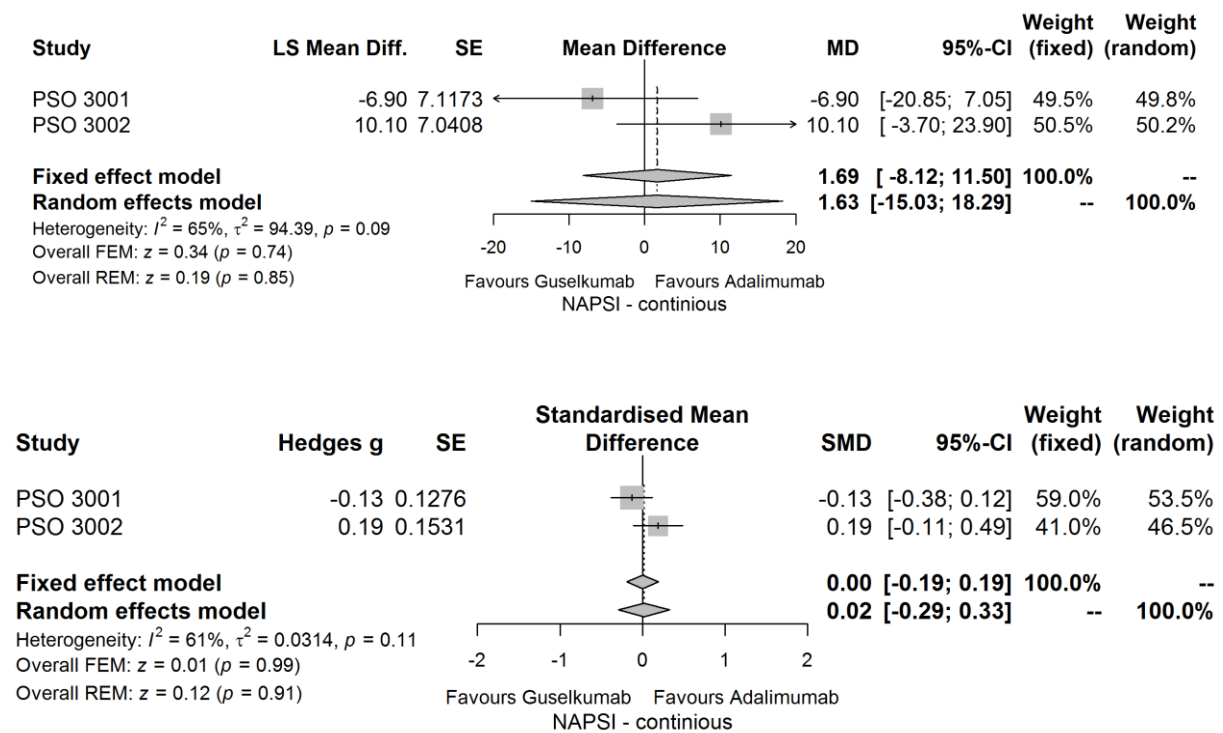


Abbildung 4-22: Meta-Analyse für die prozentuale Verbesserung des NPSI-Scores zur Baseline zu Woche 24 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

4.3.1.3.1.3 Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD) – RCT

Tabelle 4-48: Operationalisierung von PSSD

Studie	Operationalisierung						
	<i>Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind</i>						
POLARIS	Für die Teilpopulation A wird der PSSD nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.						
	<i>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</i>						
VOYAGE 1	<p>Der Endpunkt PSSD ist ein PRO-Fragebogen, der durch den Sponsor entworfen und validiert ist. Er dient der Bewertung des Schweregrads der Symptome („Symptoms“) und Anzeichen („Signs“) einer Psoriasis-Erkrankung und der Beurteilung der Therapie. Es existieren zwei Versionen des PSSD: eine 24-Stunden und eine 7-Tage Version. Beide Versionen des PSSD sind selbst anwendbare indikationsspezifische PRO-Instrumente und beinhalten 11 Komponenten, welche die Symptome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Itch (Juckreiz) • Pain (Schmerz) • Stinging (Stechen) • Burning (Brennen) • Skin tightness (Hautspannung) <p>und die Patienten-beobachtete Anzeichen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skin dryness (Trockenheit der Haut) • Cracking (Rissbildung der Haut) • Scaling (Schuppenbildung) • Shedding or flaking (Abschuppung oder Abschälung) • Redness (Rötung) • Bleeding (Blutungen) <p>abdecken. Die Komponenten werden anhand einer numerischen Bewertungsskala von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmster möglicher Wert) für den Schweregrad erfasst. Die Ergebnisse werden in jeweils einen Ergebniswert für die Symptome (PSSD-Symptom-Score) und einen für die Anzeichen (PSSD-Sign-Score) der Psoriasis unterteilt. Die Werte liegen zwischen 0 und 100, höhere Werte stehen für eine schwerere Krankheitsausprägung.</p> <p>Analysen: Für die VOYAGE 1 Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen in der ITT-Population dargestellt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Art der Analyse</th> <th>Endpunkt</th> <th>Statistische Angaben</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Responder Analyse zu Woche 24/48</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit einem <ul style="list-style-type: none"> ○ gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 ○ PSSD-Symptom-Score im Itch/Pain Component von 0 ○ PSSD-Sign-Score im Scaling Component von 0 </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests <p><i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-Responder </td> </tr> </tbody> </table>	Art der Analyse	Endpunkt	Statistische Angaben	Responder Analyse zu Woche 24/48	<ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit einem <ul style="list-style-type: none"> ○ gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 ○ PSSD-Symptom-Score im Itch/Pain Component von 0 ○ PSSD-Sign-Score im Scaling Component von 0 	<ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests <p><i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-Responder
Art der Analyse	Endpunkt	Statistische Angaben					
Responder Analyse zu Woche 24/48	<ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit einem <ul style="list-style-type: none"> ○ gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 ○ PSSD-Symptom-Score im Itch/Pain Component von 0 ○ PSSD-Sign-Score im Scaling Component von 0 	<ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests <p><i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-Responder 					

Studie	Operationalisierung								
			<i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - LOCF						
	Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48	- Mittlere Veränderung zur Baseline von: <ul style="list-style-type: none"> ○ PSSD-Symptom/Sign-Score ○ PSSD Itch/Pain Component ○ PSSD Scaling Component 	- LS-Mean [95%-KI] - Differenz im LS-Mean [95%-KI] - SMD [95%-KI] nach Hedges' g <i>Hauptanalyse (Berücksichtigung fehlender Werte):</i> - MMRM <i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - LOCF						
<p>Des Weiteren wurden die Rücklaufquoten des PRO-Fragebogens zu Woche 24/48 ausgewertet.</p> <p>Als Responder wurden die Patienten definiert, die einen PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 bzw. einen Symptom/Sign-Score im Itch/Pain/Scaling Component von 0 zu Woche 24 bzw. 48 erreicht hatten.</p> <p>Die Analysen hinsichtlich der Symptome Stinging, Burning und Skin tightness sowie hinsichtlich der Anzeichen Skin dryness, Cracking, Shedding or flaking, Redness und Bleeding werden ergänzend im Modul 5 dargestellt (Janssen 2017d).</p>									
VOYAGE 2	<p>Der Endpunkt PSSD wird in der VOYAGE 2 Studie analog zur VOYAGE 1 Studie als Instrument für die Bewertung des Schweregrads einer Psoriasis-Erkrankung definiert.</p> <p>Analysen: Für die VOYAGE 2 Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen in der ITT-Population dargestellt:</p>								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="419 1485 659 1527">Art der Analyse</th> <th data-bbox="659 1485 1090 1527">Endpunkt</th> <th data-bbox="1090 1485 1391 1527">Statistische Angaben</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="419 1527 659 1948"> Responder Analyse zu Woche 24 </td> <td data-bbox="659 1527 1090 1948"> - Anteil der Patienten mit einem <ul style="list-style-type: none"> ○ gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 ○ PSSD-Symptom-Score im Itch/Pain Component von 0 ○ PSSD-Sign-Score im Scaling Component von 0 </td> <td data-bbox="1090 1527 1391 1948"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests <i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - Non-Responder <i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - LOCF </td> </tr> </tbody> </table>	Art der Analyse	Endpunkt	Statistische Angaben	Responder Analyse zu Woche 24	- Anteil der Patienten mit einem <ul style="list-style-type: none"> ○ gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 ○ PSSD-Symptom-Score im Itch/Pain Component von 0 ○ PSSD-Sign-Score im Scaling Component von 0 	- RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests <i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - Non-Responder <i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - LOCF		
Art der Analyse	Endpunkt	Statistische Angaben							
Responder Analyse zu Woche 24	- Anteil der Patienten mit einem <ul style="list-style-type: none"> ○ gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 ○ PSSD-Symptom-Score im Itch/Pain Component von 0 ○ PSSD-Sign-Score im Scaling Component von 0 	- RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests <i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - Non-Responder <i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - LOCF							

Studie	Operationalisierung		
	Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24	<ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung zur Baseline von: <ul style="list-style-type: none"> ○ PSSD-Symptom/Sign-Score ○ PSSD Itch/Pain Component ○ PSSD Scaling Component 	<ul style="list-style-type: none"> - LS-Mean [95%-KI] - Differenz im LS-Mean [95%-KI] - SMD [95%-KI] nach Hedges' g <p><i>Hauptanalyse (Berücksichtigung fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - MMRM <p><i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - LOCF
	Deskriptive Analysen zu Woche 48	<ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit einem <ul style="list-style-type: none"> ○ gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 ○ PSSD-Symptom-Score im Itch/Pain Component von 0 ○ PSSD-Sign-Score im Scaling Component von 0 	<ul style="list-style-type: none"> - Deskriptive Auswertung
<p>Des Weiteren wurden die Rücklaufquoten des PRO-Fragebogens zu Woche 24/48 ausgewertet.</p> <p>Als Responder wurden die Patienten definiert, die einen PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 bzw. einen PSSD-Symptom/Sign-Score im Itch/Pain/Scaling Component von 0 zu Woche 24 bzw. 48 erreicht hatten.</p> <p>Die Ergebnisse zu Woche 48 sind aufgrund des Crossovers von Adalimumab zu Guselkumab in Woche 28 nicht interpretierbar und werden daher zur Vervollständigung der Analysen im vorliegenden Dossier deskriptiv und ergänzend dargestellt.</p> <p>Die Analysen hinsichtlich der Symptome Stinging, Burning und Skin tightness sowie hinsichtlich der Anzeichen Skin dryness, Cracking, Shedding or flaking, Redness und Bleeding werden ergänzend im Modul 5 dargestellt (Janssen 2017d).</p>			
<p>ANCOVA: Modell der Kovarianzanalyse; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least square; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; OR: Odds Ratio; PRO: patient-reported outcomes; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: standardisierte mittlere Differenz</p>			

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSSD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<i>Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind</i>						
POLARIS	-	-	-	-	-	-
<i>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</i>						
VOYAGE 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VOYAGE 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

POLARIS

Der Endpunkt PSSD wurde in der POLARIS Studie nicht erhoben.

VOYAGE 1

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunkts PSSD in der VOYAGE 1 Studie als niedrig einzustufen. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es fanden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PSSD in der VOYAGE 1 Studie als niedrig einzustufen.

VOYAGE 2

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunkts PSSD in der VOYAGE 2 Studie als niedrig einzustufen. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder

durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es fanden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PSSD in der VOYAGE 2 Studie als niedrig einzustufen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PSSD für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquote des PRO-Fragebogens PSSD

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 Tabelle 4-50 werden die Rücklaufquoten des PRO-Fragebogens bezüglich PSSD in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien zu Baseline, zu Woche 24 und 48 dargestellt.

Tabelle 4-50: Rücklaufquoten des PRO-Fragebogens PSSD zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab	
		N	n (Rücklaufquote)	N	n (Rücklaufquote)
Rücklaufquote PRO-Fragebogen PSSD-Symptom-Score zu Woche 24/48					
Baseline	VOYAGE 1	150	122 (81,3)	167	147 (88,0)
	VOYAGE 2	269	230 (85,5)	132	109 (82,6)
Woche 24	VOYAGE 1	150	124 (82,7)	167	122 (73,1)
	VOYAGE 2	269	229 (85,1)	132	97 (73,5)
Woche 48	VOYAGE 1	150	121 (80,7)	166	117 (70,5)
Rücklaufquote PSSD-Sign-Score zu Woche 24/48					
Baseline	VOYAGE 1	150	122 (81,3)	167	147 (88,0)
	VOYAGE 2	269	230 (85,5)	132	109 (82,6)
Woche 24	VOYAGE 1	150	124 (82,7)	167	122 (73,1)
	VOYAGE 2	269	229 (85,1)	132	97 (73,5)
Woche 48	VOYAGE 1	150	121 (80,7)	166	117 (70,5)
Rücklaufquote PSSD-Symptom-Score im Itch Component zu Woche 24/48					

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab	
		N	n (Rücklaufquote)	N	n (Rücklaufquote)
Baseline	VOYAGE 1	150	122 (81,3)	167	147 (88,0)
	VOYAGE 2	269	230 (85,5)	132	109 (82,6)
Woche 24	VOYAGE 1	150	124 (82,7)	167	122 (73,1)
	VOYAGE 2	269	229 (85,1)	132	97 (73,5)
Woche 48	VOYAGE 1	150	121 (80,7)	166	117 (70,5)
Rücklaufquote PSSD-Symptom-Score im Pain Component zu Woche 24/48					
Baseline	VOYAGE 1	150	122 (81,3)	167	147 (88,0)
	VOYAGE 2	269	230 (85,5)	132	109 (82,6)
Woche 24	VOYAGE 1	150	124 (82,7)	167	122 (73,1)
	VOYAGE 2	269	229 (85,1)	132	97 (73,5)
Woche 48	VOYAGE 1	150	121 (80,7)	166	117 (70,5)
Rücklaufquote PSSD-Sign-Score im Scaling Component zu Woche 24/48					
Baseline	VOYAGE 1	150	122 (81,3)	167	147 (88,0)
	VOYAGE 2	269	230 (85,5)	132	109 (82,6)
Woche 24	VOYAGE 1	150	124 (82,7)	167	122 (73,1)
	VOYAGE 2	269	229 (85,1)	132	97 (73,5)
Woche 48	VOYAGE 1	150	121 (80,7)	166	117 (70,5)
n: Anzahl der Patienten mit beantwortetem Fragebogen; N: erwartete Anzahl an Patienten mit beantwortetem Fragebogen; PRO: patient-reported outcomes; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48 Quelle: (Janssen 2017d)					

Die Rücklaufquoten der PRO-Fragebögen bezüglich des PSSD-Symptom/Sign-Scores und dessen Komponenten lagen zum Zeitpunkt der Auswertung in Woche 24 in beiden Studien konsistent über 70% (Tabelle 4-50).

Analysen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Haupt- und Sensitivitätsanalyse des Endpunkts PSSD für die VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien in der Teilpopulation B gemäß den in Abschnitt 4.2.5.2 erläuterten statistischen Verfahren dargestellt.

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.

Hauptanalyse: Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-51: Hauptanalyse: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
PSSD-Symptom-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 24/48									
Woche 24	VOYAGE 1	150	44 (29,3)	167	26 (15,6)	1,86 [1,20; 2,89]	2,25 [1,30; 3,89]	0,1376 [0,0464; 0,2289]	0,0041
	VOYAGE 2	269	74 (27,5)	132	17 (12,9)	1,99 [1,25; 3,17]	2,55 [1,43; 4,53]	0,1453 [0,0668; 0,2238]	0,0022
Woche 48	VOYAGE 1	150	44 (29,3)	167	25 (15,0)	1,99 [1,28; 3,11]	2,36 [1,36; 4,09]	0,1436 [0,0529; 0,2344]	0,0021
PSSD-Sign-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von 0 zu Woche 24/48									
Woche 24	VOYAGE 1	150	35 (23,3)	167	16 (9,6)	2,30 [1,34; 3,95]	2,87 [1,52; 5,44]	0,1375 [0,0564; 0,2186]	0,0015
	VOYAGE 2	269	63 (23,4)	132	13 (9,8)	2,17 [1,29; 3,65]	2,78 [1,47; 5,26]	0,1350 [0,0630; 0,2070]	0,0023
Woche 48	VOYAGE 1	150	38 (25,3)	167	19 (11,4)	2,31 [1,37; 3,89]	2,64 [1,45; 4,83]	0,1396 [0,0549; 0,2242]	0,0008
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; OR: Odds Ratio; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>									

Bezüglich der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 und einem gesamten PSSD-Sign-Score von 0 zeigte Guselkumab eine konsistente Überlegenheit zu Woche 24 bzw. 48.

Unter Guselkumab erreichten zu Woche 24 statistisch signifikant mehr Patienten einen PSSD-Symptom-Score von 0 sowie einen PSSD-Sign-Score von 0 als unter Adalimumab. Auch zu Woche 48 konnte diese statistisch signifikante Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Adalimumab in der VOYAGE 1 Studie gezeigt werden (Tabelle 4-51).

Sensitivitätsanalyse: Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 mit der Imputationsmethode LOCF (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-52: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode LOCF aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
PSSD-Symptom-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 24/48									
Woche 24	VOYAGE 1	150	47 (31,3)	167	31 (18,6)	1,70 [1,14; 2,52]	2,00 [1,19; 3,37]	0,1277 [0,0329; 0,2225]	0,0076
	VOYAGE 2	269	83 (30,9)	132	21 (15,9)	1,85 [1,22; 2,81]	2,34 [1,37; 3,99]	0,1482 [0,0646; 0,2319]	0,0023
Woche 48	VOYAGE 1	150	53 (35,3)	167	34 (20,4)	1,77 [1,22; 2,56]	2,14 [1,29; 3,54]	0,1497 [0,0519; 0,2476]	0,0026
PSSD-Sign-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von 0 zu Woche 24/48									
Woche 24	VOYAGE 1	150	36 (24,0)	167	19 (11,4)	2,02 [1,23; 3,34]	2,46 [1,34; 4,51]	0,1262 [0,0426; 0,2098]	0,0042
	VOYAGE 2	269	72 (26,8)	132	16 (12,1)	2,06 [1,29; 3,28]	2,63 [1,46; 4,73]	0,1455 [0,0684; 0,2226]	0,0014

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Woche 48	VOYAGE 1	150	44 (29,3)	167	25 (15,0)	2,00 [1,28; 3,11]	2,36 [1,36; 4,09]	0,1436 [0,0529; 0,2344]	0,0014

a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochrane-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; OR: Odds Ratio; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48
Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 mit der Imputationsmethode LOCF sind konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (Tabelle 4-52). Die Robustheit der Hauptanalyse mit der Imputationsmethode Non-Responder konnte somit gezeigt werden.

Hauptanalyse: Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom/Sign-Score im Itch/Pain/Scaling Component von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-53: Hauptanalyse: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom/Sign-Score im Itch/Pain/Scaling Component von 0 zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
PSSD Itch Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Itch Component von 0 zu Woche 24/48									
Woche 24	VOYAGE 1	150	50 (33,3)	167	31 (18,6)	1,76 [1,18; 2,62]	2,19 [1,31; 3,68]	0,1477 [0,0520; 0,2435]	0,0042

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
	VOYAGE 2	269	87 (32,3)	132	21 (15,9)	1,94 [1,28; 2,95]	2,53 [1,49; 4,30]	0,1643 [0,0806; 0,2481]	0,0011
Woche 48	VOYAGE 1	150	51 (34,0)	167	36 (21,6)	1,57 [1,08; 2,26]	1,87 [1,14; 3,09]	0,1244 [0,0263; 0,2226]	0,0166
PSSD Pain Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Pain Component von 0 zu Woche 24/48									
Woche 24	VOYAGE 1	150	68 (45,3)	167	52 (31,1)	1,46 [1,10; 1,95]	1,83 [1,16; 2,90]	0,420 [0,0358; 0,2482]	0,0093
	VOYAGE 2	269	133 (49,4)	132	39 (29,5)	1,60 [1,21; 2,12]	2,33 [1,50; 3,63]	0,1990 [0,1008; 0,2971]	0,0005
Woche 48	VOYAGE 1	150	70 (46,7)	167	50 (29,9)	1,63 [1,21; 2,19]	2,05 [1,29; 3,25]	0,1673 [0,0614; 0,2731]	0,0008
PSSD Scaling Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score im Scaling Component von 0 zu Woche 24/48									
Woche 24	VOYAGE 1	150	55 (36,7)	167	36 (21,6)	1,72 [1,20; 2,47]	2,11 [1,28; 3,46]	0,1511 [0,0519; 0,2503]	0,0027
	VOYAGE 2	269	105 (39,0)	132	22 (16,7)	2,34 [1,55; 3,54]	3,20 [1,91; 5,38]	0,2237 [0,1374; 0,3099]	<0,0001
Woche 48	VOYAGE 1	150	60 (40,0)	167	37 (22,2)	1,89 [1,32; 2,69]	2,34 [1,44; 2,82]	0,1784 [0,0779; 0,2790]	0,0003
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Auch hinsichtlich der Symptome „Itch“ und „Pain“ sowie des Anzeichens „Scaling“ zeigten die Responder-Analysen in der jeweiligen Komponente eine konsistente Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Adalimumab zu Woche 24 bzw. 48 in den herangezogenen VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien.

Bezüglich der Symptome „Itch“ und „Pain“ erreichte unter Guselkumab ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten einen PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 24. Auch zu Woche 48 konnte diese Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Adalimumab bezüglich der Symptome „Itch“ und „Pain“ in der VOYAGE 1 Studie gezeigt werden.

Die Überlegenheit von Guselkumab konnte auch bezüglich des Anzeichens „Scaling“ zu Woche 24 aufgezeigt werden. Hier wies ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten unter Guselkumab einen PSSD-Sign-Score von 0 auf. Diese Überlegenheit konnte auch zu Woche 48 in der VOYAGE 1 Studie gezeigt werden (Tabelle 4-53).

Sensitivitätsanalyse: Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom/Sign-Score im Itch/Pain/Scaling Component von 0 mit der Imputationsmethode LOCF (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-54: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom/Sign-Score im Itch/Pain/Scaling Component von 0 zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode LOCF aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
PSSD Itch Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Itch Component von 0 zu Woche 24/48									
Woche 24	VOYAGE 1	150	54 (36,0)	167	36 (21,6)	1,67 [1,17; 2,39]	2,05 [1,25; 3,37]	0,1444 [0,0455; 0,2434]	0,0043
	VOYAGE 2	269	96 (35,7)	132	28 (21,2)	1,58 [1,11; 2,24]	2,04 [1,26; 3,32]	0,1431 [0,0526; 0,2337]	0,0084
Woche 48	VOYAGE 1	150	60 (40,0)	167	46 (27,5)	1,45 [1,06; 1,98]	1,75 [1,10; 2,81]	0,1246 [0,0209; 0,2282]	0,0206

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			p-Wert ^a
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
PSSD Pain Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Pain Component von 0 zu Woche 24/48									
Woche 24	VOYAGE 1	150	79 (52,7)	167	66 (39,5)	1,36 [1,07; 1,72]	1,70 [1,09; 2,66]	0,1315 [0,0225; 0,2405]	0,0113
	VOYAGE 2	269	149 (55,4)	132	48 (36,4)	1,45 [1,14; 1,85]	2,15 [1,40; 3,30]	0,1875 [0,0858; 0,2892]	0,0013
Woche 48	VOYAGE 1	150	86 (57,3)	167	67 (40,1)	1,48 [1,18; 1,87]	2,01 [1,28; 3,14]	0,1721 [0,0636; 0,2807]	0,0007
PSSD Scaling Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score im Scaling Component von 0 zu Woche 24/48									
Woche 24	VOYAGE 1	150	63 (42,0)	167	41 (24,6)	1,75 [1,26; 2,42]	2,23 [1,38; 3,59]	0,1745 [0,0720; 0,2770]	0,0006
	VOYAGE 2	269	116 (43,1)	132	25 (18,9)	2,21 [1,52; 3,21]	3,22 [1,95; 5,29]	0,2404 [0,1508; 0,3300]	<0,0001
Woche 48	VOYAGE 1	150	70 (46,7)	167	47 (28,1)	1,72 [1,28; 2,32]	2,23 [1,40; 3,56]	0,1852 [0,0802; 0,2902]	0,0003
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; OR: Odds Ratio; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>									

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score im Itch/ Pain/Scaling Component von 0 mit der Imputationsmethode LOCF sind konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (Tabelle 4-54). Die Robustheit der Hauptanalyse mit der Imputationsmethode Non-Responder konnte somit gezeigt werden.

Hauptanalyse: Mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Symptom/Sign-Scores mit MMRM (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-55: Hauptanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung des gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score zu Woche 24/48 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
PSSD-Symptom-Score – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48									
Baseline	VOYAGE 1	106	61,49 (20,67)	n.a.	113	60,97 (23,90)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	202	59,26 (24,28)	n.a.	81	61,73 (23,43)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	124	10,61 (14,24)	-50,6 [-54,1; -47,1]	122	18,05 (21,84)	-41,7 [-44,9; -38,5]	-9,0 [-13,6; -4,3] <0,001	-0,50 [-0,8; -0,2]
	VOYAGE 2	229	11,12 (17,11)	-47,6 [-50,3; -44,8]	97	22,16 (24,63)	-36,6 [-40,6; -32,5]	-11,0 [-15,7; -6,3] <0,001	-0,56 [-0,8; -0,3]
Woche 48	VOYAGE 1	121	9,77 (13,19)	-52,7 [-56,2; -49,2]	117	17,23 (21,17)	-40,4 [-43,7; -37,2]	-12,2 [-17,0; -7,5] <0,001	-0,70 [-1,0; -0,4]
PSSD-Sign-Score – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48									
Baseline	VOYAGE 1	106	61,86 (18,94)	n.a.	113	64,78 (20,42)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	202	59,61 (21,56)	n.a.	81	61,37 (19,42)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	124	9,69 (13,07)	-53,5 [-56,9; -50,2]	122	18,30 (20,21)	-44,7 [-47,8; -41,6]	-8,8 [-13,3; -4,4] <0,001	-0,52 [-0,8; -0,2]
	VOYAGE 2	229	10,59 (15,72)	-48,4 [-51,0; -45,8]	97	22,38 (23,33)	-36,5 [-40,3; -32,7]	-11,9 [-16,4; -7,5] <0,001	-0,64 [-0,9; -0,4]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Woche 48	VOYAGE 1	121	9,80 (12,88)	-54,3 [-57,7; -51,0]	117	17,5 (20,00)	-44,0 [-47,1; -40,9]	-10,3 [-14,9; -5,8] <0,001	-0,62 [-0,9; -0,3]

a. Der LS-Mean wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt die Behandlungsgruppe als festen Faktor, die Erhebungszeitpunkte als zufälligen Faktor, die Baseline-Werte als Kovariable und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.

b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet.

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; n.a.: nicht anwendbar; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48

Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

Die Ergebnisse der mittleren Veränderung des gesamten PSSD-Symptom/Sign-Scores zur Baseline sind konsistent zu den Ergebnissen der Responder-Analysen. Hinsichtlich der mittleren Veränderung des gesamten PSSD-Symptom/Sign-Scores zur Baseline zeigt sich die statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Adalimumab (Tabelle 4-55).

Sensitivitätsanalyse: Mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Symptom/Sign-Scores mit der Imputationsmethode LOCF (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-56: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung des gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode LOCF aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
PSSD-Symptom-Score – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48									
Baseline	VOYAGE 1	122	63,79 (20,99)	n.a.	147	60,69 (24,59)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	230	59,61 (24,18)	n.a.	109	62,95 (22,97)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	122	12,34 (16,88)	-48,7 [-52,4; -45,1]	147	21,81 (24,79)	-38,2 [-41,4; -35,0]	-10,5 [-15,1; -6,0] <0,0001	-0,53 [-0,8; -0,3]
	VOYAGE 2	230	12,39 (17,94)	-45,7 [-48,5; -43,0]	109	25,07 (26,44)	-33,7 [-37,5; -30,0]	-12,0 [-16,4; -7,6] <0,0001	-0,58 [-0,8; -0,4]
Woche 48	VOYAGE 1	122	10,27 (14,81)	-49,6 [-54,3; -44,9]	147	22,00 (25,35)	-36,3 [-40,4; -32,2]	-13,3 [-19,2; -7,5] <0,0001	-0,52 [-0,8; -0,3]
PSSD-Sign-Score – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48									
Baseline	VOYAGE 1	122	63,56 (19,36)	n.a.	147	64,40 (20,97)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	230	59,96 (21,78)	n.a.	109	63,07 (19,59)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	122	11,43 (15,54)	-51,0 [-54,5; -47,5]	147	22,31 (23,43)	-40,7 [-43,7; -37,6]	-10,3 [-14,7; -6,0] <0,0001	-0,53 [-0,8; -0,3]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
	VOYAGE 2	230	12,00 (17,08)	-46,6 [-49,2; -44,0]	109	25,59 (25,28)	-33,4 [-37,0; -29,7]	-13,3 [-17,5; -9,0] <0,0001	-0,67 [-0,9; -0,4]
Woche 48	VOYAGE 1	122	10,27 (13,90)	-51,0 [-55,6; -46,4]	147	22,55 (24,28)	-38,6 [-42,7; -34,6]	-12,4 [-18,1; -6,6] <0,0001	-0,49 [-0,7; -0,2]

a. Der LS-Mean wurde anhand des Modells der Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Das ANCOVA Modell schloss dabei die Behandlungsgruppe und den Baseline-Wert als festen Effekt ein und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert.

b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; n.a.: nicht anwendbar; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48

Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der mittleren Veränderung des gesamten PSSD-Symptom/Sign-Scores mit der Imputationsmethode LOCF sind konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (Tabelle 4-56). Die Robustheit der Hauptanalyse mit MMRM konnte somit gezeigt werden.

Hauptanalyse: Mittlere Veränderung des PSSD-Symptom/Sign-Scores im Itch/Pain/Scaling Component mit MMRM (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-57: Hauptanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung des PSSD-Symptom/Sign-Scores im Itch/Pain/Scaling Component zu Woche 24/48 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
PSSD Itch Component – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48									
Baseline	VOYAGE 1	106	6,97 (2,14)	n.a.	113	6,91 (2,39)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	202	6,83 (2,24)	n.a.	81	7,02 (2,18)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	124	1,50 (1,80)	-5,5 [-5,9; -5,1]	122	2,38 (2,56)	-4,5 [-4,8; -4,1]	-1,0 [-1,6; -0,5] <0,001	-0,48 [-0,8; -0,2]
	VOYAGE 2	229	1,46(1,92)	-5,3 [-5,6; -5,0]	97	2,69 (2,70)	-4,0 [-4,4; -3,5]	-1,3 [-1,9; -0,8] <0,001	-0,61 [-0,9; -0,3]
Woche 48	VOYAGE 1	121	1,40 (1,65)	-5,7 [-6,1; -5,3]	117	2,16 (2,49)	-4,4 [-4,8; -4,0]	-1,3 [-1,8; -0,7] <0,001	-0,62 [-0,9; -0,3]
PSSD Pain Component – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48									
Baseline	VOYAGE 1	106	6,25 (2,60)	n.a.	113	6,18 (2,82)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	202	5,99 (2,79)	n.a.	81	6,26 (2,75)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	124	1,02 (1,51)	-5,3 [-5,6; -4,9]	122	1,80 (2,35)	-4,3 [-4,7; -4,0]	-0,9 [-1,4; -0,4] <0,001	-0,49 [-0,8; -0,2]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
	VOYAGE 2	229	1,15 (1,99)	-4,8 [-5,1; -4,5]	97	2,24 (2,78)	-3,8 [-4,3; -3,4]	-1,0 [-1,5; -0,4] <0,001	-0,44 [-0,7; -0,2]
Woche 48	VOYAGE 1	121	0,93 (1,41)	-5,5 [-5,8; -5,1]	117	1,68 (2,23)	-4,2 [-4,6; -3,9]	-1,2 [-1,7; -0,7] <0,001	-0,65 [-0,9; -0,4]
PSSD Scaling Component – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48									
Baseline	VOYAGE 1	106	6,76 (2,08)	n.a.	113	7,05 (2,15)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	202	6,66 (2,34)	n.a.	81	6,75(1,95)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	124	1,20 (1,55)	-5,6 [-6,0; -5,3]	122	2,11 (2,23)	-4,7 [-5,1; -4,4]	-0,9 [-1,4; -0,4] <0,001	-0,48 [-0,7; -0,2]
	VOYAGE 2	229	1,20 (1,76)	-5,4 [-5,7; -5,1]	97	2,47 (2,48)	-4,0 [-4,5; -3,6]	-1,3 [-1,8; -0,8] <0,001	-0,64 [-0,9; -0,4]
Woche 48	VOYAGE 1	121	1,17 (1,57)	-5,8 [-6,2; -5,4]	117	2,08 (2,34)	-4,7 [-5,0; -4,3]	-1,1 [-1,6; -0,6] <0,001	-0,57 [-0,8; -0,3]

a. Der LS-Mean wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt die Behandlungsgruppe als festen Faktor, die Erhebungszeitpunkte als zufälligen Faktor, die Baseline-Werte als Kovariable und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.

b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet.

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, LS: Least square; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; n.a.: nicht anwendbar; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48

Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

Die Ergebnisse der mittleren Veränderung des PSSD-Symptom/Sign-Scores in den Komponenten „Itch“, „Pain“ und „Scaling“ zur Baseline sind konsistent zu den Ergebnissen der Responder-Analysen. Hinsichtlich der mittleren Veränderung des PSSD-Symptom/Sign-Scores in den Komponenten „Itch“, „Pain“ und „Scaling“ zur Baseline zeigt sich die statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Adalimumab (Tabelle 4-57).

Sensitivitätsanalyse: Mittlere Veränderung des PSSD-Symptom/Sign-Scores im Itch/Pain/Scaling Component mit der Imputationsmethode LOCF (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-58: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung des PSSD-Symptom/Sign-Scores im Itch/Pain/Scaling Component zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode LOCF aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean ^a zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean ^a zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
PSSD Itch Component – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48									
Baseline	VOYAGE 1	122	7,16 (2,12)	n.a.	147	6,88 (2,42)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	230	6,83 (2,22)	n.a.	109	7,01 (2,20)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	122	1,72 (2,02)	-5,2 [-5,6; -4,8]	147	2,76 (2,74)	-4,1 [-4,4; -3,7]	-1,2 [-1,7; -0,6] <0,0001	-0,49 [-0,7; -0,2]
	VOYAGE 2	230	1,61 (2,06)	-5,1 [-5,4; -4,7]	109	2,88 (2,77)	-3,7 [-4,1; -3,3]	-1,4 [-1,9; -0,9] <0,0001	-0,58 [-0,8; -0,3]
Woche 48	VOYAGE 1	122	1,49 (1,81)	-5,3 [-5,8; -4,8]	147	2,66 (2,81)	-4,0 [-4,4; -3,5]	-1,3 [-2,0; -0,7] <0,0001	-0,46 [-0,7; -0,2]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean ^a zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean ^a zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
PSSD Pain Component – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48									
Baseline	VOYAGE 1	122	6,48 (2,58)	n.a.	147	6,10 (2,93)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	230	5,99 (2,82)	n.a.	109	6,47 (2,62)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	122	1,17 (1,79)	-5,0 [-5,4; -4,7]	147	2,16 (2,68)	-4,0 [-4,3; -3,6]	-1,1 [-1,6; -0,6] <0,0001	-0,51 [-0,8; -0,3]
	VOYAGE 2	230	1,24 (2,05)	-4,6 [-4,9; -4,3]	109	2,50 (2,90)	-3,6 [-4,0; -3,2]	-1,0 [-1,5; -0,6] <0,0001	-0,46 [-0,7; -0,2]
Woche 48	VOYAGE 1	122	0,96 (1,57)	-5,1 [-5,6; -4,7]	147	2,18 (2,76)	-3,8 [-4,2; -3,4]	-1,3 [-1,9; -0,7] <0,0001	-0,50 [-0,7; -0,3]
PSSD Scaling Component – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48									
Baseline	VOYAGE 1	122	6,87 (2,15)	n.a.	147	6,95 (2,17)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	230	6,68 (2,36)	n.a.	109	6,88 (1,97)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	122	1,36 (1,76)	-5,3 [-5,7; -5,0]	147	2,52 (2,52)	-4,3 [-4,6; -3,9]	-1,1 [-1,5; -0,6] <0,0001	-0,50 [-0,7; -0,3]
	VOYAGE 2	230	1,35 (1,91)	-5,2 [-5,5; -4,9]	109	2,80 (2,64)	-3,7 [-4,1; -3,3]	-1,5 [-1,9; -1,0] <0,0001	-0,66 [-0,9; -0,4]
Woche 48	VOYAGE 1	122	1,22 (1,66)	-5,4 [-5,9; -4,9]	147	2,54 (2,65)	-4,1 [-4,6; -3,7]	-1,2 [-1,9; -0,6] <0,0001	-0,45 [-0,7; -0,2]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean ^a zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean ^a zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
<p>a. Der LS-Mean wurde anhand des Modells der Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Das ANCOVA Modell schloss dabei die Behandlungsgruppe und den Baseline-Wert als festen Effekt ein und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert.</p> <p>b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, LS: Least square; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; n.a.: nicht anwendbar; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>									

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der mittleren Veränderung des PSSD-Symptom/Sign-Scores im Itch/Pain/Scaling Component mit der Imputationsmethode LOCF sind konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (Tabelle 4-58). Die Robustheit der Hauptanalyse mit MMRM konnte somit gezeigt werden.

Deskriptive Analysen

Aufgrund des Crossovers von Adalimumab zu Guselkumab zu Woche 28 sind die Ergebnisse der VOYAGE 2 Studie für den PSSD-Symptom- bzw. PSSD-Sign-Score zu Woche 48 nicht interpretierbar und werden daher zur Vervollständigung der Analysen in Tabelle 4-59 und Tabelle 4-60 deskriptiv und ergänzend dargestellt. Diese Ergebnisse werden nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-59: Deskriptive Analyse: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score und einem PSSD-Symptom/Sign-Score im Itch/Pain/Scaling Component von 0 zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab	
		N	n (%)
PSSD-Symptom-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0			
Woche 48	VOYAGE 2	269	57 (21,2)
PSSD-Sign-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von 0			
Woche 48	VOYAGE 2	269	49 (18,2)
PSSD Itch Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Itch Component von 0			
Woche 48	VOYAGE 2	269	81 (30,1)
PSSD Pain Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Pain Component von 0			
Woche 48	VOYAGE 2	269	129 (48,0)
PSSD Scaling Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score im Scaling Component von 0			
Woche 48	VOYAGE 2	269	88 (32,7)
ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary Quelle: (Janssen 2017e)			

Tabelle 4-60: Deskriptive Analyse: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Symptom/Sign-Scores zu Woche 48 sowie die mittlere Veränderung des PSSD-Symptom/Sign Scores im Itch/Pain/Scaling Component zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		
		N	MW (SD)	LS-Mean [95%-KI]
PSSD-Symptom-Score – Mittlere Veränderung zur Baseline				
Baseline	VOYAGE 2	189	58,16 (24,24)	n.a.
Woche 48	VOYAGE 2	217	16,45 (22,45)	-42,5 [-45,3; -39,7]
PSSD-Sign-Score – Mittlere Veränderung zur Baseline				
Baseline	VOYAGE 2	189	58,40 (21,41)	n.a.
Woche 48	VOYAGE 2	217	16,35 (21,27)	-42,7 [-45,4; -40,1]
PSSD Itch Component – Mittlere Veränderung zur Baseline				
Baseline	VOYAGE 2	189	6,76 (2,25)	n.a.
Woche 48	VOYAGE 2	217	2,07 (2,47)	-4,7 [-5,0; -4,4]
PSSD Pain Component – Mittlere Veränderung zur Baseline				
Baseline	VOYAGE 2	189	5,85 (2,82)	n.a.
Woche 48	VOYAGE 2	217	1,64 (2,44)	-4,4 [-4,7; -4,1]
PSSD Scaling Component – Mittlere Veränderung zur Baseline				
Baseline	VOYAGE 2	189	6,61 (2,34)	n.a.
Woche 48	VOYAGE 2	217	2,00 (2,38)	-4,6 [-4,9; -4,3]
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least square-Mean; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; n.a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary Quelle: (Janssen 2017e)				

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

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

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab in der Teilpopulation A ist eine Meta-Analyse nicht anwendbar, da nur eine Studie herangezogen wurde.

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.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Meta-Analysen des Endpunkts PSSD für die VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien gemäß dem in Abschnitt 4.2.5.2 erläuterten statistischen Verfahren dargestellt.

Hauptanalyse: Meta-Analyse mit festen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-61: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab		
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	p-Wert
PSSD-Symptom-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 24								
Woche 24	VOYAGE 1	150	44 (29,3)	167	26 (15,6)	1,86 [1,20; 2,89]	2,25 [1,30; 3,89]	0,0041 ^{a b}
	VOYAGE 2	269	74 (27,5)	132	17 (12,9)	1,99 [1,25; 3,17]	2,57 [1,44; 4,56]	0,0022 ^{a b}
<i>Meta-Analyse</i>		419	118 (28,2)	299	43 (14,4)	1,92 [1,40; 2,64]	2,40 [1,61; 3,56]	<0,01 ^a
<i>Heterogenität^{c d}</i>						I ² =0%; p=0,84	I ² =0%; p=0,75	
PSSD-Sign-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von 0 zu Woche 24								
Woche 24	VOYAGE 1	150	35 (23,3)	167	16 (9,6)	2,30 [1,34; 3,95]	2,87 [1,52; 5,44]	0,0015 ^{a b}
	VOYAGE 2	269	63 (23,4)	132	13 (9,8)	2,17 [1,29; 3,65]	2,80 [1,48; 5,30]	0,0023 ^{a b}
<i>Meta-Analyse</i>		419	98 (23,4)	299	29 (9,7)	2,23 [1,53; 3,25]	2,84 [1,81; 4,45]	<0,01 ^a

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab		
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	p-Wert
<i>Heterogenität^c</i>						I ² =0%; p=0,88	I ² =0%; p=0,96	
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR.</p> <p>b. Der p-Wert wird anhand des Cochrane-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).</p> <p>c. Der p-Wert wird anhand des Cochrane Q Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei p<0,05; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst.</p> <p>d. I² von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substantiell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert.</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; OR: Odds Ratio; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (Janssen 2017c)</p>								

Die konsistente Überlegenheit von Guselkumab in den Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score von 0, die in den einzelnen Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 beobachtet werden konnte, wird durch den homogenen gewichteten Gesamteffekt beider Studien untermauert (Tabelle 4-61).

Sensitivitätsanalyse: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-62: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab		
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	p-Wert
PSSD-Symptom-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 24								
Woche 24	VOYAGE 1	150	44 (29,3)	167	26 (15,6)	1,86 [1,20; 2,89]	2,25 [1,30; 3,89]	0,0041 ^{a b}
	VOYAGE 2	269	74 (27,5)	132	17 (12,9)	1,99 [1,25; 3,17]	2,57 [1,44; 4,56]	0,0022 ^{a b}
<i>Meta-Analyse</i>		419	118 (28,2)	299	43 (14,4)	1,92 [1,40; 2,64]	2,40 [1,61; 3,56]	<0,01 ^a
<i>Heterogenität^c</i>						I ² =0%; τ ² =0; p=0,84	I ² =0%; τ ² =0; p=0,75	

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab		
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	p-Wert
PSSD-Sign-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von 0 zu Woche 24								
Woche 24	VOYAGE 1	150	35 (23,3)	167	16 (9,6)	2,30 [1,34; 3,95]	2,87 [1,52; 5,44]	0,0015 ^{a,b}
	VOYAGE 2	269	63 (23,4)	132	13 (9,8)	2,17 [1,29; 3,65]	2,80 [1,48; 5,30]	0,0023 ^{a,b}
<i>Meta-Analyse</i>		419	98 (23,4)	299	29 (9,7)	2,23 [1,53; 3,25]	2,84 [1,81; 4,45]	<0,01 ^a
<i>Heterogenität^{c,d}</i>						I ² =0%; τ^2 =0; p=0,88	I ² =0%; τ^2 =0; p=0,96	
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR.</p> <p>b. Der p-Wert wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).</p> <p>c. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei $p < 0,05$; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst.</p> <p>d. I² von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substantiell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert.</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; OR: Odds Ratio; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (Janssen 2017c)</p>								

Die konsistente Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Adalimumab bezüglich des Anteils der Patienten mit einem PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 konnte ebenfalls in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten beobachtet werden (Tabelle 4-62). Dies lässt auf die Robustheit der Meta-Analyse mit festen Effekten schließen.

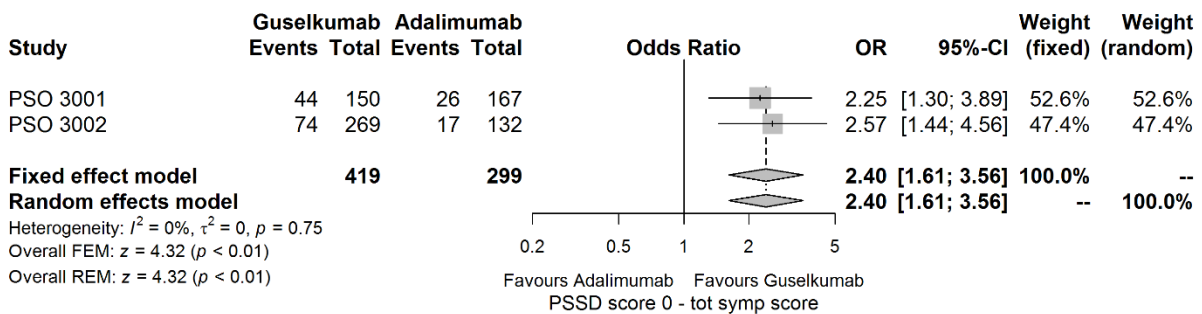
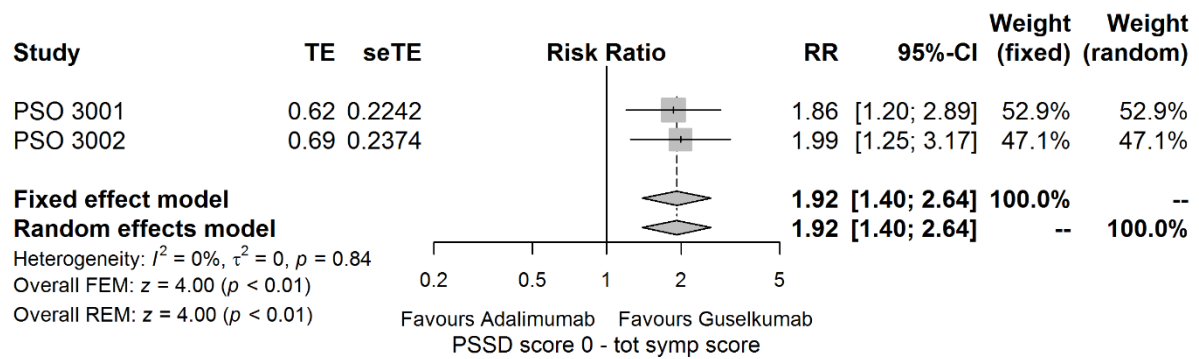


Abbildung 4-23: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

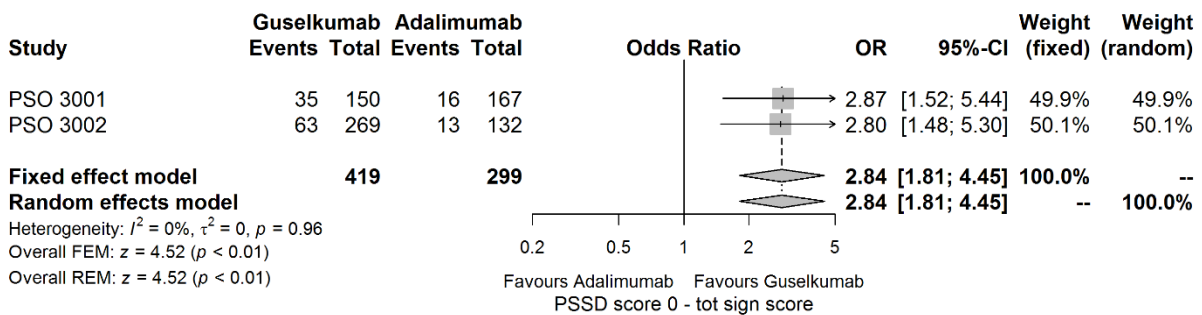
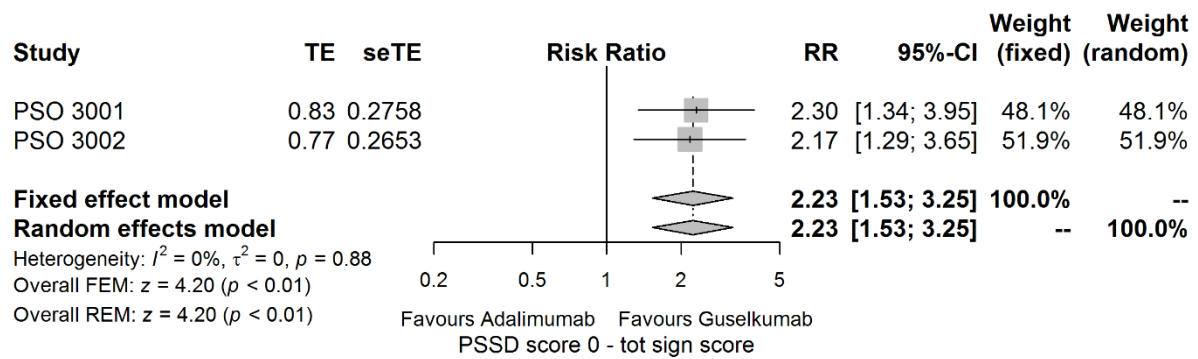


Abbildung 4-24: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

Hauptanalyse: Meta-Analyse mit festen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom/Sign-Score im Itch/Pain/Scaling Component von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-63: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom/Sign-Score im Itch/Pain/Scaling Component von 0 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab		
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	p-Wert
PSSD Itch Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Itch Component von 0 zu Woche 24								
Woche 24	VOYAGE 1	150	50 (33,3)	167	31 (18,6)	1,76 [1,18; 2,62]	2,19 [1,31; 3,68]	0,0042 ^{a b}
	VOYAGE 2	269	87 (32,3)	132	21 (15,9)	1,94 [1,28; 2,95]	2,53 [1,49; 4,30]	0,0011 ^{a b}
<i>Meta-Analyse</i>		419	137 (32,7)	299	52 (17,4)	1,84 [1,38; 2,46]	2,35 [1,62; 3,40]	<0,01 ^a
<i>Heterogenität^{c d}</i>						I ² =0%; p=0,74	I ² =0%; p=0,71	
PSSD Pain Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Pain Component von 0 zu Woche 24								
Woche 24	VOYAGE 1	150	68 (45,3)	167	52 (31,1)	1,46 [1,10; 1,95]	1,83 [1,16; 2,90]	0,0093 ^{a b}
	VOYAGE 2	269	133 (49,4)	132	39 (29,5)	1,60 [1,21; 2,12]	2,33 [1,50; 3,63]	0,0005 ^{a b}
<i>Meta-Analyse</i>		419	201 (48,0)	299	91 (30,4)	1,53 [1,25; 1,87]	2,08 [1,51; 2,86]	<0,01 ^a
<i>Heterogenität^{c d}</i>						I ² =0%; p=0,65	I ² =0%; p=0,46	
PSSD Scaling Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score im Scaling Component von 0 zu Woche 24								
Woche 24	VOYAGE 1	150	55 (36,7)	167	36 (21,6)	1,72 [1,20; 2,47]	2,11 [1,28; 3,46]	0,0027 ^{a b}
	VOYAGE 2	269	105 (39,0)	132	22 (16,7)	2,34 [1,55; 3,54]	3,20 [1,91; 5,38]	<0,0001 ^{a b}
<i>Meta-Analyse</i>		419	60 (14,3)	299	58 (19,4)	1,97 [1,50; 2,58]	2,57 [1,80; 3,68]	<0,01 ^a
<i>Heterogenität^{c d}</i>						I ² =17%; p=0,27	I ² =23%; p=0,25	
a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR.								
b. Der p-Wert wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).								

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab		
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	p-Wert
c. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei $p < 0,05$; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst.								
d. I^2 von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substanziell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert.								
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; OR: Odds Ratio; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; RR: Relatives Risiko								
Quelle: (Janssen 2017c)								

Auch für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Itch und Pain Component von 0 und einem PSSD-Sign-Score im Scaling Component von 0 konnte die konsistente Überlegenheit von Guselkumab in den Responder-Analysen, die in den einzelnen VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien beobachtet werden konnte, durch den homogenen gewichteten Gesamteffekt beider Studien untermauert werden (Tabelle 4-63).

Sensitivitätsanalyse: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom/Sign-Score im Itch/Pain/Scaling Component von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-64: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom/Sign-Score im Itch/Pain/Scaling Component von 0 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab		
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	p-Wert
PSSD Itch Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Itch Component von 0 zu Woche 24								
Woche 24	VOYAGE 1	150	50 (33,3)	167	31 (18,6)	1,76 [1,18; 2,62]	2,19 [1,31; 3,68]	0,0043 ^{a,b}
	VOYAGE 2	269	87 (32,3)	132	21 (15,9)	1,94 [1,28; 2,95]	2,53 [1,48; 4,30]	0,0084 ^{a,b}
<i>Meta-Analyse</i>		419	137 (32,7)	299	52 (17,4)	1,84 [1,38; 2,46]	2,35 [1,62; 3,40]	<0,01 ^a
<i>Heterogenität^{c,d}</i>						$I^2=0\%$; $\tau^2=0$; $p=0,74$	$I^2=0\%$; $\tau^2=0$; $p=0,71$	
PSSD Pain Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Pain Component von 0 zu Woche 24								
Woche 24	VOYAGE 1	150	68 (45,3)	167	52 (31,1)	1,46 [1,10; 1,94]	1,83 [1,16; 2,90]	0,0113 ^{a,b}

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab		
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	p-Wert
	VOYAGE 2	269	133 (49,4)	132	39 (29,5)	1,60 [1,21; 2,12]	2,33 [1,50; 3,63]	0,0013 ^{a,b}
Meta-Analyse		419	201 (48,0)	299	91 (30,4)	1,53 [1,25; 1,87]	2,08 [1,51; 2,86]	<0,01 ^a
Heterogenität^{c,d}						I ² =0%; τ^2 =0; p=0,65	I ² =0%; τ^2 =0; p=0,46	
PSSD Scaling Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score im Scaling Component von 0 zu Woche 24								
Woche 24	VOYAGE 1	150	55 (36,7)	167	36 (21,6)	1,72 [1,20; 2,47]	2,11 [1,28; 3,46]	0,0006 ^{a,b}
	VOYAGE 2	269	105 (39,0)	132	22 (16,7)	2,34 [1,55; 3,54]	3,20 [1,90; 5,38]	<0,0001 ^{a,b}
Meta-Analyse		419	160 (38,2)	299	58 (19,4)	1,97 [1,46; 2,66]	2,58 [1,71; 3,88]	<0,01 ^a
Heterogenität^{c,d}						I ² =17%; τ^2 =0,0082; p=0,27	I ² =23%; τ^2 =0,0204; p=0,25	
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR.</p> <p>b. Der p-Wert wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).</p> <p>c. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei p<0,05; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst.</p> <p>d. I² von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substantiell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert.</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; OR: Odds Ratio; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (Janssen 2017c)</p>								

Die konsistente Überlegenheit von Guselkumab in den Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Itch und Pain Component von 0 und einem PSSD-Sign-Score im Scaling Component von 0 konnte ebenfalls in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten beobachtet werden (Tabelle 4-64). Dies lässt auf die Robustheit der Meta-Analyse mit festen Effekten schließen.

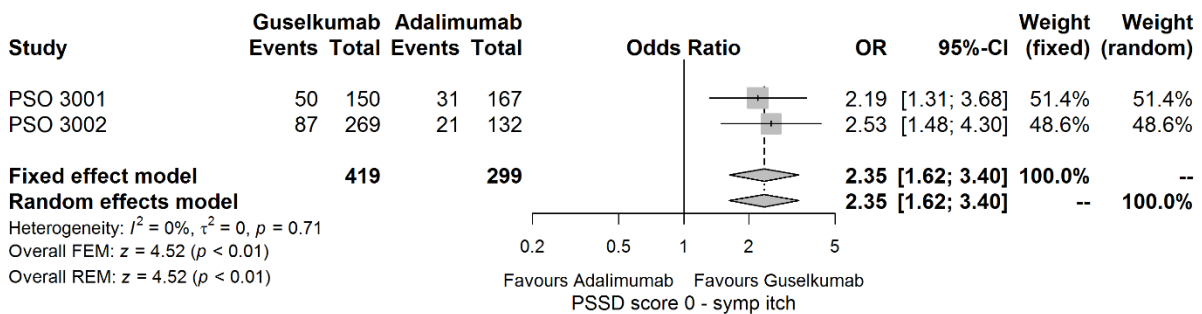
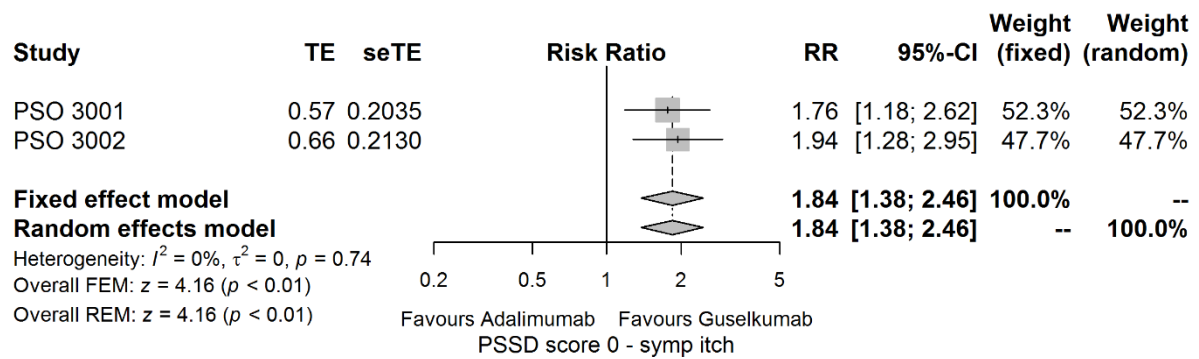


Abbildung 4-25: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Itch-Component von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

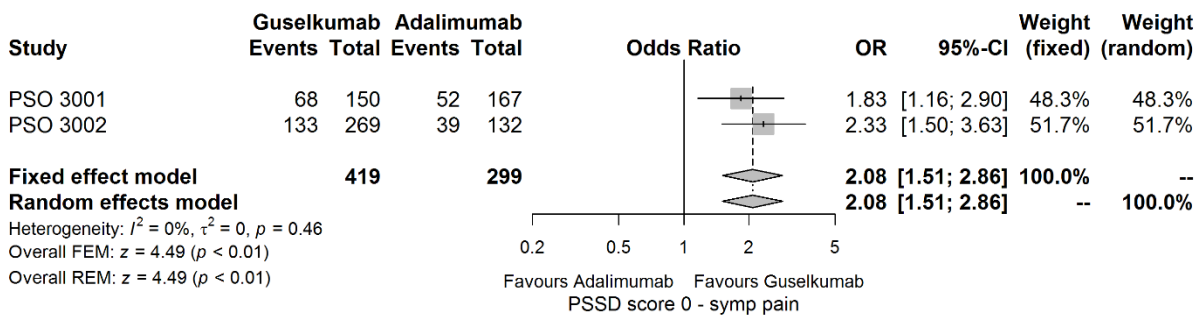
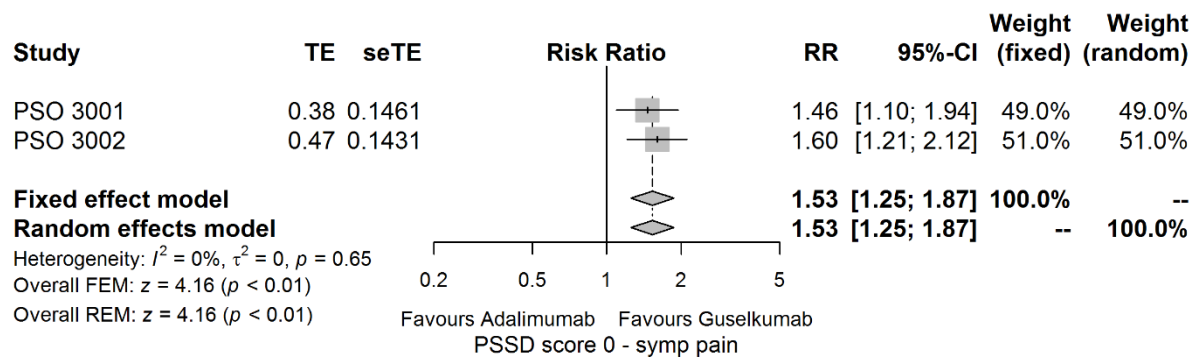


Abbildung 4-26: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Pain-Component von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

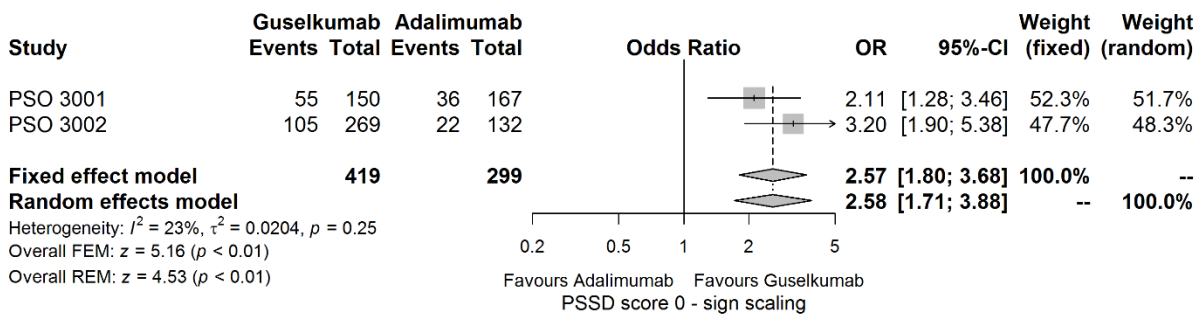
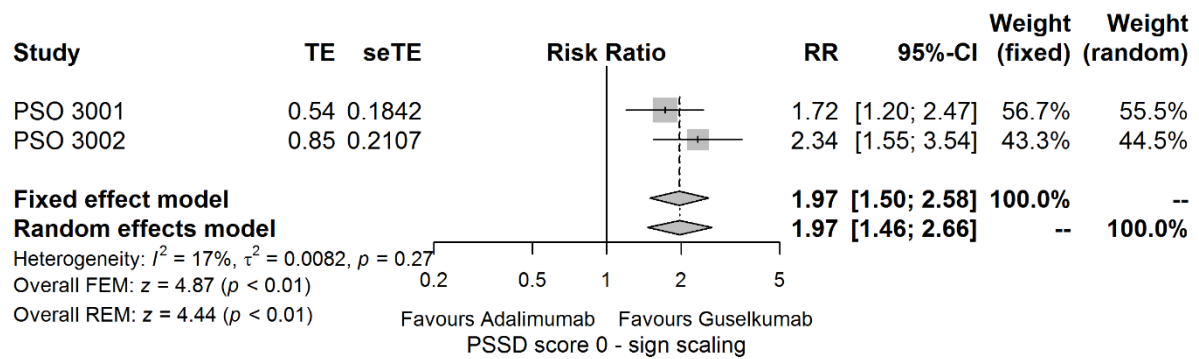


Abbildung 4-27: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score im Scaling-Component von 0 mit der Imputationsmethode Non-Responder zu Woche 24 aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

Hauptanalyse: Meta-Analyse mit festen Effekten der mittleren Veränderung des gesamten PSSD-Symptom/Sign-Scores mit MMRM (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-65: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für die mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Symptom/Sign-Scores zu Woche 24 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
PSSD-Symptom-Score – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24									
Baseline	VOYAGE 1	106	61,49 (20,67)	n.a.	113	60,97 (23,90)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	202	59,26 (24,28)	n.a.	81	61,73 (23,43)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	124	10,61 (14,24)	-50,6 [-54,1; -47,1]	122	18,05 (21,84)	-41,7 [-44,9; -38,5]	-9,0 [-13,6; -4,3] <0,001	-0,50 [-0,8; -0,2]
	VOYAGE 2	229	11,12 (17,11)	-47,6 [-50,3; -44,8]	97	22,16 (24,63)	-36,6 [-40,6; -32,5]	-11,0 [-15,7; -6,3] <0,001	-0,56 [-0,8; -0,3]
<i>Meta-Analyse</i>		-	-	-	-	-	-	-9,99 [-13,29; -6,68] <0,01	-0,54 [-0,73; -0,34]
<i>Heterogenität^c</i>								I ² =0%; p=0,55	I ² =0%; p=0,76
PSSD-Sign-Score – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24									
Baseline	VOYAGE 1	106	61,86 (18,94)	n.a.	113	64,78 (20,42)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	202	59,61 (21,56)	n.a.	81	61,37 (19,42)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	124	9,69 (13,07)	-53,5 [-56,9; -50,2]	122	18,30 (20,21)	-44,7 [-47,8; -41,6]	-8,8 [-13,3; -4,4] <0,001	-0,52 [-0,8; -0,2]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
	VOYAGE 2	229	10,59 (15,72)	-48,4 [-51,0; -45,8]	97	22,38 (23,33)	-36,5 [-40,3; -32,7]	-11,9 [-16,4; -7,5] <0,001	-0,64 [-0,9; -0,4]
Meta-Analyse		-	-	-	-	-	-	-10,35 [-13,50; -7,20] <0,01	-0,59 [-0,78; -0,40]
Heterogenität^{c d}								I ² =0%; p=0,33	I ² =0%; p=0,55

a. Der LS-Mean wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt die Behandlungsgruppe als festen Faktor, die Erhebungszeitpunkte als zufälligen Faktor, die Baseline-Werte als Kovariable und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.

b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet.

c. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei p<0,05; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst

d. I² von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substantiell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz

Quelle: (Janssen 2017c)

Die konsistente Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Adalimumab bezüglich der mittleren Veränderung im PSSD-Symptom/Sign-Score zur Baseline zu Woche 24 konnte ebenfalls bei der Meta-Analyse mit festen Effekten beobachtet werden (Tabelle 4-65).

Sensitivitätsanalyse: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Symptom/Sign-Scores mit MMRM (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-66: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Symptom/Sign-Scores zu Woche 24 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
PSSD-Symptom-Score – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24									
Baseline	VOYAGE 1	106	61,49 (20,67)	n.a.	113	60,97 (23,90)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	202	59,26 (24,28)	n.a.	81	61,73 (23,43)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	124	10,61 (14,24)	-50,6 [-54,1; -47,1]	122	18,05 (21,84)	-41,7 [-44,9; -38,5]	-9,0 [-13,6; -4,3] <0,001	-0,50 [-0,8; -0,2]
	VOYAGE 2	229	11,12 (17,11)	-47,6 [-50,3; -44,8]	97	22,16 (24,63)	-36,6 [-40,6; -32,5]	-11,0 [-15,7; -6,3] <0,001	-0,56 [-0,8; -0,3]
<i>Meta-Analyse</i>		-	-	-	-	-	-	-9,99 [-13,29; -6,68] <0,01	-0,54 [-0,73; -0,34]
<i>Heterogenität^c</i>								I ² =0%; τ ² =0; p=0,55	I ² =0%; τ ² =0; p=0,76
PSSD-Sign-Score – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24									
Baseline	VOYAGE 1	106	61,86 (18,94)	n.a.	113	64,78 (20,42)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	202	59,61 (21,56)	n.a.	81	61,37 (19,42)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	124	9,69 (13,07)	-53,5 [-56,9; -50,2]	122	18,30 (20,21)	-44,7 [-47,8; -41,6]	-8,8 [-13,3; -4,4] <0,001	-0,52 [-0,8; -0,2]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
	VOYAGE 2	229	10,59 (15,72)	-48,4 [-51,0; -45,8]	97	22,38 (23,33)	-36,5 [-40,3; -32,7]	-11,9 [-16,4; -7,5] <0,001	-0,64 [-0,9; -0,4]
<i>Meta-Analyse</i>		-	-	-	-	-	-	-10,35 [-13,50; -7,20] <0,01	-0,59 [-0,78; -0,40]
<i>Heterogenität^{c d}</i>								I ² =0%; τ ² =0; p=0,33	I ² =0%; τ ² =0; p=0,55

a. Der LS-Mean wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt die Behandlungsgruppe als festen Faktor, die Erhebungszeitpunkte als zufälligen Faktor, die Baseline Werte als Ko Faktor und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.

b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet

c. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei p<0,05; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst

d. I² von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substantiell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz

Quelle: (Janssen 2017c)

Die konsistente homogene und statistisch signifikante Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Adalimumab bezüglich der mittleren Veränderung im PSSD-Symptom/Sign-Score zur Baseline konnte auch bei der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten beobachtet werden. Insgesamt kann dadurch auf die Robustheit der Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten geschlossen werden (Tabelle 4-66).

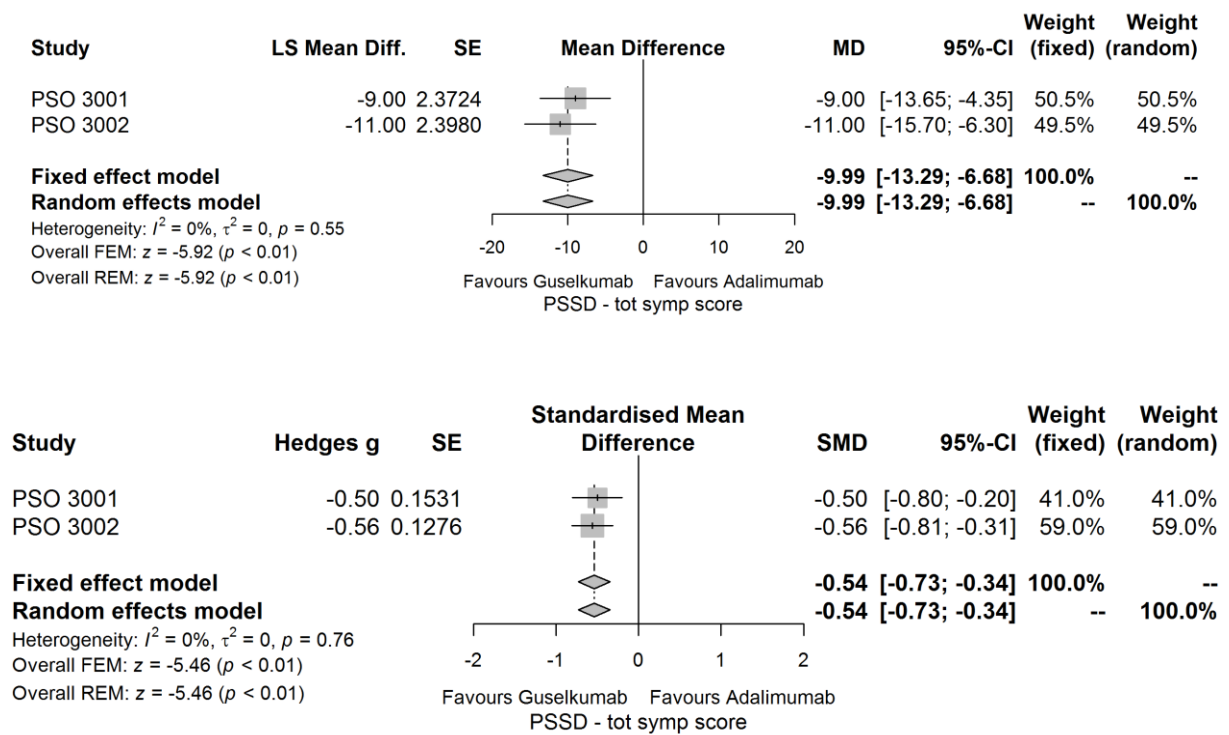


Abbildung 4-28: Meta-Analyse für die mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Symptom-Scores zu Woche 24 mit MMRM aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

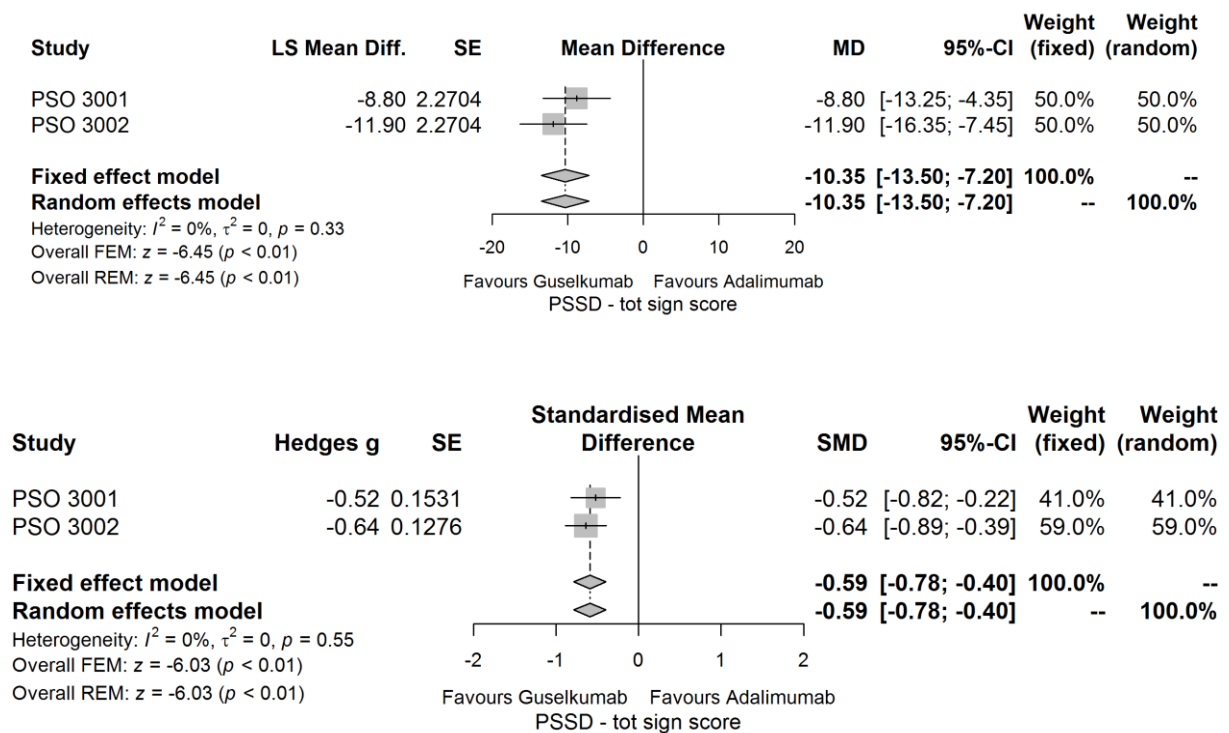


Abbildung 4-29: Meta-Analyse für die mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Sign-Scores zu Woche 24 mit MMRM aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

Hauptanalyse: Meta-Analyse mit festen Effekten für die mittlere Veränderung des PSSD-Symptom/Sign-Scores im Itch/Pain/Scaling Component mit MMRM (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-67: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für die mittlere Veränderung des PSSD-Symptom/Sign-Scores im Itch/Pain/Scaling Component zu Woche 24 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
PSSD Itch Component – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24									
Baseline	VOYAGE 1	106	6,97 (2,14)	n.a.	113	6,91 (2,39)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	202	6,83 (2,24)	n.a.	81	7,02 (2,18)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	124	1,50 (1,80)	-5,5 [-5,9; -5,1]	122	2,38 (2,56)	-4,5 [-4,8; -4,1]	-1,0 [-1,6; -0,5] <0,001	-0,48 [-0,8; -0,2]
	VOYAGE 2	229	1,46(1,92)	-5,3 [-5,6; -5,0]	97	2,69 (2,70)	-4,0 [-4,4; -3,5]	-1,3 [-1,9; -0,8] <0,001	-0,61 [-0,9; -0,3]
<i>Meta-Analyse</i>		415	-	-	293	-	-	-1,15 [-1,54; -0,76] <0,01	-0,55 [-0,76; -0,33]
<i>Heterogenität^{c d}</i>								I ² =0%; p=0,45	I ² =0%; p=0,55
PSSD Pain Component – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24									
Baseline	VOYAGE 1	106	6,25 (2,60)	n.a.	113	6,18 (2,82)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	202	5,99 (2,79)	n.a.	81	6,26 (2,75)	n.a.	n.a.	n.a.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Woche 24	VOYAGE 1	124	1,02 (1,51)	-5,3 [-5,6; -4,9]	122	1,80 (2,35)	-4,3 [-4,7; -4,0]	-0,9 [-1,4; -0,4] <0,001	-0,49 [-0,8; -0,2]
	VOYAGE 2	229	1,15 (1,99)	-4,8 [-5,1; -4,5]	97	2,24 (2,78)	-3,8 [-4,3; -3,4]	-1,0 [-1,5; -0,4] <0,001	-0,44 [-0,7; -0,2]
Meta-Analyse		-	-	-	-	-	-	-0,95 [-1,32; -0,58] <0,01	-0,46 [-0,65; -0,27]
Heterogenität^{c d}								I ² =0%; p=0,79	I ² =0%; p=0,80
PSSD Scaling Component – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24									
Baseline	VOYAGE 1	106	6,76 (2,08)	n.a.	113	7,05 (2,15)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	202	6,66 (2,34)	n.a.	81	6,75(1,95)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	124	1,20 (1,55)	-5,6 [-6,0; -5,3]	122	2,11 (2,23)	-4,7 [-5,1; -4,4]	-0,9 [-1,4; -0,4] <0,001	-0,48 [-0,7; -0,2]
	VOYAGE 2	229	1,20 (1,76)	-5,4 [-5,7; -5,1]	97	2,47 (2,48)	-4,0 [-4,5; -3,6]	-1,3 [-1,8; -0,8] <0,001	-0,64 [-0,9; -0,4]
Meta-Analyse		-	-	-	-	-	-	-1,10 [-1,45; -0,75] <0,01	-0,56 [-0,74; -0,38]
Heterogenität^{c d}								I ² =19%; p=0,27	I ² =0%; p=0,38

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
<p>a. Der LS-Mean wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt die Behandlungsgruppe als festen Faktor, die Erhebungszeitpunkte als zufälligen Faktor, die Baseline-Werte als Kovariable und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet.</p> <p>c. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei $p < 0,05$; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst</p> <p>d. I^2 von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substanziell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, LS: Least square; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population, die zu Baseline und zum betrachteten Zeitpunkt einen Wert hatten; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz</p> <p>Quelle: (Janssen 2017c)</p>									

Die Ergebnisse des Gesamteffekts der mittleren Veränderung des PSSD-Symptom-Scores im Itch und Pain Component und des PSSD-Sign-Scores im Scaling Component zur Baseline mit MMRM, berechnet mit dem Meta-Analyse Modell mit festen Effekten, sind konsistent zu den Ergebnissen der Responder-Analysen in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 und zeigen eine signifikante Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Adalimumab zu Woche 24 (Tabelle 4-67).

Sensitivitätsanalyse: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die mittlere Veränderung des PSSD-Symptom/Sign-Scores im Itch/Pain/Scaling Component mit MMRM (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-68: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die mittlere Veränderung des PSSD-Symptom/Sign-Scores im Itch/Pain/Scaling Component zu Woche 24 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
PSSD Itch Component – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24									
Baseline	VOYAGE 1	106	6,97 (2,14)	n.a.	113	6,91 (2,39)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	202	6,83 (2,24)	n.a.	81	7,02 (2,18)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	124	1,50 (1,80)	-5,5 [-5,9; -5,1]	122	2,38 (2,56)	-4,5 [-4,8; -4,1]	-1,0 [-1,6; -0,5] <0,001	-0,48 [-0,8; -0,2]
	VOYAGE 2	229	1,46(1,92)	-5,3 [-5,6; -5,0]	97	2,69 (2,70)	-4,0 [-4,4; -3,5]	-1,3 [-1,9; -0,8] <0,001	-0,61 [-0,9; -0,3]
Meta-Analyse		-	-	-	-	-	-	-1,15 [-1,54; -0,76] <0,01	-0,55 [-0,76; -0,33]
Heterogenität^{c d}								I ² =0%; τ^2 =0; p=0,45	I ² =0%; τ^2 =0; p=0,55
PSSD Pain Component – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24									
Baseline	VOYAGE 1	106	6,25 (2,60)	n.a.	113	6,18 (2,82)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	202	5,99 (2,79)	n.a.	81	6,26 (2,75)	n.a.	n.a.	n.a.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Woche 24	VOYAGE 1	124	1,02 (1,51)	-5,3 [-5,6; -4,9]	122	1,80 (2,35)	-4,3 [-4,7; -4,0]	-0,9 [-1,4; -0,4] <0,001	-0,49 [-0,8; -0,2]
	VOYAGE 2	229	1,15 (1,99)	-4,8 [-5,1; -4,5]	97	2,24 (2,78)	-3,8 [-4,3; -3,4]	-1,0 [-1,5; -0,4] <0,001	-0,44 [-0,7; -0,2]
Meta-Analyse		-	-	-	-	-	-	-0,95 [-1,32; -0,58] <0,01	-0,46 [-0,65; -0,27]
Heterogenität^{c d}								I ² =0%; τ ² =0; p=0,79	I ² =0%; τ ² =0; p=0,80
PSSD Scaling Component – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24									
Baseline	VOYAGE 1	106	6,76 (2,08)	n.a.	113	7,05 (2,15)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	202	6,66 (2,34)	n.a.	81	6,75(1,95)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	124	1,20 (1,55)	-5,6 [-6,0; -5,3]	122	2,11 (2,23)	-4,7 [-5,1; -4,4]	-0,9 [-1,4; -0,4] <0,001	-0,48 [-0,7; -0,2]
	VOYAGE 2	229	1,20 (1,76)	-5,4 [-5,7; -5,1]	97	2,47 (2,48)	-4,0 [-4,5; -3,6]	-1,3 [-1,8; -0,8] <0,001	-0,64 [-0,9; -0,4]
Meta-Analyse		-	-	-	-	-	-	-1,10 [-1,49; -0,71] <0,01	-0,56 [-0,74; -0,38]
Heterogenität^{c d}								I ² =19%; τ ² =0,0149; p=0,27	I ² =0%; τ ² =0; p=0,38

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
<p>a. Der LS-Mean wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt die Behandlungsgruppe als festen Faktor, die Erhebungszeitpunkte als zufälligen Faktor, die Baseline-Werte als Kovariable und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet.</p> <p>c. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei $p < 0,05$; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst</p> <p>d. I2 von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substantiell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert</p> <p>KI: Konfidenzintervall, LS: Least square; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population, die zu Baseline und zum betrachteten Zeitpunkt einen Wert hatten; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz</p> <p>Quelle: (Janssen 2017c)</p>									

Auch die Ergebnisse des Gesamteffekts der mittleren Veränderung des PSSD-Symptom-Scores im Itch und Pain Component und des PSSD-Sign-Scores im Scaling Component zur Baseline mit MMRM, berechnet mit dem Meta-Analyse Modell mit zufälligen Effekten, sind konsistent zu den Ergebnissen der Responder-Analysen in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien und zeigen eine signifikante Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Adalimumab zu Woche 24 (Tabelle 4-68). Dies lässt auf die Robustheit der Meta-Analyse mit festen Effekten schließen.

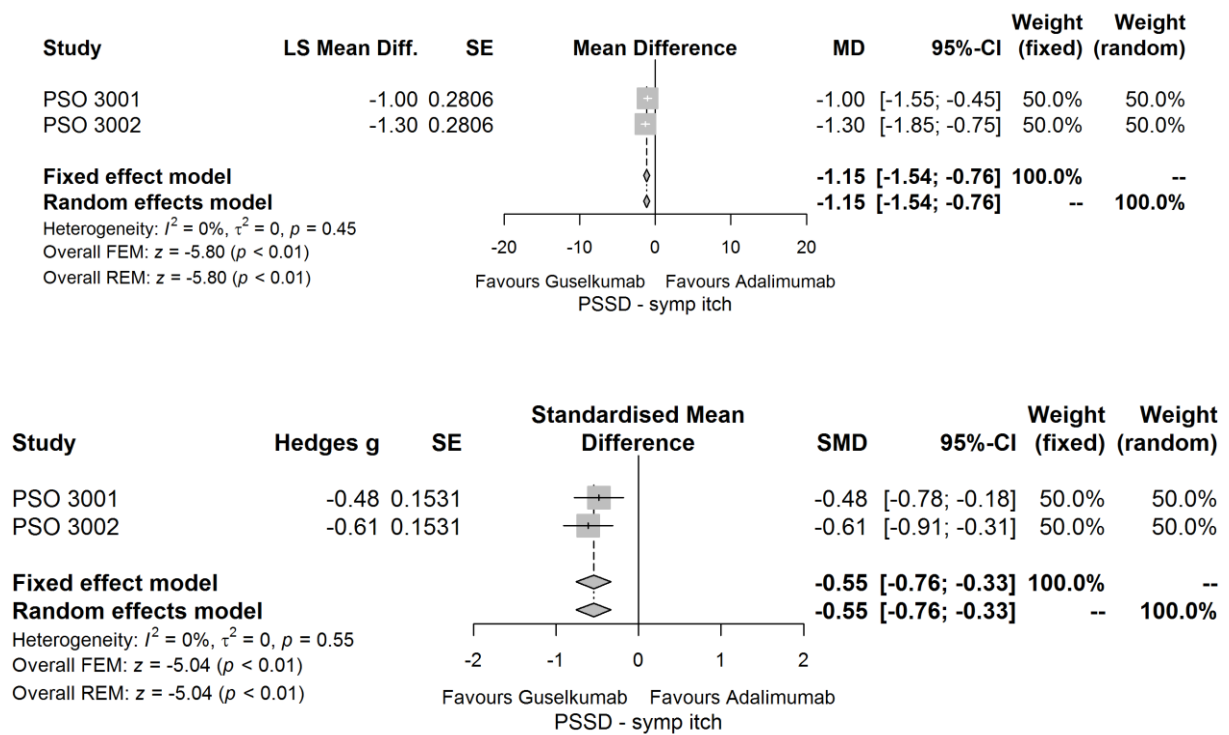


Abbildung 4-30: Meta-Analyse für die mittlere Veränderung des PSSD-Symptom-Scores im Itch-Component zu Woche 24 mit MMRM aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

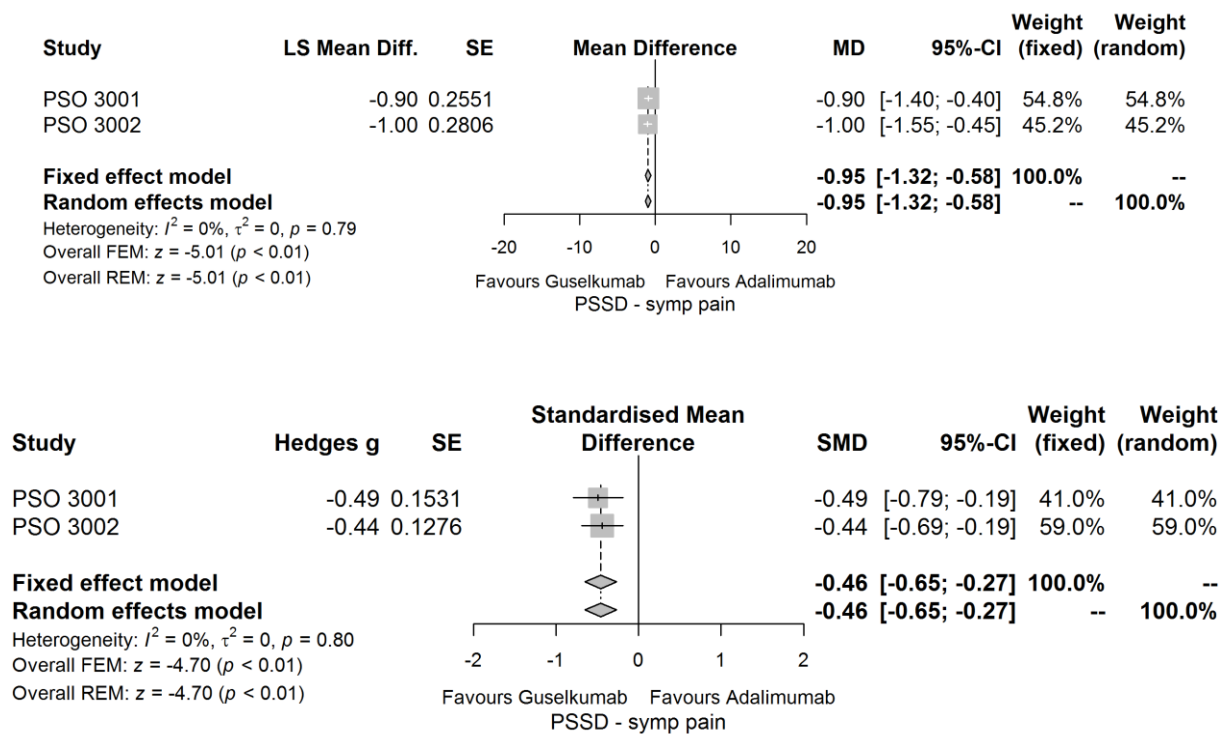


Abbildung 4-31: Meta-Analyse für die mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Symptom-Scores im Pain-Component zu Woche 24 mit MMRM aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

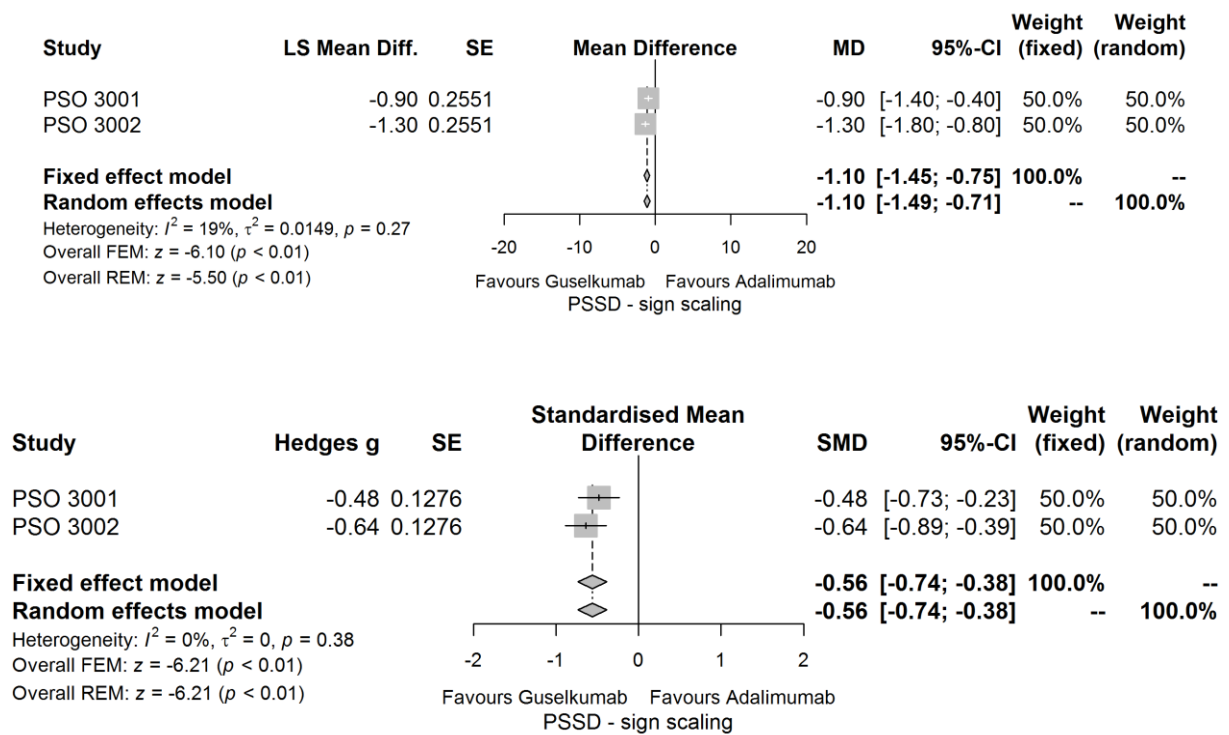


Abbildung 4-32: Meta-Analyse für die mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Sign-Scores im Scaling-Component zu Woche 24 mit MMRM aus RCT; Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 Dermatology Life Quality Index (DLQI) – RCT

Tabelle 4-69: Operationalisierung von DLQI

Studie	Operationalisierung									
<i>Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind</i>										
POLARIS	<p>Der Endpunkt DLQI ist ein Instrument zur Bewertung des Einflusses einer dermatologischen Krankheit auf die Lebensqualität. Dabei handelt es sich um einen 10-teiligen Lebensqualitätsfragebogen, welcher neben der Bewertung der allgemeinen Lebensqualität zusätzlich zur Bewertung von sechs unterschiedlichen Aspekten, die die Lebensqualität beeinflussen können, herangezogen werden kann:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptome und Gefühle • Tägliche Aktivitäten, • Freizeit • Leistungsfähigkeit in der Arbeit oder Schule, • persönliche Beziehungen • Behandlung. <p>Der DLQI-Score ist ein numerischer Wert zwischen 0 und 30. Ein höherer Wert steht für eine schwerere Erkrankung.</p> <p>Analysen: Für die POLARIS Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen in der ITT-Population dargestellt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Art der Analyse</th> <th>Endpunkt</th> <th>Statistische Angaben</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Time-to-Event-Analyse</td> <td>- Zeit bis zum Erreichen eines DLQI Scores von 0 oder 1</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - 25%- und 75%-Quartile [95%-KI] - Mediane [95%-KI] - HR [95%-KI] - KM-Kurven <p><i>Hauptanalyse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - OC </td> </tr> <tr> <td>Responder Analyse zu Woche 24</td> <td>- Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des Chi-Quadrat-Tests <p><i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-Responder <p><i>Sensitivitätsanalyse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Imputation fehlender Werte: MI - Ohne Imputation: OC </td> </tr> </tbody> </table>	Art der Analyse	Endpunkt	Statistische Angaben	Time-to-Event-Analyse	- Zeit bis zum Erreichen eines DLQI Scores von 0 oder 1	<ul style="list-style-type: none"> - 25%- und 75%-Quartile [95%-KI] - Mediane [95%-KI] - HR [95%-KI] - KM-Kurven <p><i>Hauptanalyse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - OC 	Responder Analyse zu Woche 24	- Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1	<ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des Chi-Quadrat-Tests <p><i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-Responder <p><i>Sensitivitätsanalyse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Imputation fehlender Werte: MI - Ohne Imputation: OC
Art der Analyse	Endpunkt	Statistische Angaben								
Time-to-Event-Analyse	- Zeit bis zum Erreichen eines DLQI Scores von 0 oder 1	<ul style="list-style-type: none"> - 25%- und 75%-Quartile [95%-KI] - Mediane [95%-KI] - HR [95%-KI] - KM-Kurven <p><i>Hauptanalyse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - OC 								
Responder Analyse zu Woche 24	- Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1	<ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des Chi-Quadrat-Tests <p><i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-Responder <p><i>Sensitivitätsanalyse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Imputation fehlender Werte: MI - Ohne Imputation: OC 								
Des Weiteren wurden die Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens zu Woche 24 ausgewertet.										

Studie	Operationalisierung									
	Als Responder wurden die Patienten definiert, die einen DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24 erreicht hatten.									
	<i>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</i>									
VOYAGE 1	<p>Der Endpunkt DLQI wird in der VOYAGE 1 Studie analog zur POLARIS Studie als ein Instrument zur Bewertung des Einflusses einer dermatologischen Krankheit auf die Lebensqualität definiert.</p> <p>Analysen: Für die VOYAGE 1 Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen in der ITT-Population dargestellt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Art der Analyse</th> <th>Endpunkt</th> <th>Statistische Angaben</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Responder Analyse zu Woche 24/48</td> <td>- Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests <p><i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-Responder <p><i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - LOCF </td> </tr> <tr> <td>Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48</td> <td>- Mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - LS-Mean [95%-KI] - Differenz im LS-Mean [95%-KI] - SMD [95%-KI] nach Hedges' g <p><i>Hauptanalyse (Berücksichtigung fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - MMRM <p><i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - LOCF </td> </tr> </tbody> </table>	Art der Analyse	Endpunkt	Statistische Angaben	Responder Analyse zu Woche 24/48	- Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1	<ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests <p><i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-Responder <p><i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - LOCF 	Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48	- Mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline	<ul style="list-style-type: none"> - LS-Mean [95%-KI] - Differenz im LS-Mean [95%-KI] - SMD [95%-KI] nach Hedges' g <p><i>Hauptanalyse (Berücksichtigung fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - MMRM <p><i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - LOCF
Art der Analyse	Endpunkt	Statistische Angaben								
Responder Analyse zu Woche 24/48	- Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1	<ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests <p><i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-Responder <p><i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - LOCF 								
Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48	- Mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline	<ul style="list-style-type: none"> - LS-Mean [95%-KI] - Differenz im LS-Mean [95%-KI] - SMD [95%-KI] nach Hedges' g <p><i>Hauptanalyse (Berücksichtigung fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - MMRM <p><i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - LOCF 								
	<p>Des Weiteren wurden die Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens zu Woche 24/48 ausgewertet.</p> <p>Als Responder wurden die Patienten definiert, die einen DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24 bzw. Woche 48 erreicht hatten.</p>									
VOYAGE 2	Der Endpunkt DLQI wird in der VOYAGE 2 Studie analog zur POLARIS Studie und VOYAGE 1 Studie als ein Instrument zur Bewertung des Einflusses einer dermatologischen Krankheit auf die Lebensqualität definiert.									

Studie	Operationalisierung	
<p>Analysen: Für die VOYAGE 2 Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen dargestellt:</p>		
Art der Analyse	Endpunkt	Statistische Angaben
<p>Responder Analyse zu Woche 24</p>	<p>- Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1</p>	<p>- RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests</p> <p><i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - Non-Responder</p> <p><i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - LOCF</p>
<p>Veränderung zur Baseline zu Woche 24</p>	<p>- Mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline</p>	<p>- LS-Mean [95%-KI] - Differenz im LS-Mean [95%-KI] - SMD [95%-KI] nach Hedges' g</p> <p><i>Hauptanalyse (Berücksichtigung fehlender Werte):</i> - MMRM</p> <p><i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i> - LOCF</p>
<p>Deskriptive Analysen zu Woche 48</p>	<p>- Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 - Mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline</p>	<p>- Deskriptive Auswertung</p>
<p>Des Weiteren wurden die Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens zu Woche 24 ausgewertet.</p> <p>Als Responder wurden die Patienten definiert, die einen DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24 bzw. Woche 48 erreicht hatten.</p> <p>Die Ergebnisse zu Woche 48 sind aufgrund des Crossovers von Adalimumab zu Guselkumab in Woche 28 nicht interpretierbar und werden daher zur Vervollständigung der Analysen im vorliegenden Dossier deskriptiv und ergänzend dargestellt.</p>		

Studie	Operationalisierung
	ANCOVA: Modell der Kovarianzanalyse; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DLQI: Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least square; MI: Multiple Imputation; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; OC: Observed Cases; OR: Odds Ratio; PRO: patient-reported outcomes; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SMD: standardisierte mittlere Differenz; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<i>Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind</i>						
POLARIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<i>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</i>						
VOYAGE 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VOYAGE 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

POLARIS

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunkts DLQI in der POLARIS Studie als niedrig einzustufen. Da es sich um eine Open-Label Studie handelt, sind potentielle Aspekte (fehlende Verblindung), welche die Ergebnisse verzerren könnten, theoretisch gegeben. Diese stellen aber keinen ausreichenden Grund dar die Qualität der erhobenen Daten in Frage zu stellen, da für die Reduzierung des Verzerrungspotentials der Endpunkterheber verblindet war. Eine Beeinflussung hinsichtlich

des Ergebnisses ist durch die Verblindung des Endpunkterhebers nicht zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es fanden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts DLQI in der POLARIS Studie als niedrig einzustufen.

VOYAGE 1

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunkts DLQI in der VOYAGE 1 Studie als niedrig einzustufen. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es fanden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts DLQI in der VOYAGE 1 Studie als niedrig einzustufen.

VOYAGE 2

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunkts DLQI in der VOYAGE 2 Studie als niedrig einzustufen. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es fanden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts DLQI in der VOYAGE 2 Studie als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt DLQI für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquote des Lebensqualitätsfragebogens DLQI

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

In Tabelle 4-71 werden die Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens DLQI in der Studie POLARIS zu Baseline und Woche 24 dargestellt.

Tabelle 4-71: Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens DLQI zu Baseline und zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Fumarsäureester	
		N	n (Rücklaufquote)	N	n (Rücklaufquote)
Rücklaufquote des Lebensqualitätsfragebogens DLQI zu Woche 24/48					
Baseline	POLARIS	60	59 (98,3)	59	57 (96,6)
Woche 24	POLARIS	60	55 (91,7)	59	35 (59,3)
DLQI: Dermatology Life Quality Index; N: erwartete Anzahl an Patienten mit beantwortetem Fragebogen; n: Anzahl der Patienten mit beantwortetem Fragebogen; PRO: patient reported outcome Quelle: Janssen 2017d					

Die Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens DLQI lagen zu Baseline und Woche 24 über 90% im Guselkumab-Arm. Im Fumarsäureester-Arm war die Rücklaufquote zu Woche 24 aufgrund des Therapieabbruchs (Abbildung 4-48) niedriger als zu Baseline.

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 Tabelle 4-72 werden die Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens DLQI in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien zu Baseline, zu Woche 24 und 48 dargestellt.

Tabelle 4-72: Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens DLQI zu Baseline und zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab	
		N	n (Rücklaufquote)	N	n (Rücklaufquote)
Rücklaufquote des Lebensqualitätsfragebogens DLQI zu Woche 24/48					
Baseline	VOYAGE 1	150	150 (100)	167	167 (100)
	VOYAGE 2	269	269 (100)	132	132 (100)
Woche 24	VOYAGE 1	150	143 (95,3)	167	157 (94,0)
	VOYAGE 2	269	260 (96,7)	132	122 (92,4)
Woche 48	VOYAGE 1	150	140 (93,3)	166	141 (84,9)
DLQI: Dermatology Life Quality Index; N: erwartete Anzahl an Patienten mit beantwortetem Fragebogen; n: Anzahl der Patienten mit beantwortetem Fragebogen; PRO: patient reported outcome; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48 Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)					

Die Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens DLQI lagen zu Woche 24 in beiden Studien konsistent über ca. 90%.

Analysen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Haupt- und Sensitivitätsanalyse des Endpunkts DLQI für die POLARIS Studie in der Teilpopulation A und für die VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien in der Teilpopulation B gemäß den in Abschnitt 4.2.5.2 erläuterten statistischen Verfahren dargestellt.

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

Time-to-Event-Analysen für die Zeit bis zum Erreichen eines DLQI-Scores von 0 oder 1 (POLARIS)

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für die Zeit bis zum Erreichen eines DLQI-Scores von 0 oder 1 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Guselkumab				Fumarsäureester				Guselkumab vs. Fumarsäureester	
	N	25%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	Median ^a (Tage) [95%-KI]	75%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	N	25%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	Median ^a (Tage) [95%-KI]	75%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
Zeit bis zum Erreichen eines DLQI-Scores von 0 oder 1										
POLARIS	60	61,0 [56,0; 112,0]	133,0 [112,0; 168,0]	174 [168; 195]	59	169,0 [112,0; 173,0]	173,0 [169,0;]	n.e. [173,0;]	3,29 [1,75; 6,16]	0,0002
<p>a. Der Median wurde basierend auf der KM-Methode ermittelt.</p> <p>b. Die HR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit der Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen berechnet. Bei fehlenden Response-Werten erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beobachtung.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan Meier; n: Anzahl der Response; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population;</p> <p>Quelle: (Janssen 2017a)</p>										

Patienten sprachen auf die Therapie mit Guselkumab im Verlauf der POLARIS Studie mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 statistisch signifikant früher an als Patienten im Vergleichsarm. Dies belegt die Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester im Hinblick auf die schnelle Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Tabelle 4-73, Abbildung 4-33).

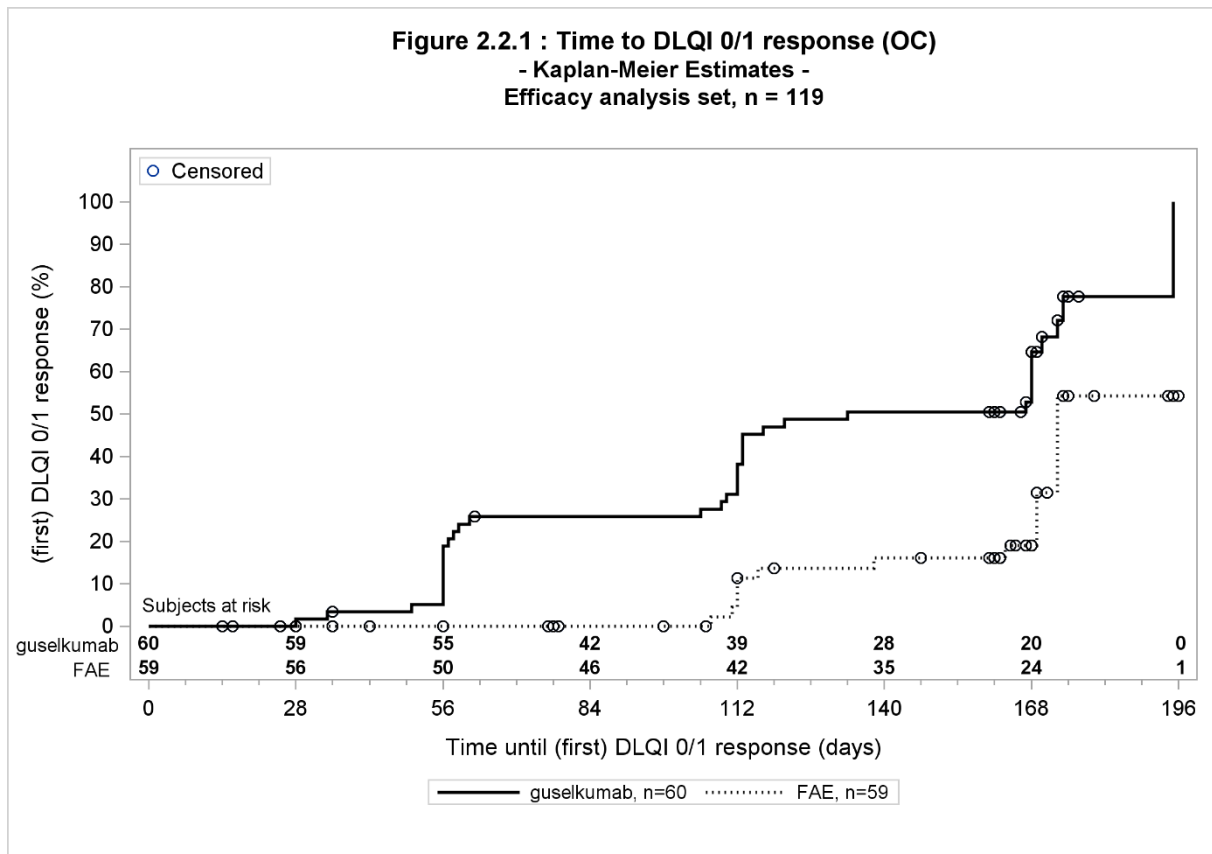


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines DLQI Scores von 0 oder 1 aus RCT (POLARIS) in der Teilpopulation A mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Quelle: (Janssen 2017a)

Hauptanalyse: Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 mit der Imputationsmethode Non-Responder (POLARIS)

Tabelle 4-74: Hauptanalyse: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Fumarsäureester		Guselkumab vs. Fumarsäureester			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24									
Woche 24	POLARIS	60	37 (61,7)	59	10 (16,9)	3,64 [2,00; 6,62]	7,88 [3,35; 18,56]	0,447 [0,291; 0,603]	<0,0001
<p>a. Das zweiseitige asymptotische 95%-KI wird dargestellt.</p> <p>b. Der p-Wert wird anhand des Chi-Quadrat-Tests nach Wald ermittelt.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (Janssen 2017a)</p>									

Bezüglich der Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24 zeigte Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester eine konsistente Überlegenheit. Bei Therapie mit Guselkumab erreichten statistisch signifikant mehr Patienten einen DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24 als im Vergleichsarm (Tabelle 4-74).

Sensitivitätsanalyse: Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 mit der Imputationsmethode MI und mit den OC ohne Imputation (POLARIS)

Tabelle 4-75: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode MI und mit den OC ohne Imputation aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Fumarsäureester		Guselkumab vs. Fumarsäureester			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^b
<i>Sensitivitätsanalyse mit MI</i>									
Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24									
Woche 24	POLARIS	60	40,1 (66,9)	59	16,7 (28,2)	2,39 [1,42; 4,03]	5,17 [2,16; 12,41]	0,386 [0,203; 0,569]	<0,0001
<i>Sensitivitätsanalyse mit OC</i>									
Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24									
Woche 24	POLARIS	55	37 (67,3)	35	10 (28,6)	2,36 [1,35; 4,10]	5,14 [2,04; 12,96]	0,387 [0,193; 0,581]	<0,0005
a. Das zweiseitige asymptotische 95%-KI wird dargestellt. b. Der p-Wert wird anhand des Chi-Quadrat-Tests nach Wald ermittelt DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, MI: Multiple Imputation; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; OC: Observed Cases; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (Janssen 2017a)									

In der POLARIS Studie konnte die konsistente Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt werden. Zu Woche 24 erreichten bei Therapie mit Guselkumab statistisch signifikant mehr Patienten einen DLQI-Score von 0 oder 1 als im Vergleichsarm. Dies belegt die Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester im Hinblick auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Tabelle 4-75).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Hauptanalyse: Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 mit der Imputationsmethode Non-Responder (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-76: Hauptanalyse: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24/48									
Woche 24	VOYAGE 1	150	82 (54,7)	167	58 (34,7)	1,63 [1,27; 2,09]	2,27 [1,44; 3,56]	0,1994 [0,0918; 0,3069]	<0,0001
	VOYAGE 2	269	139 (51,7)	132	43 (32,6)	1,56 [1,19; 2,07]	2,21 [1,43; 3,42]	0,1910 [0,0912; 0,2908]	0,0006
Woche 48	VOYAGE 1	150	83 (55,3)	167	61 (36,5)	1,57 [1,23; 2,02]	2,15 [1,37; 3,38]	0,1881 [0,0801; 0,2961]	0,0003

a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).
DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48
Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

Für die Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 wies Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab eine konsistente Überlegenheit zu allen Zeitpunkten in den herangezogenen VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien auf.

Statistisch signifikant mehr Patienten erreichten zu Woche 24 einen DLQI-Score von 0 oder 1 unter Guselkumab als unter Adalimumab. Diese Überlegenheit von Guselkumab konnte ebenfalls zu Woche 48 in der VOYAGE 1 Studie gezeigt werden. Der Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 lag unter Guselkumab circa 20% höher als unter Adalimumab (Tabelle 4-76).

Sensitivitätsanalyse: Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 mit der Imputationsmethode LOCF (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-77: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode LOCF aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24/48									
Woche 24	VOYAGE 1	150	85 (56,7)	167	58 (34,7)	1,70 [1,33; 2,16]	2,46 [1,56; 3,87]	0,2194 [0,1121; 0,3266]	<0,0001
	VOYAGE 2	269	143 (53,2)	132	45 (34,1)	1,53 [1,17; 2,00]	2,19 [1,42; 3,38]	0,1907 [0,0902; 0,2912]	0,0008
Woche 48	VOYAGE 1	150	87 (58,0)	167	64 (38,3)	1,58 [1,24; 2,01]	2,22 [1,42; 3,49]	0,1968 [0,0887; 0,3048]	0,0001
a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt). DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48 Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)									

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 mit der Imputationsmethode LOCF sind konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (Tabelle 4-36). Die Robustheit der Ergebnisse konnte somit gezeigt werden.

Hauptanalyse: Mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline mit MMRM (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-78: Hauptanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline zu Woche 24/48 mit MMRM (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline zu Woche 24/48									
Baseline	VOYAGE 1	143	19,01 (5,51)	n.a.	157	18,28 (5,27)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	260	18,12 (5,32)	n.a.	122	18,27 (5,19)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	143	2,96 (4,37)	-15,7 [-16,6; -14,7]	157	5,50 (6,72)	-12,7 [-13,5; -11,8]	-3,0 [-4,2; -1,8] <0,001	-0,54 [-0,8; -0,3]
	VOYAGE 2	260	3,06 (4,30)	-15,1 [-15,8; -14,4]	122	6,12 (7,07)	-12,1 [-13,0; -11,1]	-3,1 [-4,2; -1,9] <0,001	-0,55 [-0,8; -0,3]
Woche 48	VOYAGE 1	140	2,20 (3,02)	-16,3 [-17,3; -15,4]	141	4,72 (6,13)	-13,1 [-14,0; -12,2]	-3,2 [-4,5; -2,0] <0,001	-0,59 [-0,8; -0,4]
<p>a. Der LS-Mean wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt die Behandlungsgruppe als festen Faktor, die Erhebungszeitpunkte als zufälligen Faktor, die Baseline-Werte als Kovariable und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bei der Analyse der mittleren Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline wies Guselkumab eine konsistente Überlegenheit gegenüber Adalimumab zu allen Zeitpunkten in den herangezogenen VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien auf.

Für die mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline ergab sich in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 24 und 48 eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Guselkumab. Auch in der VOYAGE 2 Studie ergab sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Guselkumab zu Woche 24 (Tabelle 4-78).

Sensitivitätsanalyse: Mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline mit der Imputationsmethode LOCF (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-79: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline zu Woche 24/48 mit der Imputationsmethode LOCF (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean ^a zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean ^a zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline zu Woche 24/48									
Baseline	VOYAGE 1	150	19,13 (5,55)	n.a.	167	18,40 (5,29)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	269	18,25 (5,38)	n.a.	132	18,42 (5,28)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	150	2,99 (4,32)	-15,5 [-16,4; -14,6]	167	6,12 (7,29)	-12,2 [-13,1; -11,4]	-3,3 [-4,5; -2,1] <0,0001	-0,58 [-0,8; -0,4]
	VOYAGE 2	269	3,26 (4,65)	-14,9 [-15,5; -14,2]	132	6,65 (7,46)	-11,6 [-12,5; -10,7]	-3,2 [-4,3; -2,2] <0,0001	-0,59 [-0,8; -0,4]
Woche 48	VOYAGE 1	150	2,61 (4,18)	-16,0 [-16,9; -15,0]	167	6,01 (7,44)	-12,5 [-13,3; -11,6]	-3,5 [-4,7; -2,3] <0,0001	-0,60 [-0,8; -0,4]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean ^a zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean ^a zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
<p>a. Der LS-Mean wurde anhand des Modells der Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Das ANCOVA Modell schloss dabei die Behandlungsgruppe und den Baseline-Wert als festen Effekt ein und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert.</p> <p>b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; n.a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>									

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline mit der Imputationsmethode LOCF sind konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (Tabelle 4-79). Die Robustheit der Ergebnisse konnte somit gezeigt werden.

Deskriptive Analysen

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

Aufgrund des Crossovers von Adalimumab zu Guselkumab in Woche 28 sind die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 für den Endpunkt DLQI zu Woche 48 nicht interpretierbar und werden daher zur Vervollständigung der Analysen in Tabelle 4-80 und Tabelle 4-81 deskriptiv und ergänzend dargestellt. Diese Ergebnisse werden nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-80: Deskriptive Analyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab	
		N	n (%)
Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1			
Woche 48	VOYAGE 2	269	114 (42,4)
DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; Quelle: (Janssen 2017e)			

Tabelle 4-81: Deskriptive Analyse: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		
		N	MW (SD)	LS-Mean [95%-KI]
Mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline				
Baseline	VOYAGE 2	252	18,18 (5,39)	n.a.
Woche 48	VOYAGE 2	252	4,85 (6,46)	-13,3 [-14,0; -12,6]
DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least square-Mean; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; SD: Standardabweichung Quelle: (Janssen 2017e)				

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

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

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab in der Teilpopulation A ist eine Meta-Analyse nicht anwendbar, da nur eine Studie herangezogen wurde.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Meta-Analysen des Endpunkts DLQI für die VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien gemäß dem in Abschnitt 4.2.5.2 erläuterten statistischen Verfahren dargestellt.

Hauptanalyse: Meta-Analyse mit festen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 mit der Imputationsmethode Non-Responder (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-82: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab		
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24								
Woche 24	VOYAGE 1	150	82 (54,7)	167	58 (34,7)	1,63 [1,27; 2,09]	2,27 [1,44; 3,56]	<0,0001 ^{a b}
	VOYAGE 2	269	139 (51,7)	132	43 (32,6)	1,56 [1,18; 2,06]	2,21 [1,43; 3,42]	0,0006 ^{a b}
<i>Meta-Analyse</i>		419	221 (52,7)	299	101 (33,8)	1,60 [1,33; 1,92]	2,24 [1,64; 3,06]	<0,01 ^a
<i>Heterogenität^d</i>						I ² =0%; p=0,82	I ² =0%; p=0,94	
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR.</p> <p>b. Der p-Wert wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).</p> <p>c. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei p<0,05; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst.</p> <p>d. I² von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substantiell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (Janssen 2017c)</p>								

Die konsistente Überlegenheit der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1, die in den einzelnen VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien beobachtet werden konnte, wird durch den homogenen gewichteten Gesamteffekt beider Studien untermauert (Tabelle 4-82).

Sensitivitätsanalyse: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 mit der Imputationsmethode Non-Responder (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-83: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab		
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	p-Wert
Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24								
Woche 24	VOYAGE 1	150	82 (54,7)	167	58 (34,7)	1,63 [1,27; 2,09]	2,27 [1,44; 3,56]	<0,0001 ^{a b}
	VOYAGE 2	269	139 (51,7)	132	43 (32,6)	1,56 [1,18; 2,06]	2,21 [1,43; 3,42]	0,0006 ^{a b}
Meta-Analyse		419	221 (52,7)	299	101 (33,8)	1,60 [1,33; 1,92]	2,24 [1,64; 3,06]	<0,01 ^a
Heterogenität^{c d}						I ² =0%; τ ² =0; p=0,82	I ² =0%; τ ² =0; p=0,94	
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR.</p> <p>b. Der p-Wert wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).</p> <p>c. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei p<0,05; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst.</p> <p>d. I² von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substantiell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (Janssen 2017c)</p>								

Die konsistente homogene und statistisch signifikante Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Adalimumab für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1, die in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien zu Woche 24 beobachtet wurde, konnte auch bei der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten beobachtet werden. Insgesamt kann dadurch auf die Robustheit der Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten geschlossen werden (Tabelle 4-83).

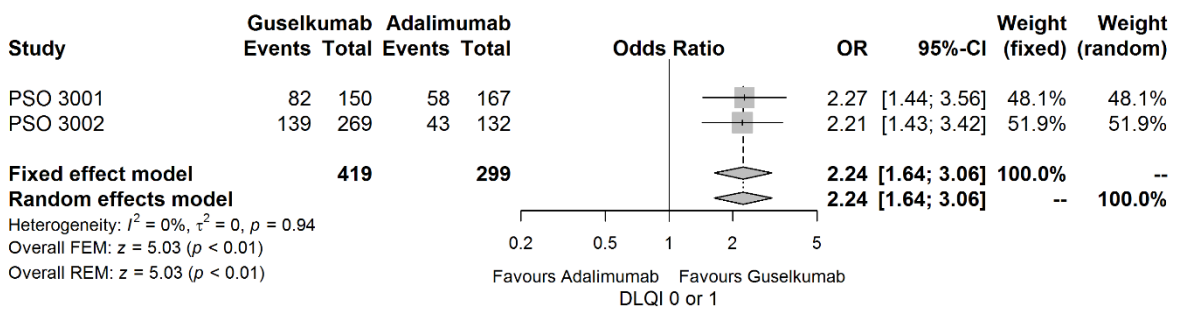
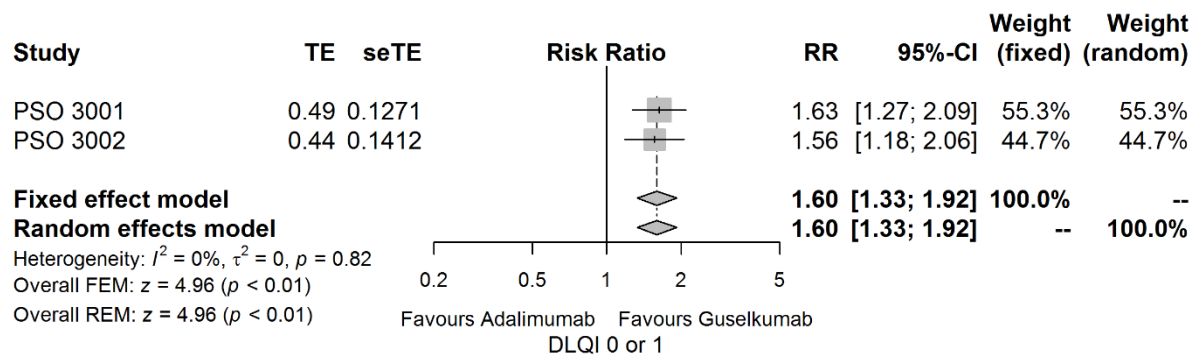


Abbildung 4-34: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24 mit der Imputationsmethode Non-Responder aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

Hauptanalyse: Meta-Analyse mit festen Effekten für die mittlere Veränderung des DLQI-Scores mit MMRM (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-84: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für die mittlere Veränderung des DLQI-Scores zu Woche 24 aus RCT mit MMRM (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline zu Woche 24									
Baseline	VOYAGE 1	143	19,01 (5,51)	n.a.	157	18,28 (5,27)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	260	18,12 (5,32)	n.a.	122	18,27 (5,19)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 1	143	2,96 (4,37)	-15,7 [-16,6; -14,7]	157	5,50 (6,72)	-12,7 [-13,5; -11,8]	-3,0 [-4,2; -1,8] <0,001	-0,54 [-0,8; -0,3]
	VOYAGE 2	260	3,06 (4,30)	-15,1 [-15,8; -14,4]	122	6,12 (7,07)	-12,1 [-13,0; -11,1]	-3,1 [-4,2; -1,9] <0,001	-0,55 [-0,8; -0,3]
Meta-Analyse		-	-	-	-	-	-	-3,05 [-3,88; -2,22] <0,01	-0,54 [-0,72; -0,37]
Heterogenität^{c d}								I ² =0%; p=0,91	I ² =0%; p=0,96
<p>a. Der LS-Mean wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt die Behandlungsgruppe als festen Faktor, die Erhebungszeitpunkte als zufälligen Faktor, die Baseline-Werte als Kovariable und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet.</p> <p>c. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei p<0,05; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst</p>									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
d. I ² von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substanziell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz Quelle: (Janssen 2017c)									

Die konsistente Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Adalimumab bezüglich der mittleren Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline, die in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien zu Woche 24 beobachtet wurde, konnte auch bei der Anwendung des Meta-Analyse Modells mit festen Effekten beobachtet werden (Tabelle 4-84).

Sensitivitätsanalyse: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die mittlere Veränderung des DLQI-Scores mit MMRM (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-85: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für Ergebnisse der mittleren Veränderung des DLQI-Scores zu Woche 24 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline zu Woche 24b									
Baseline	VOYAGE 1	143	19,01 (5,51)	n.a.	157	18,28 (5,27)	n.a.	n.a.	n.a.
	VOYAGE 2	260	18,12 (5,32)	n.a.	122	18,27 (5,19)	n.a.	n.a.	n.a.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Woche 24	VOYAGE 1	143	2,96 (4,37)	-15,7 [-16,6; -14,7]	157	5,50 (6,72)	-12,7 [-13,5; -11,8]	-3,0 [-4,2; -1,8] <0,001	-0,54 [-0,8; -0,3]
	VOYAGE 2	260	3,06 (4,30)	-15,1 [-15,8; -14,4]	122	6,12 (7,07)	-12,1 [-13,0; -11,1]	-3,1 [-4,2; -1,9] <0,001	-0,55 [-0,8; -0,3]
Meta-Analyse		-	-	-	-	-	-	-3,05 [-3,88; -2,22] <0,01	-0,54 [-0,72; -0,37]
Heterogenität^{c d}								I ² =0%; τ ² =0; p=0,91	I ² =0%; τ ² =0; p=0,96
<p>a. Der LS-Mean wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt die Behandlungsgruppe als festen Faktor, die Erhebungszeitpunkte als zufälligen Faktor, die Baseline-Werte als Kovariable und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet.</p> <p>c. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei p<0,05; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst</p> <p>d. I² von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substantiell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz</p> <p>Quelle: (Janssen 2017c)</p>									

Die konsistente homogene und statistisch signifikante Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Adalimumab bezüglich der mittleren Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline, die in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien zu Woche 24 beobachtet wurde, konnte auch

bei der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten beobachtet werden. Insgesamt kann dadurch auf die Robustheit der Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten geschlossen werden (Tabelle 4-85).

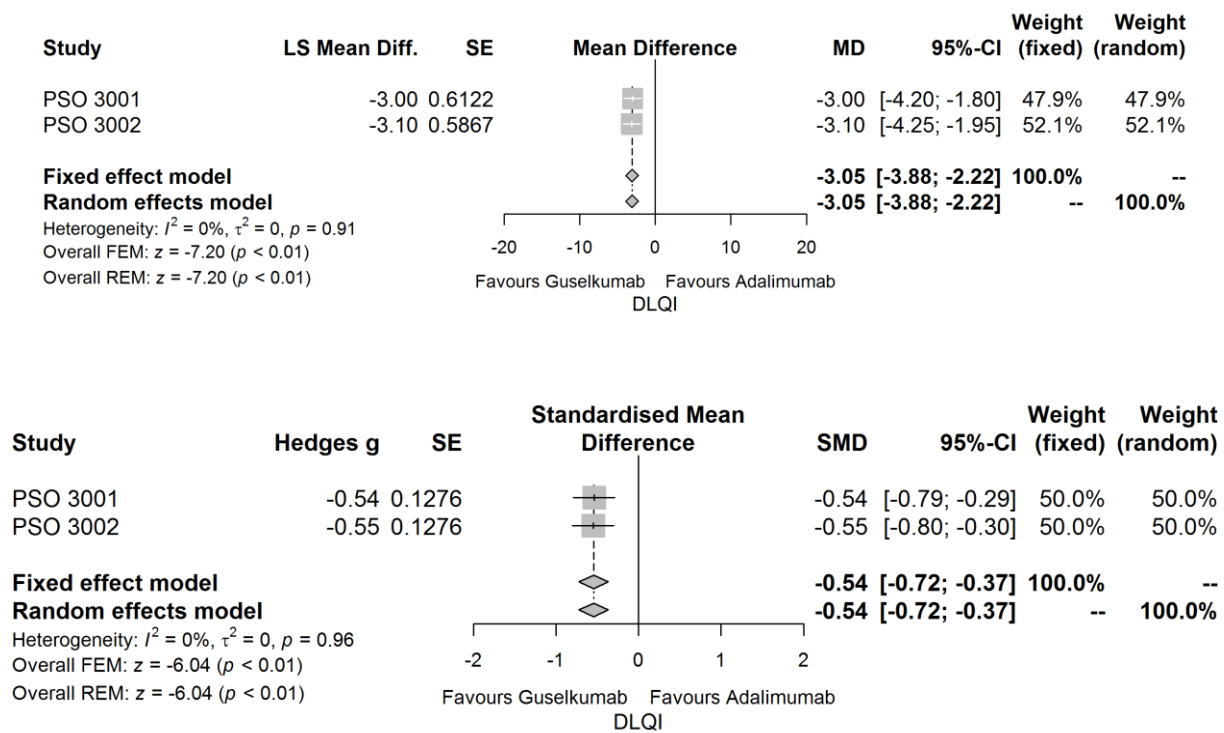


Abbildung 4-35: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für Ergebnisse der mittleren Veränderung des DLQI-Scores zu Woche 24 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.5 Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (SF-36) – RCT

Tabelle 4-86: Operationalisierung von SF-36

Studie	Operationalisierung						
<i>Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind</i>							
POLARIS	<p>Der Lebensqualitätsfragebogen SF-36 besteht aus acht Kategorien, die auf Skalen mit einem Wertebereich von Null bis 100 bewertet werden, wobei der Wert 100 den besten Gesundheitszustand in der jeweiligen Kategorie beschreibt. Der PCS schließt die Kategorien</p> <ul style="list-style-type: none"> • körperliche Funktionsfähigkeit • körperliche Rollenfunktion • körperliche Schmerzen • allgemeine Gesundheitswahrnehmung <p>ein.</p> <p>Im MCS gehen die Kategorien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitalität • soziale Funktionsfähigkeit • emotionale Rollenfunktion • psychisches Wohlbefinden <p>ein.</p> <p>Die Kategorien, die durch den SF-36 gemessen werden, sind nicht spezifisch für Alters-, Krankheits- oder, Behandlungsgruppen, was einen Vergleich der relativen Krankheitsbelastung von unterschiedlichen Krankheiten und des relativen Nutzens unterschiedlicher Behandlungen erlaubt.</p> <p>Analysen:</p> <p>Für die POLARIS Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen in der ITT-Population dargestellt</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Art der Analyse</th> <th>Endpunkt</th> <th>Statistische Angaben</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Veränderung zur Baseline zu Woche 24</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung zur Baseline im: <ul style="list-style-type: none"> ○ SF-36 PCS ○ SF-36 MCS </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - LS-Mean [95%-KI] - Differenz im LS-Mean [95%-KI] - SMD [95%-KI] nach Hedges' g <p><i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - LOCF <p><i>Sensitivitätsanalyse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Imputation fehlender Werte: MI</i> - <i>Ohne Imputation: OC</i> </td> </tr> </tbody> </table>	Art der Analyse	Endpunkt	Statistische Angaben	Veränderung zur Baseline zu Woche 24	<ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung zur Baseline im: <ul style="list-style-type: none"> ○ SF-36 PCS ○ SF-36 MCS 	<ul style="list-style-type: none"> - LS-Mean [95%-KI] - Differenz im LS-Mean [95%-KI] - SMD [95%-KI] nach Hedges' g <p><i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - LOCF <p><i>Sensitivitätsanalyse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Imputation fehlender Werte: MI</i> - <i>Ohne Imputation: OC</i>
Art der Analyse	Endpunkt	Statistische Angaben					
Veränderung zur Baseline zu Woche 24	<ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung zur Baseline im: <ul style="list-style-type: none"> ○ SF-36 PCS ○ SF-36 MCS 	<ul style="list-style-type: none"> - LS-Mean [95%-KI] - Differenz im LS-Mean [95%-KI] - SMD [95%-KI] nach Hedges' g <p><i>Hauptanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - LOCF <p><i>Sensitivitätsanalyse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Imputation fehlender Werte: MI</i> - <i>Ohne Imputation: OC</i> 					
Des Weiteren wurden die Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens zu Woche 24 ausgewertet							

Studie	Operationalisierung									
<p><i>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</i></p>										
VOYAGE 1	In der VOYAGE 1 Studie wurde der Endpunkt SF-36 nicht erhoben.									
VOYAGE 2	<p>Der Endpunkt SF-36 wird in der VOYAGE2 Studie analog zur POLARIS Studie als ein Instrument zur Bewertung des Einflusses des Gesundheitszustandes auf die Lebensqualität definiert.</p> <p>Analysen: Für die VOYAGE 2 Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen in der ITT-Population dargestellt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Art der Analyse</th> <th>Endpunkt</th> <th>Statistische Angaben</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Veränderung zur Baseline zu Woche 24</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung zur Baseline im: <ul style="list-style-type: none"> ○ SF-36 PCS ○ SF-36 MCS </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - LS-Mean [95%-KI] - Differenz im LS-Mean [95%-KI] - SMD [95%-KI] nach Hedges' g <p><i>Hauptanalyse (Berücksichtigung fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - MMRM <p><i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - LOCF </td> </tr> <tr> <td>Deskriptive Analysen zu Woche 48</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung zur Baseline im: <ul style="list-style-type: none"> ○ SF-36 PCS ○ SF-36 MCS </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Deskriptive Auswertung </td> </tr> </tbody> </table>	Art der Analyse	Endpunkt	Statistische Angaben	Veränderung zur Baseline zu Woche 24	<ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung zur Baseline im: <ul style="list-style-type: none"> ○ SF-36 PCS ○ SF-36 MCS 	<ul style="list-style-type: none"> - LS-Mean [95%-KI] - Differenz im LS-Mean [95%-KI] - SMD [95%-KI] nach Hedges' g <p><i>Hauptanalyse (Berücksichtigung fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - MMRM <p><i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - LOCF 	Deskriptive Analysen zu Woche 48	<ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung zur Baseline im: <ul style="list-style-type: none"> ○ SF-36 PCS ○ SF-36 MCS 	<ul style="list-style-type: none"> - Deskriptive Auswertung
Art der Analyse	Endpunkt	Statistische Angaben								
Veränderung zur Baseline zu Woche 24	<ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung zur Baseline im: <ul style="list-style-type: none"> ○ SF-36 PCS ○ SF-36 MCS 	<ul style="list-style-type: none"> - LS-Mean [95%-KI] - Differenz im LS-Mean [95%-KI] - SMD [95%-KI] nach Hedges' g <p><i>Hauptanalyse (Berücksichtigung fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - MMRM <p><i>Sensitivitätsanalyse (Imputation fehlender Werte):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - LOCF 								
Deskriptive Analysen zu Woche 48	<ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Veränderung zur Baseline im: <ul style="list-style-type: none"> ○ SF-36 PCS ○ SF-36 MCS 	<ul style="list-style-type: none"> - Deskriptive Auswertung 								
<p>Des Weiteren wurden die Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens zu Woche 24 ausgewertet.</p> <p>Die Ergebnisse zu Woche 48 sind aufgrund des Crossovers von Adalimumab zu Guselkumab in Woche 28 nicht interpretierbar und werden daher zur Vervollständigung der Analysen im vorliegenden Dossier ergänzend und deskriptiv dargestellt.</p>										
<p>ANCOVA: Modell der Kovarianzanalyse; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least square; MCS: Mental Component Summary; MI: Multiple Imputation; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; OC: Observed cases; PCS: Physical Component Summary; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form; SMD: standardisierte mittlere Differenz</p>										

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<i>Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind</i>						
POLARIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<i>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</i>						
VOYAGE 1	-	-	-	-	-	-
VOYAGE 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

POLARIS

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunkts SF-36 in der POLARIS Studie als niedrig einzustufen. Da es sich um eine Open-Label Studie handelt, sind potentielle Aspekte (fehlende Verblindung), welche die Ergebnisse verzerren könnten, theoretisch gegeben. Diese stellen aber keinen ausreichenden Grund dar die Qualität der erhobenen Daten in Frage zu stellen, da für die Reduzierung des Verzerrungspotentials der Endpunkterheber verblindet war. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die Verblindung des Endpunkterhebers nicht zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es fanden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts SF-36 in der POLARIS Studie als niedrig einzustufen.

VOYAGE 2

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts SF-36 in der VOYAGE 2 Studie als niedrig einzustufen. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es fanden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts SF-36 in der VOYAGE 2 Studie als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquote des Lebensqualitätsfragebogens SF-36

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

In Tabelle 4-88 werden die Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens SF-36 der POLARIS Studie zu Baseline und zu Woche 24 dargestellt.

Tabelle 4-88: Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens SF-36 zu Baseline und zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Fumarsäureester	
		N	n (Rücklaufquote)	N	n (Rücklaufquote)
Rücklaufquote des Lebensqualitätsfragebogens SF-36 PCS					
Baseline	VOYAGE 1	60	59 (98,3)	59	57 (96,7)
Woche 24	VOYAGE 1	60	56 (93,3)	59	34 (57,6)
Rücklaufquote des Lebensqualitätsfragebogens SF-36 MCS					
Baseline	VOYAGE 2	60	59 (98,3)	59	57 (96,7)
Woche 24	VOYAGE 2	60	56 (93,3)	59	34 (57,6)
MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl der Patienten mit beantwortetem Fragebogen; N: erwartete Anzahl an Patienten mit beantwortetem Fragebogen; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Quelle: (Janssen 2017a)					

Die Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens bezüglich des SF-36 PCS / MCS lagen zu Baseline und Woche 24 über 90% im Guselkumab-Arm. Im Fumarsäureester-Arm war die Rücklaufquote zu Woche 24 aufgrund der vielen Therapieabbrecher (Abbildung 4-48) niedriger als zu Baseline.

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 Tabelle 4-89 werden die Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens SF-36 der VOYAGE 2 Studie zu Baseline und zu Woche 24 dargestellt.

Tabelle 4-89: Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens SF-36 zu Baseline und zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab	
		N	n (Rücklaufquote)	N	n (Rücklaufquote)
Rücklaufquote des Lebensqualitätsfragebogens SF-36 PCS					
Baseline	VOYAGE 2	269	269 (100)	132	131 (99,2)
Woche 24	VOYAGE 2	269	260 (96,7)	132	121 (91,7)
Rücklaufquote des Lebensqualitätsfragebogens SF-36 MCS					
Baseline	VOYAGE 2	269	269 (100)	132	131 (99,2)
Woche 24	VOYAGE 2	269	260 (96,7)	132	121 (91,7)

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab	
		N	n (Rücklaufquote)	N	n (Rücklaufquote)
MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl der Patienten mit beantwortetem Fragebogen; N: erwartete Anzahl an Patienten mit beantwortetem Fragebogen; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Quelle: (Janssen 2017e)					

Die Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens bezüglich des SF-36 PCS / MCS zu Woche 24 in der VOYAGE 2 Studie lagen konsistent über 90% (Tabelle 4-89).

Analysen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Haupt- und Sensitivitätsanalyse des Endpunkts SF-36 für die POLARIS Studie in der Teilpopulation A und für die Studie VOYAGE 2 in der Teilpopulation B gemäß den in Abschnitt 4.2.5.2 erläuterten statistischen Verfahren dargestellt.

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

Hauptanalyse: Mittlere Veränderung im SF-36 PCS / MCS mit der Imputationsmethode LOCF (POLARIS)

Tabelle 4-90: Hauptanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung im SF-36 PCS / MCS zur Baseline zu Woche 24 mit der Imputationsmethode LOCF aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Fumarsäureester			Guselkumab vs. Fumarsäureester	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Mittlere Veränderung im SF-36 PCS zur Baseline zu Woche 24									
Baseline	POLARIS	59	49,0 (7,2)	n.a.	57	48,8 (7,5)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	POLARIS	59	56,9 (5,6)	7,98 [6,42; 9,54]	57	51,2 (7,8)	2,34 [0,75; 3,93]	5,64 [3,41; 7,87] <0,0001	0,92 [0,60; 1,25]
Mittlere Veränderung im SF-36 MCS zur Baseline zu Woche 24									
Baseline	POLARIS	59	44,7 (10,3)	n.a.	57	39,8 (12,2)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	POLARIS	59	50,4 (9,9)	6,81 [4,68; 8,93]	57	46,6 (10,0)	5,55 [3,38; 7,71]	1,26 [-1,81; 4,33] 0,4175	0,15 [-0,15; 0,46]
<p>a. Der LS-Mean wurde anhand des Modells der Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Das ANCOVA Modell schloss dabei die Behandlungsgruppe als festen Effekt und die Baseline-Werte als Kovariablen ein.</p> <p>b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MCS: Mental Component Summary; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; n.a.: nicht anwendbar; PCS: Physical Component Summary; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form</p> <p>Quelle: (Janssen 2017a)</p>									

Guselkumab zeigte im Vergleich zu Fumarsäureester bei der Analyse der mittleren Veränderung des SF-36 zur Baseline zu Woche 24 eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit im PCS. Im SF-36 MCS konnten numerische aber keine statistisch signifikanten Vorteile von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester beobachtet werden (Tabelle 4-90).

Sensitivitätsanalyse: Mittlere Veränderung im SF-36 PCS / MCS mit der Imputationsmethode MI und mit den OC ohne Imputation (POLARIS)

Tabelle 4-91: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung im SF-36 PCS / MCS zur Baseline zu Woche 24 mit der Imputationsmethode MI und mit den OC ohne Imputation aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Fumarsäureester			Guselkumab vs. Fumarsäureester	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Sensitivitätsanalyse mit MI									
Mittlere Veränderung im SF-36 PCS zur Baseline zu Woche 24									
Baseline	POLARIS	60	49,1 (7,2)	n.a.	59	48,9 (7,4)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	POLARIS	60	57,1 (5,3)	8,08 [6,39; 9,77]	59	52,2 (6,7)	3,28 [1,22; 5,34]	4,80 [2,09; 7,52] 0,0007	0,65 [0,34; 0,96]
Mittlere Veränderung im SF-36 MCS zur Baseline zu Woche 24									
Baseline	POLARIS	60	44,8 (10,2)	n.a.	59	40,1 (12,1)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	POLARIS	60	50,8 (9,7)	7,18 [5,00; 9,37]	59	48,6 (8,6)	7,33 [4,82; 9,85]	-0,15 [-3,50; 3,21] 0,9308	-0,02 [-0,32; 0,29]
Sensitivitätsanalyse mit OC									
Mittlere Veränderung im SF-36 PCS zur Baseline zu Woche 24									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Fumarsäureester			Guselkumab vs. Fumarsäureester	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Baseline	POLARIS	59	49,0 (7,2)	n.a.	57	48,8 (7,5)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	POLARIS	56	57,4 (5,4)	8,43 [6,81; 10,05]	34	51,7 (8,2)	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									
Baseline	POLARIS	59	44,7 (10,3)	n.a.	57	39,8 (12,2)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	POLARIS	56	50,7 (9,9)	7,14 [4,91; 9,36]	35	48,9 (9,7)	7,79 [4,96; 10,62]	-0,65 [-4,30; 2,99] 0,7228	-0,08 [-0,43; 0,28]
<p>a. Der LS-Mean wurde anhand des Modells der Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Das ANCOVA Modell schloss dabei die Behandlungsgruppe als festen Effekt und die Baseline-Werte als Kovariablen ein.</p> <p>b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MCS: Mental Component Summary; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; n.a.: nicht anwendbar; OC: Observed Cases; PCS: Physical Component Summary; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form</p> <p>Quelle: (Janssen 2017a)</p>									

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der mittleren Veränderung im SF-36 PCS / MCS zur Baseline zu Woche 24 mit der Imputationsmethode MI und ohne eine Imputation mit OC sind konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (Tabelle 4-90). Bezüglich der mittleren Veränderung im SF-36 PCS konnte eine signifikante Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester beobachtet werden. Die Robustheit der Analyse der mittleren Veränderung zur Baseline zu Woche 24 konnte somit gezeigt werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Hauptanalyse: Mittlere Veränderung im SF-36 PCS / MCS mit MMRM (VOYAGE 2)

Tabelle 4-92: Hauptanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung im SF-36 PCS / MCS zur Baseline zu Woche 24 mit MMRM aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Mittlere Veränderung im SF-36 PCS zur Baseline zu Woche 24									
Baseline	VOYAGE 2	260	45,13 (9,13)	n.a.	120	46,21 (8,93)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 2	260	52,81 (7,74)	7,2 [6,3; 8,0]	120	51,37 (8,36)	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									
Baseline	VOYAGE 2	260	41,57 (11,68)	n.a.	120	40,64 (10,68)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 2	260	49,27 (9,04)	8,1 [7,0; 9,1]	121	46,08 (10,23)	5,5 [4,0; 6,9]	2,6 [0,9; 4,3] 0,003	0,31 [0,1; 0,5]
<p>a. Der LS-Mean wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt die Behandlungsgruppe als festen Faktor, die Erhebungszeitpunkte als zufälligen Faktor, die Baseline-Werte als Kovariable und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet.</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MCS: Mental Component Summary; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; n.a.: nicht anwendbar; PCS: Physical Component Summary; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form</p>									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Quelle: (Janssen 2017e)									

Guselkumab zeigte bei der Analyse der mittleren Veränderung des SF-36 PCS und MCS zur Baseline zu Woche 24 eine statistisch signifikante Überlegenheit (Tabelle 4-92).

Sensitivitätsanalyse: Mittlere Veränderung im SF-36 PCS / MCS mit der Imputationsmethode LOCF (VOYAGE 2)

Tabelle 4-93: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung im SF-36 PCS / MCS zur Baseline zu Woche 24 mit der Imputationsmethode LOCF aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Mittlere Veränderung im SF-36 PCS zur Baseline zu Woche 24									
Baseline	VOYAGE 2	269	44,974 (9,230)	n.a.	131	45,956 (8,931)	n.a.	n.a.	n.a.
Woche 24	VOYAGE 2	269	52,707 (7,889)	7,1 [6,2; 7,9]	131	50,972 (8,569)	4,9 [3,8; 6,0]	2,181 [0,849; 3,514] 0,0014	0,325 [0,115; 0,535]
Mittlere Veränderung im SF-36 MCS zur Baseline zu Woche 24									
Baseline	VOYAGE 2	269	41,426 (11,662)	n.a.	131	40,295 (11,004)	n.a.	n.a.	n.a.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Woche 24	VOYAGE 2	269	49,055 (9,221)	8,1 [7,1; 9,1]	131	45,346 (11,078)	5,3 [3,9; 6,7]	2,794 [1,107; 4,482] 0,0012	0,329 [0,119; 0,539]

a. Der LS-Mean wurde anhand des Modells der Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Das ANCOVA Modell schloss dabei die Behandlungsgruppe und den Baseline-Wert als festen Effekt ein und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert.

b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MCS: Mental Component Summary; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; n.a. nicht anwendbar; PCS: Physical Component Summary; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form

Quelle: (Janssen 2017e)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die mittlere Veränderung im SF-36 PCS / MCS zur Baseline mit der Imputationsmethode LOCF sind konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (Tabelle 4-92). Die Robustheit der Ergebnisse konnte somit gezeigt werden.

Deskriptive Analysen

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

Aufgrund des Crossovers von Adalimumab zu Guselkumab zu Woche 28 sind die Ergebnisse der VOYAGE 2 Studie für den Endpunkt SF-36 zu Woche 48 nicht interpretierbar und werden daher zur Vervollständigung der Analysen in Tabelle 4-94 deskriptiv und ergänzend dargestellt. Diese Ergebnisse werden nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-94: Deskriptive Analyse: Ergebnisse für die mittleren Veränderungen im SF-36 PCS / MCS zur Baseline zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		
		N	MW (SD)	LS-Mean [95%-KI]
Mittlere Veränderung im SF-36 PCS zur Baseline zu Woche 48				
Baseline	VOYAGE 2	251	45,05 (9,20)	n.a.
Woche 48	VOYAGE 2	251	52,02 (7,79)	6,4 [5,6; 7,2]
Mittlere Veränderung im SF-36 MCS zur Baseline zu Woche 48				
Baseline	VOYAGE 2	251	41,43 (11,59)	n.a.
Woche 48	VOYAGE 2	251	48,42 (9,87)	6,4 [5,6; 7,2]
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least square-Mean; MCS: Mental Component Summary; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; n.a.: nicht anwendbar; PCS: Physical Component Summary; SD: Standardabweichung; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Quelle: (Janssen 2017e)				

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

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

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab in der Teilpopulation A ist eine Meta-Analyse nicht anwendbar, da nur eine Studie herangezogen wurde.

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.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab in der Teilpopulation B anhand des Endpunkts SF-36 PCS / MCS ist eine Meta-Analyse nicht anwendbar, da dieser Endpunkt nur in der VOYAGE 2 Studie erhoben wurde.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.6 Sicherheit und Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-95: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung									
<i>Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind</i>										
POLARIS	<p>Die Erfassung der aufgeführten Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit in der POLARIS Studie folgt den internationalen Standards über eine Kodierung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).</p> <p>Analysen: Für die POLARIS Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen in der As-treated-Population dargestellt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Art der Analyse</th> <th>Endpunkt</th> <th>Statistische Angaben</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Time-to-Event-Analyse</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ SUE ○ UE, die zum Therapieabbruch führten </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - 25%- und 75%-Quartile [95%-KI] - Mediane [95%-KI] - HR [95%-KI] <p><i>Hauptanalyse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - OC </td> </tr> <tr> <td>Gesamtrate zu Woche 24</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ SUE ○ UE, die zum Therapieabbruch führten </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des Chi-Quadrat-Tests </td> </tr> </tbody> </table>	Art der Analyse	Endpunkt	Statistische Angaben	Time-to-Event-Analyse	<ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ SUE ○ UE, die zum Therapieabbruch führten 	<ul style="list-style-type: none"> - 25%- und 75%-Quartile [95%-KI] - Mediane [95%-KI] - HR [95%-KI] <p><i>Hauptanalyse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - OC 	Gesamtrate zu Woche 24	<ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ SUE ○ UE, die zum Therapieabbruch führten 	<ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des Chi-Quadrat-Tests
Art der Analyse	Endpunkt	Statistische Angaben								
Time-to-Event-Analyse	<ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ SUE ○ UE, die zum Therapieabbruch führten 	<ul style="list-style-type: none"> - 25%- und 75%-Quartile [95%-KI] - Mediane [95%-KI] - HR [95%-KI] <p><i>Hauptanalyse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - OC 								
Gesamtrate zu Woche 24	<ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ SUE ○ UE, die zum Therapieabbruch führten 	<ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des Chi-Quadrat-Tests 								

Studie	Operationalisierung		
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl der Todesfälle (Mortalität) ○ UE nach PT (beim Vorliegen einer Inzidenzrate von $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe) ○ SUE nach PT ○ UE, die zum Therapieabbruch führten, nach PT 	<i>Hauptanalyse:</i> - OC
Für die Analyse der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden die Anteile von Patienten mit mindestens einem Ereignis während der Behandlung zu Woche 24 verglichen.			
<i>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</i>			
VOYAGE 1	Die Erfassung der aufgeführten Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit in der VOYAGE 1 Studie folgt den internationalen Standards über eine Kodierung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).		
	Analysen: Für die VOYAGE 1 Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen in der As-treated-Population dargestellt:		
	Art der Analyse	Endpunkt	Statistische Angaben
	Time-to-Event-Analyse	<ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ SUE ○ Schwere UE ○ UE, die zum Therapieabbruch führten 	- Mediane - HR [95%-KI] <i>Hauptanalyse:</i> - OC
	Gesamtrate zu Woche 28/48	<ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ SUE ○ Schwere UE ○ UE, die zum Therapieabbruch führten ○ Anzahl der Todesfälle (Mortalität) ○ UE von besonderem Interesse: Infektionen ○ UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle ○ Schwere UE nach PT (beim Vorliegen einer Inzidenzrate von $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe) ○ SUE nach PT (beim Vorliegen einer Inzidenzrate von $\geq 2\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe) 	- RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests <i>Hauptanalyse:</i> - OC

Studie	Operationalisierung		
		<ul style="list-style-type: none"> ○ UE, die zum Therapieabbruch führten, nach PT (beim Vorliegen einer Inzidenzrate von $\geq 1\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe) 	
Für die Analyse der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden die Anteile von Patienten mit mindestens einem Ereignis während der Behandlung zu Woche 28 bzw. 48 verglichen.			
VOYAGE 2	Die Erfassung der aufgeführten Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit in der VOYAGE 2 Studie entspricht der in der VOYAGE 1 Studie.		
Für die VOYAGE 2 Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen in der As-treated-Population dargestellt:			
	Art der Analyse	Endpunkt	Statistische Angaben
	Time-to-Event-Analyse	<ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ SUE ○ Schwere UE ○ UE, die zum Therapieabbruch führten 	<ul style="list-style-type: none"> - Mediane - HR [95%-KI] <p><i>Hauptanalyse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - OC
	Gesamtrate zu Woche 28	<ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ SUE ○ Schwere UE ○ UE, die zum Therapieabbruch führten ○ Anzahl der Todesfälle (Mortalität) ○ UE von besonderem Interesse: Infektionen ○ UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle ○ Schwere UE nach PT (beim Vorliegen einer Inzidenzrate von $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe) ○ SUE nach PT (beim Vorliegen einer Inzidenzrate von $\geq 2\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe) ○ UE, die zum Therapieabbruch führten, nach PT (beim Vorliegen einer Inzidenzrate von $\geq 1\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe) 	<ul style="list-style-type: none"> - RR, OR, RD [95%-KI] - p-Wert mittels des CMH-Tests <p><i>Hauptanalyse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - OC

Studie	Operationalisierung		
	Deskriptive Analysen zu Woche 48	<ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ SUE ○ Schwere UE ○ UE, die zum Therapieabbruch führten ○ Anzahl der Todesfälle ○ UE von besonderem Interesse: Infektionen ○ UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle ○ Schwere UE nach PT (beim Vorliegen einer Inzidenzrate von $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe) ○ SUE nach PT (beim Vorliegen einer Inzidenzrate von $\geq 2\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe) ○ UE, die zum Therapieabbruch führten, nach PT (beim Vorliegen einer Inzidenzrate von $\geq 1\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe) 	- Deskriptive Auswertung
<p>Für die Analyse der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden die Anteile von Patienten mit mindestens einem Ereignis während der Behandlung zu Woche 28 verglichen. Die Ergebnisse zu Woche 48 sind aufgrund des Crossovers von Adalimumab zu Guselkumab in Woche 28 nicht interpretierbar und werden daher zur Vervollständigung der Analysen im vorliegenden Dossier deskriptiv und ergänzend dargestellt.</p>			
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MI: Multiple Imputation; OC: Observed cases; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugte Begriffe (Preferred terms); RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<i>Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind</i>						
POLARIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<i>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</i>						
VOYAGE 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VOYAGE 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

POLARIS

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit in der POLARIS Studie als niedrig einzustufen. Da es sich um eine Open-Label Studie handelt, sind potenzielle Aspekte (fehlende Verblindung), welche die Ergebnisse verzerren könnten, theoretisch gegeben. Diese stellen aber keinen ausreichenden Grund dar die Qualität der erhobenen Daten in Frage zu stellen, da für die Reduzierung des Verzerrungspotentials der Endpunkterheber verblindet war. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die Verblindung des Endpunkterhebers nicht zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten, die entsprechend ihrer Zuteilung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (As-treated) analysiert wurden. Es fanden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit in der POLARIS Studie als niedrig einzustufen.

VOYAGE 1

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit in der VOYAGE 1 Studie

als niedrig einzustufen. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten, die entsprechend ihrer Zuteilung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (As-treated) analysiert wurden. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5%. Es fanden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit in der VOYAGE 1 Studie als niedrig einzustufen.

VOYAGE 2

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit in der VOYAGE 2 Studie als niedrig einzustufen. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten, die entsprechend ihrer Zuteilung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (As-treated) analysiert wurden. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5%. Es fanden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit in der VOYAGE 2 Studie als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Analysen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analysen des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit für die POLARIS Studie in der Teilpopulation A und für die VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien in der Teilpopulation B gemäß den in Abschnitt 4.2.5.2 erläuterten statistischen Verfahren dargestellt.

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

Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit (POLARIS)

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Guselkumab				Fumarsäureester				Guselkumab vs. Fumarsäureester	
	N	25%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	Median ^a (Tage) [95%-KI]	75%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	N	25%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	Median ^a (Tage) [95%-KI]	75%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
UE zu Woche 24										
POLARIS	60	9,5 [6,0; 14,0]	28,0 [14,0; 56,0]	140,0 [73,0;]	58	5,0 [1,0; 9,0]	14,0 [9,0; 20,0]	30,0 [20,0; 41,0]	0,39 [0,25; 0,59]	<0,0001
SUE zu Woche 24										
POLARIS	60	n.e. [;]	n.e. [;]	n.e. [;]	58	n.e. [;]	n.e. [;]	n.e. [;]	1,23 [0,21; 7,35]	0,8229
UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 24										
POLARIS	60	n.e. [;]	n.e. [;]	n.e. [;]	58	133,0 [28,0;]	n.e. [;]	n.e. [;]	<0,001 [<0,001;]	0,9899
<p>a. Das 25% - bzw. 75%-Quartil und der Median wurden basierend auf der KM-Methode ermittelt.</p> <p>b. Die HR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit der Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen berechnet. Bei fehlenden Response-Werten erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beobachtung.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan Meier; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der As-treated-Population; n.e.: nicht erreicht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PT: bevorzugte Begriffe (preferred terms); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: Janssen 2017a</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Guselkumab zeigte im Vergleich zu Fumarsäureester eine statistisch signifikante Überlegenheit zu Fumarsäureester für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UEs. Für SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten ergab sich zwischen Guselkumab und Fumarsäureester kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses.

Hauptanalyse: Gesamtrate für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit (POLARIS)

Tabelle 4-98: Hauptanalyse: Ergebnisse der Gesamtrate für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Fumarsäureester		Guselkumab vs. Fumarsäureester			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^b
UE zu Woche 24									
Woche 24	POLARIS	60	44 (73,3)	58	57 (98,3)	0,75 [0,64; 0,87]	0,05 [0,01; 0,38]	-0,249 [-0,366; -0,133]	0,0001
SUE zu Woche 24									
Woche 24	POLARIS	60	3 (5,0)	58	2 (3,4)	1,45 [0,25; 8,36]	1,47 [0,24; 9,16]	0,016 [-0,057; 0,088]	1,0000
UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 24									
Woche 24	POLARIS	60	0	58	16 (27,6)	0,00* [0,00; 0,00]	0,00* [0,00; 0,00]	-0,276 [-0,391; -0,161]	<0,0001
Anzahl der Todesfälle (Mortalität)									
Woche 24	POLARIS	60	0	59	0	-	-	-	-
UE nach PT^c									
Infektionen und Infestation									
Woche 24	POLARIS	60	30 (50,0)	58	25 (43,1)	1,16 [0,79; 1,71]	1,32 [0,64; 2,73]	0,069 [-0,111; 0,249]	0,4671

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Fumarsäureester		Guselkumab vs. Fumarsäureester			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^b
Nasopharyngitis									
Woche 24	POLARIS	60	20 (33,3)	58	15 (25,9)	1,29 [0,73; 2,27]	1,43 [0,65; 3,18]	0,075 [-0,089; 0,239]	0,4237
Rhinitis									
Woche 24	POLARIS	60	4 (6,7)	58	0	-	-	0,067 [0,004; 0,130]	0,1188
Harnwegsinfekt									
Woche 24	POLARIS	60	3 (5,0)	58	1 (1,7)	2,90 [0,31; 27,08]	3,00 [0,30; 29,71]	0,033 [-0,032; 0,097]	0,6187
SUE nach PT									
Thymusvergrößerung									
Woche 24	POLARIS	60	1 (1,7)	58	0	-	-	-	-
Leistenbruch									
Woche 24	POLARIS	60	1 (1,7)	58	0	-	-	-	-
Hydronephrose									
Woche 24	POLARIS	60	1 (1,7)	58	0	-	-	-	-
Sarkoidose									
Woche 24	POLARIS	60	0	58	1 (1,7)	-	-	-	-
Lipom									
Woche 24	POLARIS	60	0	58	1 (1,7)	-	-	-	-
UE, die zum Therapieabbruch führten, nach PT									
Diarrhö									
Woche 24	POLARIS	60	0	58	5 (8,6)	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Fumarsäureester		Guselkumab vs. Fumarsäureester			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^b
Obere Bauchschmerzen									
Woche 24	POLARIS	60	0	58	3 (5,2)	-	-	-	-
Blähungen									
Woche 24	POLARIS	60	0	58	1 (1,7)	-	-	-	-
Dyspepsie									
Woche 24	POLARIS	60	0	58	1 (1,7)	-	-	-	-
Magen-Darm-Schmerzen									
Woche 24	POLARIS	60	0	58	1 (1,7)	-	-	-	-
Übelkeit									
Woche 24	POLARIS	60	0	58	1 (1,7)	-	-	-	-
Lymphopenie									
Woche 24	POLARIS	60	0	58	6 (10,3)	-	-	-	-
Psoriasis									
Woche 24	POLARIS	60	0	58	2 (3,4)	-	-	-	-
Sarkoidose									
Woche 24	POLARIS	60	0	58	1 (1,7)	-	-	-	-
Hitzewallung									
Woche 24	POLARIS	60	0	58	1 (1,7)	-	-	-	-

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Fumarsäureester		Guselkumab vs. Fumarsäureester				
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^b	
a. Das zweiseitige asymptotische 95%-KI wird dargestellt. b. Der p-Wert wird anhand des Chi-Quadrat-Tests ermittelt c. In der POLARIS Studie werden die UE nach PT berichtet, für die der Anteil der Patienten $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe beträgt. *Bei Verwendung einer 0,5-Korrektur beträgt RR=0,03 [0,00; 0,48] und OR=0,02 [0,00; 0,36]. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der As-treated-Population; n: Anzahl der Ereignisse; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugte Begriffe (preferred terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (Janssen 2017a)										

Zu Woche 24 war der Anteil der Patienten mit UE unter Guselkumab signifikant geringer als unter Fumarsäureester. Diese Überlegenheit von Guselkumab konnte auch bei Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, beobachtet werden. Bezüglich SUE ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Guselkumab und Fumarsäureester.

Hinsichtlich UE von besonderem Interesse nach PT wurden die Ereignisse berichtet, für die der Anteil der Patienten $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe betrug. Dabei zeigte Fumarsäureester bei den PT „Infektionen und Infestation“, „Nasopharyngitis“, „Rhinitis“ und „Harnwegsinfekt“ einen numerischen Nachteil.

Hinsichtlich SUE nach PT traten im Guselkumab-Arm bei jeweils einem Patienten die PT „Thymusvergrößerung“, „Leistenbruch“ und „Hydronephrose“ auf. Die PT „Sarkoidose“ und „Lipom“ wurden bei jeweils einem Patienten im Fumarsäureester-Arm dokumentiert.

Zusammenfassend zeigte Guselkumab ein überlegenes Sicherheitsprofil im Vergleich zu Fumarsäureester.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
UE zu Woche 28/48									
Woche 28	VOYAGE 1	150	97 (64,7)	3,7	166	110 (66,3)	3,5	0,94 [0,72; 1,24]	0,6761
	VOYAGE 2	269	155 (57,6)	4,7	132	80 (60,6)	3,4	0,87 [0,66; 1,14]	0,3047
Woche 48	VOYAGE 1	150	114 (76,0)	3,7	166	122 (73,5)	3,5	1,01 [0,78; 1,30]	0,9497
Schweren UE zu Woche 28/48									
Woche 28	VOYAGE 1	150	4 (2,7)	n.e.	166	8 (4,8)	n.e.	0,54 [0,16; 1,80]	0,3172
	VOYAGE 2	269	3 (1,1)	n.e.	132	5 (3,8)	n.e.	0,28 [0,07; 1,18]	0,0819
Woche 48	VOYAGE 1	150	7 (4,7)	n.e.	166	12 (7,2)	n.e.	0,62 [0,24; 1,57]	0,3140
SUE zu Woche 28/48									
Woche 28	VOYAGE 1	150	3 (2,0)	n.e.	166	7 (4,2)	n.e.	0,47 [0,12; 1,81]	0,2699

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
	VOYAGE 2	269	9 (3,3)	n.e.	132	6 (4,5)	n.e.	0,70 [0,25; 1,97]	0,4980
Woche 48	VOYAGE 1	150	6 (4,0)	n.e.	166	11 (6,6)	n.e.	0,58 [0,22; 1,58]	0,2884
UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28/48									
Woche 28	VOYAGE 1	150	2 (1,3)	n.e.	166	6 (3,6)	n.e.	0,36 [0,07; 1,79]	0,2115
	VOYAGE 2	269	4 (1,5)	n.e.	132	4 (3,0)	n.e.	0,48 [0,12; 1,91]	0,2942
Woche 48	VOYAGE 1	150	3 (2,0)	n.e.	166	7 (4,2)	n.e.	0,46 [0,12; 1,78]	0,2600
UE von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28/48									
Woche 28	VOYAGE 1	150	51 (34,0)	n.e.	166	61 (36,7)	n.e.	0,88 [0,61; 1,28]	0,5031
	VOYAGE 2	269	91 (33,8)	n.e.	132	42 (31,8)	n.e.	1,00 [0,70; 1,45]	0,9819
Woche 48	VOYAGE 1	150	78 (52,0)	9,4	166	79 (47,6)	10,8	1,04 [0,76; 1,43]	0,7874
UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28/48									
Woche 28	VOYAGE 1	150	5 (3,3)	n.e.	166	14 (8,4)	n.e.	0,39 [0,14; 1,07]	0,0675
	VOYAGE 2	269	13 (4,8)	n.e.	132	11 (8,3)	n.e.	0,56 [0,25; 1,25]	0,1566
Woche 48	VOYAGE 1	150	6 (4,0)	n.e.	166	15 (9,0)	n.e.	0,43 [0,17; 1,10]	0,0788

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
UE nach PT, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28/48^c									
Psoriasis									
Woche 28	VOYAGE 1	150	0 (0,0)	n.e.	166	2 (1,2)	n.e.	-	-
Woche 48	VOYAGE 1	150	0 (0,0)	n.e.	166	3 (1,8)	n.e.	-	-
<p>a. Der Median wurde basierend auf der KM-Methode ermittelt.</p> <p>b. Die HR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit der Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen berechnet.</p> <p>c. Es werden die UE, die zum Therapieabbruch führten, nach PT berichtet, für die der Anteil der Patienten $\geq 1\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe beträgt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan Meier; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der As-treated-Population; n.e. nicht erreicht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PT: bevorzugte Begriffe (Preferred terms); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; Woche 28/48: Woche 28 und / oder 48</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>									

In der VOYAGE 1 Studie verstarb ein Patient im Adalimumab-Arm am Tag 222. In der VOYAGE 2 Studie traten keine Todesfälle auf. Für die Time-to-Event-Analysen der Sicherheit und Verträglichkeit zeigte sich für keinen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Guselkumab und Adalimumab.

Hinsichtlich schwerer UE nach PT lagen die Anteile der Patienten in beiden Behandlungsgruppen für alle PT unter 5%. Auch für alle SUE nach PT waren die Anteile der Patienten in beiden Behandlungsgruppen unter 2%. Daher wurden die schweren UE bzw. SUE nach PT nicht in Tabelle 4-99 dargestellt.

Zusammenfassend zeigte Guselkumab ein vergleichbares Sicherheitsprofil zu Adalimumab.

Hauptanalyse: Gesamtrate für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-100: Hauptanalyse: Ergebnisse der Gesamtrate für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 28/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
UE zu Woche 28/48									
Woche 28	VOYAGE 1	150	97 (64,7)	166	110 (66,3)	0,98 [0,83; 1,15]	0,93 [0,59; 1,48]	-0,0160 [-0,1210; 0,0890]	0,8130
	VOYAGE 2	269	155 (57,6)	132	80 (60,6)	0,95 [0,80; 1,13]	0,88 [0,58; 1,35]	-0,0299 [-0,1320; 0,0723]	0,5910
Woche 48	VOYAGE 1	150	114 (76,0)	166	122 (73,5)	1,03 [0,91; 1,18]	1,14 [0,69; 1,90]	0,0251 [-0,0707; 0,1209]	0,6977
Schweren UE zu Woche 28/48									
Woche 28	VOYAGE 1	150	4 (2,7)	166	8 (4,8)	0,55 [0,17; 1,80]	0,54 [0,16; 1,84]	-0,0215 [-0,0631; 0,0200]	0,3860
	VOYAGE 2	269	3 (1,1)	132	5 (3,8)	0,29 [0,07; 1,21]	0,29 [0,07; 1,22]	-0,0267 [-0,0616; 0,0082]	0,1212
Woche 48	VOYAGE 1	150	7 (4,7)	166	12 (7,2)	0,65 [0,26; 1,60]	0,63 [0,24; 1,64]	-0,0256 [-0,0775; 0,0263]	0,3567
SUE zu Woche 28/48									
Woche 28	VOYAGE 1	150	3 (2,0)	166	7 (4,2)	0,47 [0,13; 1,80]	0,46 [0,12; 1,83]	-0,0222 [-0,0601; 0,0157]	0,3423
	VOYAGE 2	269	9 (3,3)	132	6 (4,5)	0,74 [0,27; 2,03]	0,73 [0,25; 2,09]	-0,0120 [-0,0535; 0,0295]	0,5809
Woche 48	VOYAGE 1	150	6 (4,0)	166	11 (6,6)	0,60 [0,23; 1,59]	0,59 [0,21; 1,63]	-0,0263 [-0,0754; 0,0229]	0,3299
UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28/48									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Woche 28	VOYAGE 1	150	2 (1,3)	166	6 (3,6)	0,37 [0,08; 1,80]	0,36 [0,07; 1,81]	-0,0228 [-0,0566; 0,0110]	0,2879
	VOYAGE 2	269	4 (1,5)	132	4 (3,0)	0,49 [0,13; 1,93]	0,48 [0,12; 1,96]	-0,0154 [-0,0481; 0,0172]	0,4476
Woche 48	VOYAGE 1	150	3 (2,0)	166	7 (4,2)	0,47 [0,13; 1,80]	0,46 [0,12; 1,83]	-0,0222 [-0,0601; 0,0157]	0,3423
Anzahl der Todesfälle (Mortalität)									
Woche 28	VOYAGE 1	150	0	166	0	-	-	-	-
	VOYAGE 2	269	0	132	0	-	-	-	-
Woche 48	VOYAGE 1	150	0	166	1 (0,6)	-	-	-	-
UE von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28/48									
Woche 28	VOYAGE 1	150	51 (34,0)	166	61 (36,7)	0,93 [0,69; 1,25]	0,89 [0,56; 1,41]	-0,0275 [-0,1329; 0,0780]	0,6388
	VOYAGE 2	269	91 (33,8)	132	42 (31,8)	1,06 [0,79; 1,44]	1,10 [0,70; 1,71]	0,0201 [-0,0774; 0,1176]	0,7355
Woche 48	VOYAGE 1	150	78 (52,0)	166	79 (47,6)	1,09 [0,88; 1,36]	1,19 [0,77; 1,86]	0,0441 [-0,0662; 0,1544]	0,4992
UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28/48									
Woche 28	VOYAGE 1	150	5 (3,3)	166	14 (8,4)	0,40 [0,15; 1,07]	0,37 [0,13; 1,07]	-0,0510 [-0,1021; 0,0001]	0,0620
	VOYAGE 2	269	13 (4,8)	132	11 (8,3)	0,58 [0,27; 1,26]	0,56 [0,24; 1,28]	-0,0350 [-0,0887; 0,0187]	0,1820
Woche 48	VOYAGE 1	150	6 (4,0)	166	15 (9,0)	0,44 [0,18; 1,11]	0,42 [0,16; 1,11]	-0,0504 [-0,1041; 0,0034]	0,1116
UE nach PT, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28/48^b									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Psoriasis									
Woche 28	VOYAGE 1	150	0 (0,0)	166	2 (1,2)	-	-	-	-
Woche 48	VOYAGE 1	150	0 (0,0)	166	3 (1,8)	-	-	-	-
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochrane-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).</p> <p>b. Es werden die UE, die zum Therapieabbruch führten, nach PT berichtet, für die der Anteil der Patienten $\geq 1\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe beträgt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten der As-treated-Population; n: Anzahl der Responder; n.a.: nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugte Begriffe (Preferred terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: (Janssen 2017e)</p>									

In der VOYAGE 1 Studie verstarb ein Patient im Adalimumab-Arm am Tag 222. In der VOYAGE 2 Studie traten keine Todesfälle auf. Zu Woche 28 und Woche 48 zeigte sich für keinen Endpunkt zu Sicherheit und Verträglichkeit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Guselkumab und Adalimumab. Bei Vermeidung der SUE konnten numerische Vorteile von Guselkumab zu Woche 28 und 48 in der VOYAGE 1 Studie beobachtet werden.

Konsistente numerische Vorteile von Guselkumab konnten auch für schwere UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, zu Woche 28 und 48 in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien beobachtet werden. Die Anteile der Patienten mit schweren UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, waren unter Guselkumab um ca. 2% geringer als unter Adalimumab.

Hinsichtlich UE von besonderem Interesse nach PT, die zum Therapieabbruch führten, wurden die Ereignisse berichtet, für die der Anteil der Patienten $\geq 1\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe betrug. Hinsichtlich schwerer UE nach PT lagen die Anteile der Patienten in beiden Behandlungsgruppen für alle PT unter 5%. Auch für alle SUE nach PT waren die Anteile der Patienten in beiden Behandlungsgruppen unter 2%. Daher wurden die schweren UE bzw. SUE nach PT nicht in Tabelle 4-100 dargestellt.

Zusammenfassend zeigte Guselkumab ein vergleichbares Sicherheitsprofil zu Adalimumab.

Deskriptive Analysen

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 Tabelle 4-101 werden die Ergebnisse der VOYAGE 2 Studie für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 48 deskriptiv dargestellt. Die Ergebnisse zu Woche 48 der Studie sind aufgrund des Crossovers von der zVT Adalimumab zu Guselkumab in Woche 28 nicht interpretierbar und werden daher nur zur Vervollständigung der Analysen im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt. Diese Ergebnisse werden nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-101: Deskriptive Analyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab	
		N	n (%)
UE zu Woche 48			
Woche 48	VOYAGE 2	269	182 (67,7)
SUE zu Woche 48			
Woche 48	VOYAGE 2	269	14 (5,2)
Schweren UE zu Woche 48			
Woche 48	VOYAGE 2	269	7 (2,6)
UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 48			
Woche 48	VOYAGE 2	269	4 (1,5)
Anzahl der Todesfälle zu Woche 48			
Woche 48	VOYAGE 2	269	0
UE von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48			
Woche 48	VOYAGE 2	269	117 (43,5)
UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 48			
Woche 48	VOYAGE 2	269	16 (5,9)
N: Anzahl der Patienten der As-treated-Population; n: Anzahl der Responder; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (Janssen 2017e)			

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

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

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab in der Teilpopulation A ist eine Meta-Analyse nicht anwendbar, da nur eine Studie herangezogen wurde.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Meta-Analysen des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit für die VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien gemäß dem in Abschnitt 4.2.5.2 erläuterten statistischen Verfahren dargestellt.

Hauptanalyse: Meta-Analyse mit festen Effekten für die Time-to-Event-Analysen des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-102: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für die Time-to-Event-Analysen des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert
UE zu Woche 28									
Woche 28	VOYAGE 1	150	97 (64,7)	3,7 [;]	166	110 (66,3)	3,5 [;]	0,94 [0,72; 1,24]	0,6761 ^b
	VOYAGE 2	269	155 (57,6)	4,7 [;]	132	80 (60,6)	3,4 [;]	0,87 [0,66; 1,14]	0,3047 ^b
<i>Meta-Analyse</i>		419	252 (60,1)	-	298	190 (63,8)	-	0,90 [0,75; 1,10]	0,31 ^c
<i>Heterogenität^{d e}</i>								I ² =0%; p=0,67	
SUE zu Woche 28									
Woche 28	VOYAGE 1	150	3 (2,0)	n.e.	166	7 (4,2)	n.e.	0,47 [0,12; 1,80]	0,2699 ^b
	VOYAGE 2	269	9 (3,3)	n.e.	132	6 (4,5)	n.e.	0,70 [0,25; 1,97]	0,4980 ^b
<i>Meta-Analyse</i>		419	12 (2,9)	-	298	13 (4,4)	-	0,60 [0,27; 1,37]	0,23 ^c
<i>Heterogenität^{d e}</i>								I ² =0%; p=0,64	
Schweren UE zu Woche 28									
Woche 28	VOYAGE 1	150	4 (2,7)	n.e.	166	8 (4,8)	n.e.	0,54 [0,16; 1,80]	0,3172 ^b

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert
	VOYAGE 2	269	3 (1,1)	n.e.	132	5 (3,8)	n.e.	0,28 [0,07; 1,18]	0,0819 ^b
Meta-Analyse		419	7 (1,7)	-	298	13 (4,4)	-	0,41 [0,16; 1,04]	0,06 ^c
Heterogenität^{d e}								I ² =0%; p=0,49	
UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28									
Woche 28	VOYAGE 1	150	2 (1,3)	n.e.	166	6 (3,6)	n.e.	0,36 [0,07; 1,79]	0,2115 ^b
	VOYAGE 2	269	4 (1,5)	n.e.	132	4 (3,0)	n.e.	0,48 [0,12; 1,90]	0,2942 ^b
Meta-Analyse		419	6 (1,4)	-	298	11 (3,7)	-	0,42 [0,15; 1,20]	0,11 ^c
Heterogenität^{d e}								I ² =0%; p=0,80	
UE von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28									
Woche 28	VOYAGE 1	150	51 (34,0)	n.e.	166	61 (36,7)	n.e.	0,88 [0,61; 1,28]	0,5031 ^b
	VOYAGE 2	269	91 (33,8)	n.e.	132	42 (31,8)	n.e.	1,00 [0,70; 1,45]	0,9819 ^b
Meta-Analyse		419	142 (33,9)	-	298	103 (34,6)	-	0,94 [0,73; 1,22]	0,65 ^c
Heterogenität^{d e}								I ² =0%; p=0,62	
UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28									
Woche 28	VOYAGE 1	150	5 (3,3)	n.e.	166	14 (8,4)	n.e.	0,38 [0,14; 1,07]	0,0675 ^b

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert
	VOYAGE 2	269	13 (4,8)	n.e.	132	11 (8,3)	n.e.	0,56 [0,25; 1,25]	0,1566 ^b
Meta-Analyse		419	18 (4,3)	-	298	25 (8,4)	-	0,48 [0,26; 0,91]	0,02 ^c
Heterogenität^{d e}								I ² =0%; p=0,57	

a. Der Median wurde basierend auf der KM-Methode ermittelt.
 b. Die HR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit der Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen berechnet.
 c. Der p-Wert bezieht sich auf den gesamten Effekt in der Meta-Analyse mit festen Effekten.
 d. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q-Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei p<0,05; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst.
 e. I² von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substanziell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert.
 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan Meier; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der As-treated-Population; n.e. nicht erreicht; PT: bevorzugte Begriffe (Preferred terms); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis
 Quelle: (Janssen 2017c)

Das vergleichbare Sicherheitsprofil von Guselkumab vs. Adalimumab hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses konnte für alle UE-Kategorien durch den homogenen gewichteten Gesamteffekt beider Studien untermauert werden und eine Überlegenheit in dem Endpunkt UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle gezeigt werden (Tabelle 4-102).

Sensitivitätsanalyse: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die Time-to-Event-Analysen des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-103: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die Time-to-Event-Analysen des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert
UE zu Woche 28									
Woche 28	VOYAGE 1	150	97 (64,7)	3,7 [;]	166	110 (66,3)	3,5 [;]	0,94 [0,72; 1,24]	0,6761 ^b
	VOYAGE 2	269	155 (57,6)	4,7 [;]	132	80 (60,6)	3,4 [;]	0,87 [0,66; 1,14]	0,3047 ^b
<i>Meta-Analyse</i>		419	252 (60,1)	-	298	190 (63,8)	-	0,90 [0,75; 1,10]	0,31 ^c
<i>Heterogenität^{d e}</i>								I ² =0%; τ ² =0; p=0,67	
SUE zu Woche 28									
Woche 28	VOYAGE 1	150	3 (2,0)	n.e.	166	7 (4,2)	n.e.	0,47 [0,12; 1,80]	0,2699 ^b
	VOYAGE 2	269	9 (3,3)	n.e.	132	6 (4,5)	n.e.	0,70 [0,25; 1,97]	0,4980 ^b
<i>Meta-Analyse</i>		419	12 (2,9)	-	298	13 (4,4)	-	0,60 [0,27; 1,37]	0,23 ^c
<i>Heterogenität^{d e}</i>								I ² =0%; τ ² =0; p=0,64	
Schweren UE zu Woche 28									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert
Woche 28	VOYAGE 1	150	4 (2,7)	n.e.	166	8 (4,8)	n.e.	0,54 [0,16; 1,80]	0,3172 ^b
	VOYAGE 2	269	3 (1,1)	n.e.	132	5 (3,8)	n.e.	0,28 [0,07; 1,18]	0,0819 ^b
<i>Meta-Analyse</i>		419	7 (1,7)	-	298	13 (4,4)	-	0,41 [0,16; 1,04]	0,06 ^c
<i>Heterogenität^{d e}</i>								I ² =0%; τ^2 =0; p=0,49	
UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28									
Woche 28	VOYAGE 1	150	2 (1,3)	n.e.	166	6 (3,6)	n.e.	0,36 [0,07; 1,79]	0,2115 ^b
	VOYAGE 2	269	4 (1,5)	n.e.	132	4 (3,0)	n.e.	0,48 [0,12; 1,90]	0,2942 ^b
<i>Meta-Analyse</i>		419	6 (1,4)	-	298	11 (3,7)	-	0,42 [0,15; 1,20]	0,11 ^c
<i>Heterogenität^{d e}</i>								I ² =0%; τ^2 =0; p=0,80	
UE von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28									
Woche 28	VOYAGE 1	150	51 (34,0)	n.e.	166	61 (36,7)	n.e.	0,88 [0,61; 1,28]	0,5031 ^b
	VOYAGE 2	269	91 (33,8)	n.e.	132	42 (31,8)	n.e.	1,00 [0,70; 1,45]	0,9819 ^b
<i>Meta-Analyse</i>		419	142 (33,9)	-	298	103 (34,6)	-	0,94 [0,73; 1,22]	0,65 ^c
<i>Heterogenität^{d e}</i>								I ² =0%; τ^2 =0; p=0,62	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
		N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert
UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28									
Woche 28	VOYAGE 1	150	5 (3,3)	n.e.	166	14 (8,4)	n.e.	0,38 [0,14; 1,07]	0,0675 ^b
	VOYAGE 2	269	13 (4,8)	n.e.	132	11 (8,3)	n.e.	0,56 [0,25; 1,25]	0,1566 ^b
<i>Meta-Analyse</i>		419	18 (4,3)	-	298	25 (8,4)	-	0,48 [0,26; 0,91]	0,02 ^c
<i>Heterogenität^{d e}</i>								I ² =0%; τ ² =0; p=0,57	
<p>a. Der Median wurde basierend auf der KM-Methode ermittelt.</p> <p>b. Die HR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit der Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen berechnet.</p> <p>c. Der p-Wert bezieht sich auf den gesamten Effekt in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten.</p> <p>d. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q-Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei p<0,05; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst.</p> <p>e. I² von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substanziell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan Meier; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten der As-treated-Population; n.e. nicht erreicht; PT: bevorzugte Begriffe (Preferred terms); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: (Janssen 2017c)</p>									

Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten konnte das vergleichbare Sicherheitsprofil von Guselkumab vs. Adalimumab hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für alle UE-Kategorien durch den homogenen gewichteten Gesamteffekt beider Studien untermauert werden und eine Überlegenheit in dem Endpunkt UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle gezeigt werden (Tabelle 4-103).

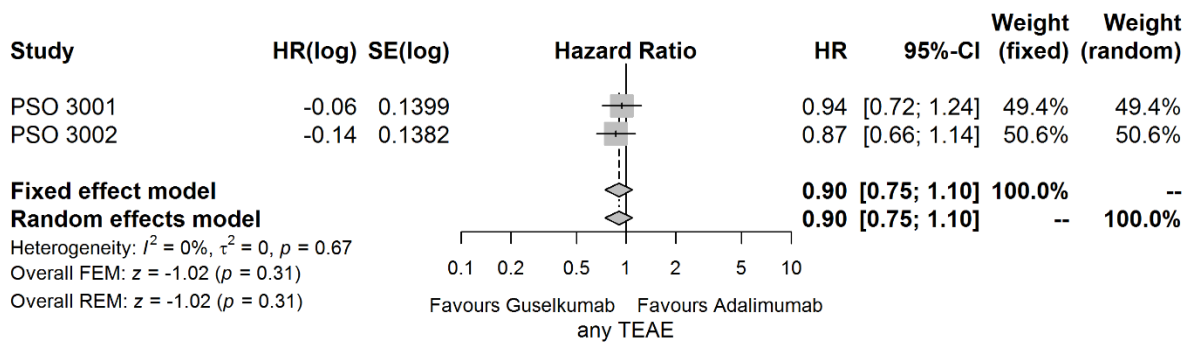


Abbildung 4-36: Meta-Analyse für die Time-to-Event-Analysen des Endpunkts UE zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab

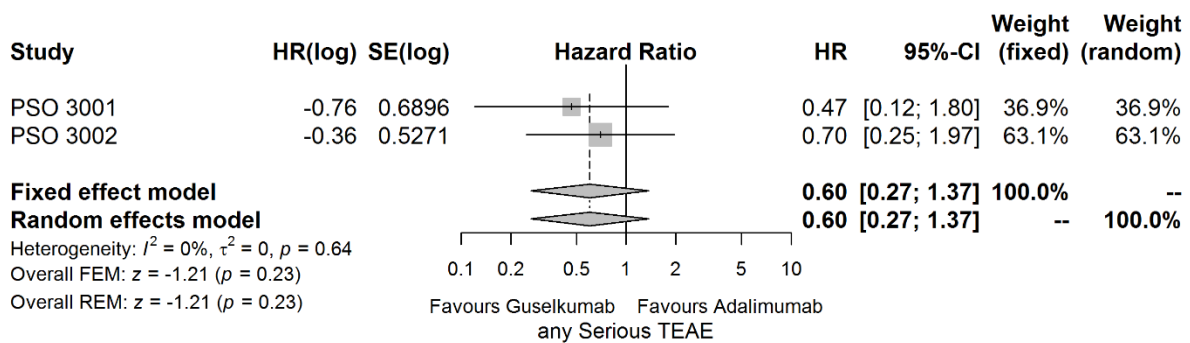


Abbildung 4-37: Meta-Analyse für die Time-to-Event-Analysen des Endpunkts SUE zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

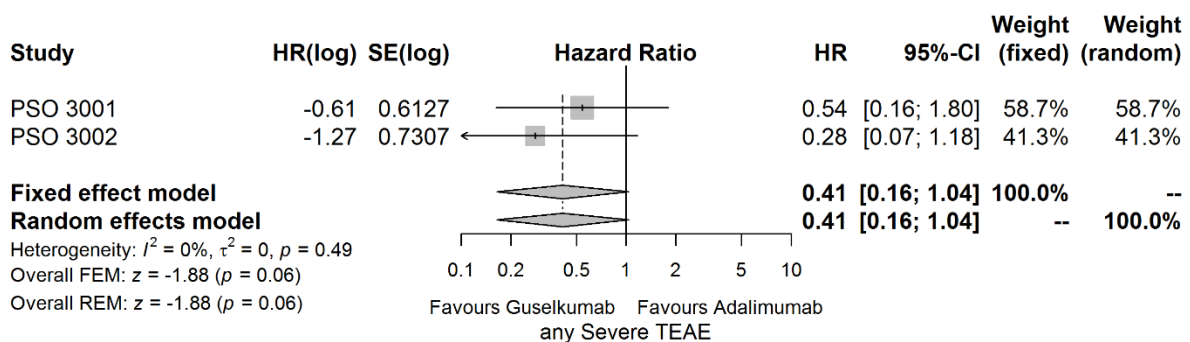


Abbildung 4-38: Meta-Analyse für die Time-to-Event-Analysen des Endpunkts schwere UE zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

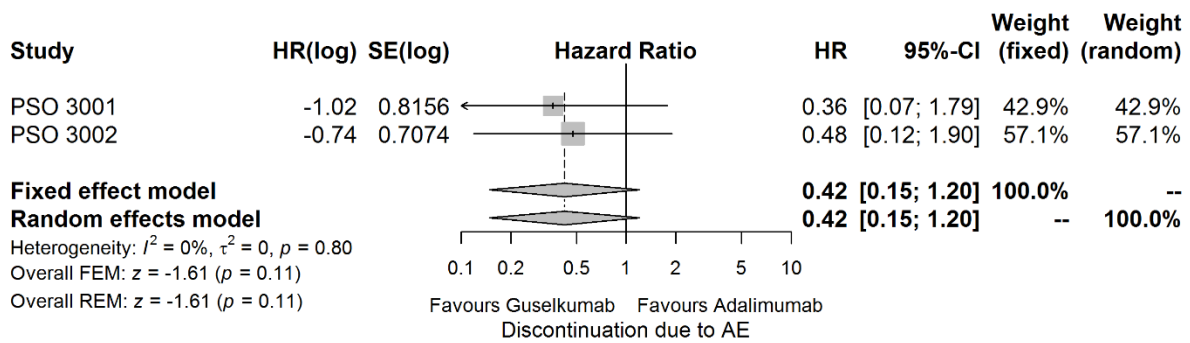


Abbildung 4-39: Meta-Analyse für die Time-to-Event-Analysen des Endpunkts UE die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

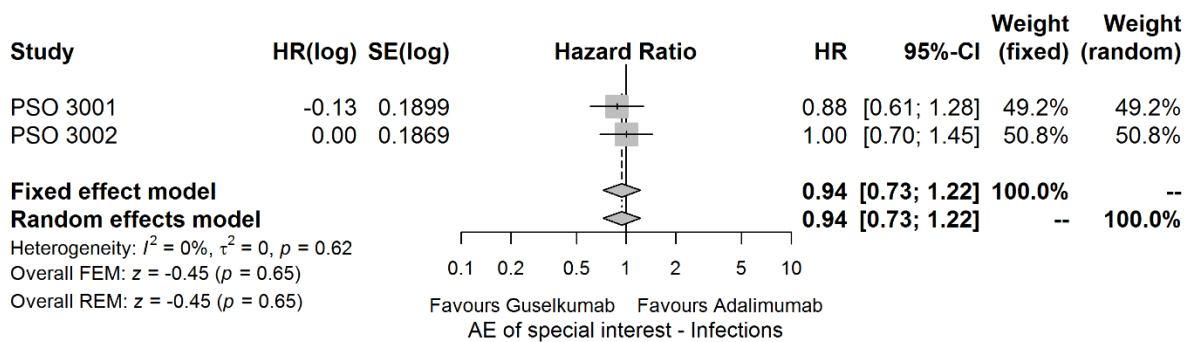


Abbildung 4-40: Meta-Analyse für die Time-to-Event-Analysen des Endpunkts UE von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

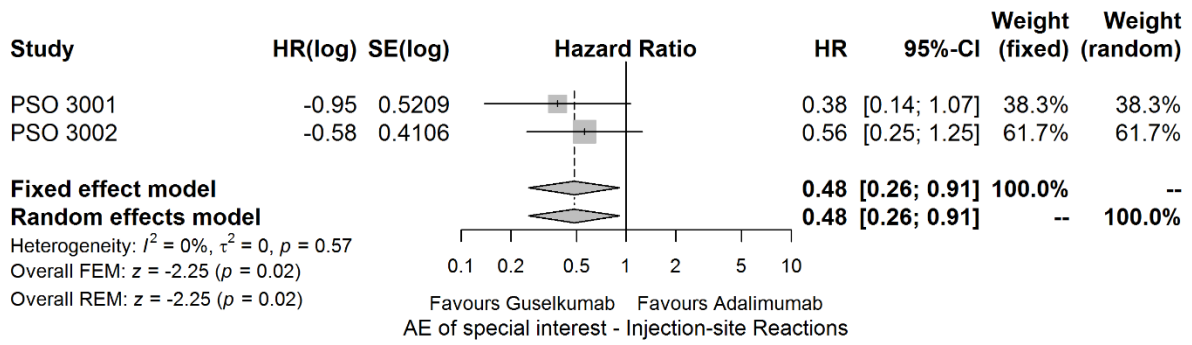


Abbildung 4-41: Meta-Analyse für die Time-to-Event-Analysen des Endpunkts UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

Hauptanalyse: Meta-Analyse mit festen Effekten für die Gesamtrate des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-104: Hauptanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten für die Gesamtrate des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab		
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	p-Wert
UE zu Woche 28								
Woche 28	VOYAGE 1	150	97 (64,7)	166	110 (66,3)	0,98 [0,83; 1,15]	0,93 [0,59; 1,48]	0,8130 ^{ab}
	VOYAGE 2	269	155 (57,6)	132	80 (60,6)	0,95 [0,80; 1,13]	0,88 [0,58; 1,35]	0,5910 ^{ab}
Gesamteffekt		419	252 (60,1)	298	190 (63,8)	0,96 [0,86; 1,08]	0,91 [0,66; 1,24]	0,54 ^a
Hetoregenität^{c d}						I ² =0%; p=0,83	I ² =0%; p=0,87	
SUE zu Woche 28^e								
Woche 28	VOYAGE 1	150	3 (2,0)	166	7 (4,2)	0,47 [0,12; 1,80]	0,46 [0,12; 1,83]	0,3423 ^{ab}
	VOYAGE 2	269	9 (3,3)	132	6 (4,5)	0,74 [0,27; 2,02]	0,73 [0,25; 2,09]	0,5809 ^{ab}
Gesamteffekt		419	12 (2,9)	298	13 (4,4)	0,63 [0,28; 1,40]	0,61 [0,27; 1,42]	0,26 ^a
Heterogenität^{c d}						I ² =0%; p=0,61	I ² =0%; p=0,61	
Schweren UE zu Woche 28^f								
Woche 28	VOYAGE 1	150	4 (2,7)	166	8 (4,8)	0,55 [0,17; 1,80]	0,54 [0,16; 1,83]	0,3860 ^{ab}
	VOYAGE 2	269	3 (1,1)	132	5 (3,8)	0,29 [0,07; 1,22]	0,29 [0,07; 1,22]	0,1212 ^{ab}
Gesamteffekt		419	7 (1,7)	298	13 (4,4)	0,43 [0,17; 1,06]	0,42 [0,16; 1,06]	0,07 ^a
Heterogenität^{c d}						I ² =0%; p=0,50	I ² =0%; p=0,51	
UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28^g								
Woche 28	VOYAGE 1	150	2 (1,3)	166	6 (3,6)	0,37 [0,08; 1,80]	0,36 [0,07; 1,81]	0,2879 ^{ab}
	VOYAGE 2	269	4 (1,5)	132	4 (3,0)	0,49 [0,12; 1,93]	0,48 [0,12; 1,96]	0,4476 ^{ab}
Gesamteffekt		419	6 (1,4)	298	11 (3,7)	0,43 [0,15; 1,22]	0,43 [0,15; 1,23]	0,11 ^a

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab		
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	p-Wert
Heterogenität^{c d}						I ² =0%; p=0,79	I ² =0%; p=0,79	
UE von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28								
Woche 28	VOYAGE 1	150	51 (34,0)	166	61 (36,7)	0,92 [0,69; 1,25]	0,89 [0,56; 1,41]	0,6388 ^{a b}
	VOYAGE 2	269	91 (33,8)	132	42 (31,8)	1,06 [0,79; 1,44]	1,10 [0,70; 1,71]	0,7355 ^{a b}
Gesamteffekt						0,99 [0,80; 1,23]	0,99 [0,72; 1,36]	0,94 ^a
Heterogenität^{c d}		419	142 (33,9)	298	103 (34,6)	I ² =0%; p=0,52	I ² =0%; p=0,52	
UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28								
Woche 28	VOYAGE 1	150	5 (3,3)	166	14 (8,4)	0,40 [0,15; 1,07]	0,37 [0,13; 1,07]	0,0620 ^{a b}
	VOYAGE 2	269	13 (4,8)	132	11 (8,3)	0,58 [0,27; 1,26]	0,56 [0,24; 1,28]	0,1820 ^{a b}
Gesamteffekt						0,50 [0,27; 0,93]	0,48 [0,25; 0,92]	0,03 ^a
Heterogenität^{c d}		419	18 (4,3)	298	25 (8,4)	I ² =0%; p=0,55	I ² =0%; p=0,56	
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR.</p> <p>b. Der p-Wert wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).</p> <p>c. Der p-Wert wird anhand des Cochran Q Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei p<0,05; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst.</p> <p>d. I² von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substantiell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert.</p> <p>e. Es werden die SUE nach PT berichtet, für die der Anteil der Patienten ≥2% in mindestens einer Behandlungsgruppe beträgt.</p> <p>f. Es werden die schweren UE nach PT berichtet, für die der Anteil der Patienten ≥5% in mindestens einer Behandlungsgruppe beträgt.</p> <p>g. Es werden die UE, die zum Therapieabbruch führten, nach PT berichtet, für die der Anteil der Patienten ≥1% in mindestens einer Behandlungsgruppe beträgt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten der As-treated-Population; n: Anzahl der Responder; n.a.: nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugte Begriffe (Preferred terms); RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: (Janssen 2017c)</p>								

Das vergleichbare Sicherheitsprofil von Guselkumab vs. Adalimumab hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit konnte für alle UE-Kategorien durch den homogenen gewichteten Gesamteffekt beider Studien untermauert werden und eine Überlegenheit in dem

Endpunkt UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle gezeigt werden (Tabelle 4-104).

Sensitivitätsanalyse: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die Gesamtrate des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-105: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die Gesamtrate des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab		
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	p-Wert
UE zu Woche 28								
Woche 28	VOYAGE 1	150	97 (64,7)	166	110 (66,3)	0,98 [0,83; 1,15]	0,93 [0,59; 1,48]	0,8130 ^{a b}
	VOYAGE 2	269	155 (57,6)	132	80 (60,6)	0,95 [0,80; 1,13]	0,88 [0,58; 1,35]	0,5910 ^{a b}
Gesamteffekt		419	252 (60,1)	298	190 (63,8)	0,96 [0,86; 1,08]	0,91 [0,66; 1,24]	0,54 ^a
Heterogenität^{c d}						I ² =0%; τ ² =0; p=0,83	I ² =0%; τ ² =0; p=0,87	
SUE zu Woche 28^e								
Woche 28	VOYAGE 1	150	3 (2,0)	166	7 (4,2)	0,47 [0,12; 1,80]	0,46 [0,12; 1,83]	0,3423 ^{a b}
	VOYAGE 2	269	9 (3,3)	132	6 (4,5)	0,74 [0,27; 2,02]	0,73 [0,25; 2,09]	0,5809 ^{a b}
Gesamteffekt		419	12 (2,9)	298	13 (4,4)	0,63 [0,28; 1,40]	0,61 [0,27; 1,42]	0,26 ^a
Heterogenität^{c d}						I ² =0%; τ ² =0; p=0,61	I ² =0%; τ ² =0; p=0,61	
Schweren UE zu Woche 28^f								
Woche 28	VOYAGE 1	150	4 (2,7)	166	8 (4,8)	0,55 [0,17; 1,80]	0,54 [0,16; 1,83]	0,3860 ^{a b}
	VOYAGE 2	269	3 (1,1)	132	5 (3,8)	0,29 [0,07; 1,22]	0,29 [0,07; 1,22]	0,1212 ^{a b}
Gesamteffekt		419	7 (1,7)	298	13 (4,4)	0,43 [0,17; 1,06]	0,42 [0,16; 1,06]	0,07 ^a
Heterogenität^{c d}						I ² =0%; τ ² =0; p=0,50	I ² =0%; τ ² =0; p=0,51	
UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28^g								

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab		
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	p-Wert
Woche 28	VOYAGE 1	150	2 (1,3)	166	6 (3,6)	0,37 [0,08; 1,80]	0,36 [0,07; 1,81]	0,2879 ^{a,b}
	VOYAGE 2	269	4 (1,5)	132	4 (3,0)	0,49 [0,12; 1,93]	0,48 [0,12; 1,96]	0,4476 ^{a,b}
Gesamteffekt		419	6 (1,4)	298	11 (3,7)	0,43 [0,15; 1,22]	0,43 [0,15; 1,23]	0,11 ^a
Heterogenität^{c,d}						I ² =0%; τ^2 =0; p=0,79	I ² =0%; τ^2 =0; p=0,79	
UE von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28								
Woche 28	VOYAGE 1	150	51 (34,0)	166	61 (36,7)	0,92 [0,69; 1,25]	0,89 [0,56; 1,41]	0,6388 ^{a,b}
	VOYAGE 2	269	91 (33,8)	132	42 (31,8)	1,06 [0,79; 1,44]	1,10 [0,70; 1,71]	0,7355 ^{a,b}
Gesamteffekt		419	142 (33,9)	298	103 (34,6)	0,99 [0,80; 1,23]	0,99 [0,72; 1,36]	0,94 ^a
Heterogenität^{c,d}						I ² =0%; τ^2 =0; p=0,52	I ² =0%; τ^2 =0; p=0,52	
UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28								
Woche 28	VOYAGE 1	150	5 (3,3)	166	14 (8,4)	0,40 [0,15; 1,07]	0,37 [0,13; 1,07]	0,0620 ^{a,b}
	VOYAGE 2	269	13 (4,8)	132	11 (8,3)	0,58 [0,27; 1,26]	0,56 [0,24; 1,28]	0,1820 ^{a,b}
Gesamteffekt		419	18 (4,3)	298	25 (8,4)	0,50 [0,27; 0,93]	0,48 [0,25; 0,92]	0,03 ^a
Heterogenität^{c,d}						I ² =0%; τ^2 =0; p=0,55	I ² =0%; τ^2 =0; p=0,56	
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR.</p> <p>b. Der p-Wert wird anhand des Cochrane-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).</p> <p>c. Der p-Wert wird anhand des Cochrane Q Tests ermittelt mit einem Beleg auf Heterogenität bei p<0,05; liegt ein Beleg vor, werden die Effekte nicht zusammengefasst.</p> <p>d. I² von 0 bis 40% wird als unbedeutend, 30 bis 60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substanziell und 75 bis 100% als erheblich heterogen interpretiert.</p> <p>e. Es werden die SUE nach PT berichtet, für die der Anteil der Patienten $\geq 2\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe beträgt.</p> <p>f. Es werden die schweren UE nach PT berichtet, für die der Anteil der Patienten $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe beträgt.</p> <p>g. Es werden die UE, die zum Therapieabbruch führten, nach PT berichtet, für die der Anteil der Patienten $\geq 1\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe beträgt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten der As-treated-Population; n: Anzahl der Responder; n.a.: nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugte Begriffe (Preferred terms); RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>								

Endpunkt Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab		
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	p-Wert
Quelle: (Janssen 2017c)								

Auch in der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten konnte das vergleichbare Sicherheitsprofil von Guselkumab vs. Adalimumab hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit für alle UE-Kategorien durch den homogenen gewichteten Gesamteffekt beider Studien untermauert werden und eine Überlegenheit in dem Endpunkt „UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle“ gezeigt werden (Tabelle 4-105).

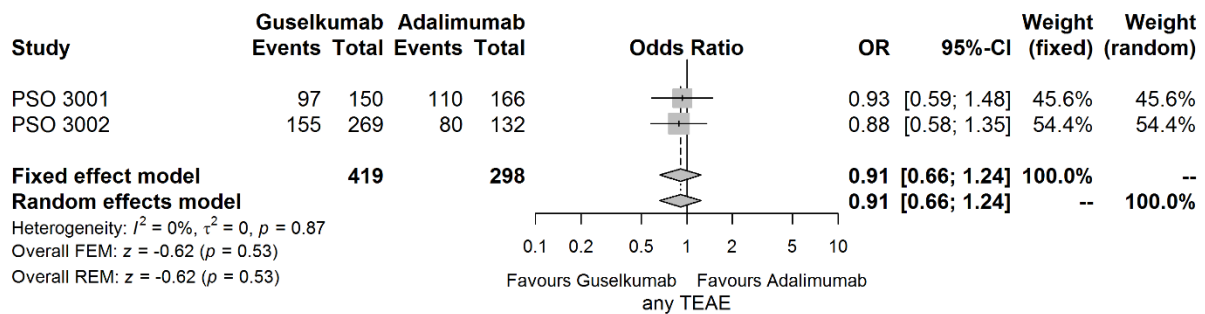
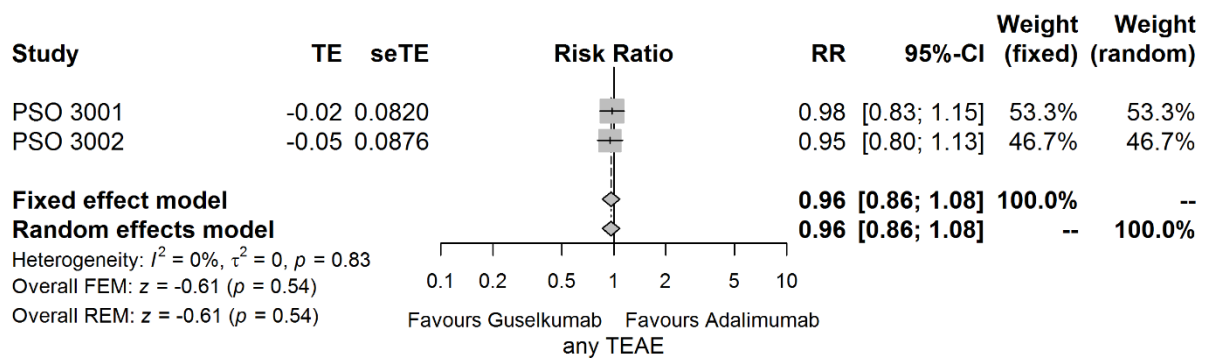


Abbildung 4-42: Meta-Analyse für die Responder-Analysen des Endpunkts UE zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

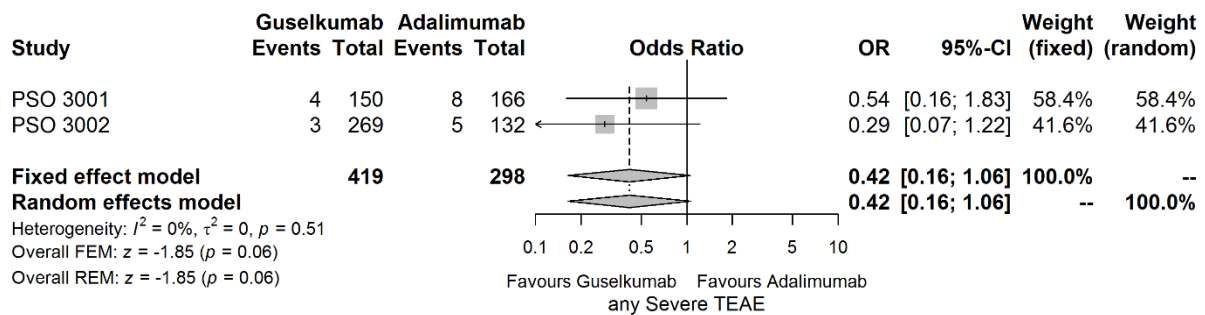
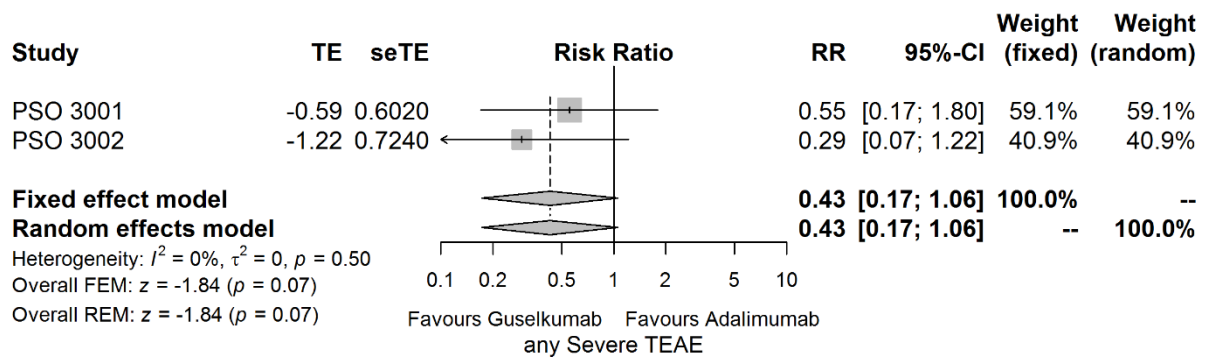


Abbildung 4-43: Meta-Analyse für die Responder-Analysen des Endpunkts Schwere UE zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

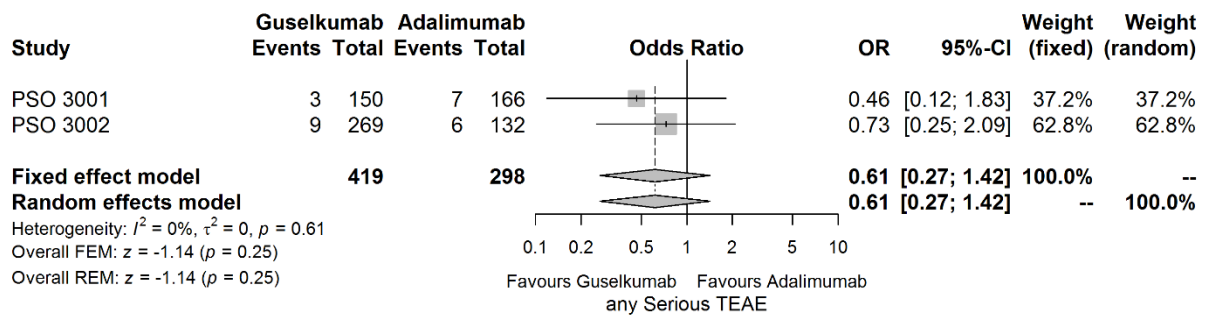
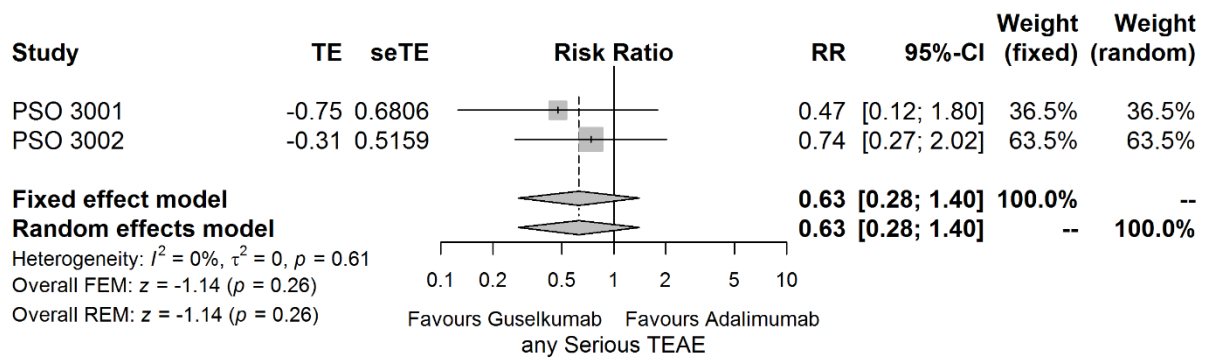


Abbildung 4-44: Meta-Analyse für die Responder-Analysen des Endpunkts SUE zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

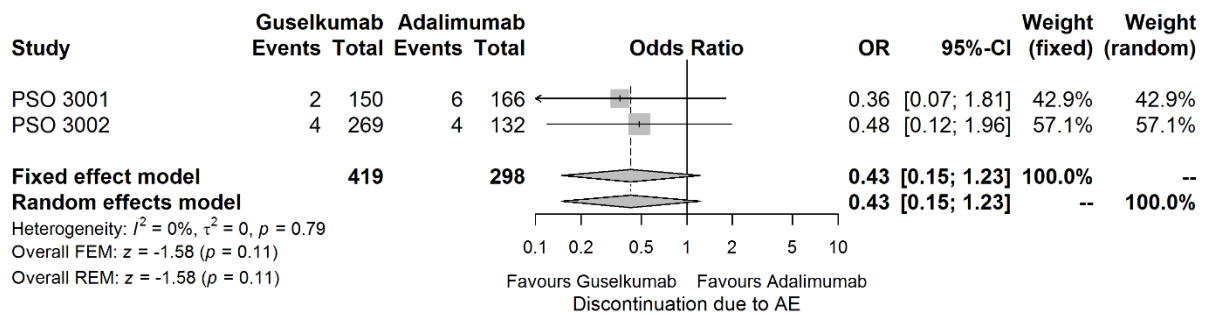
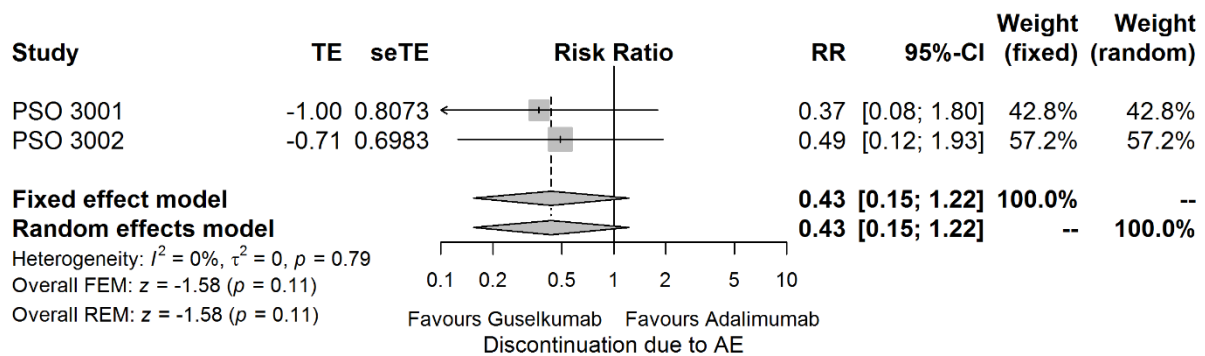


Abbildung 4-45: Meta-Analyse für die Responder-Analysen des Endpunkts UE, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

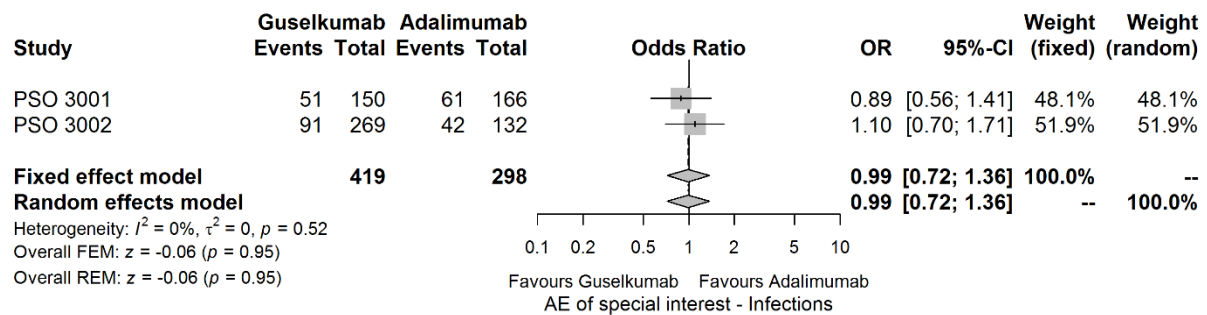
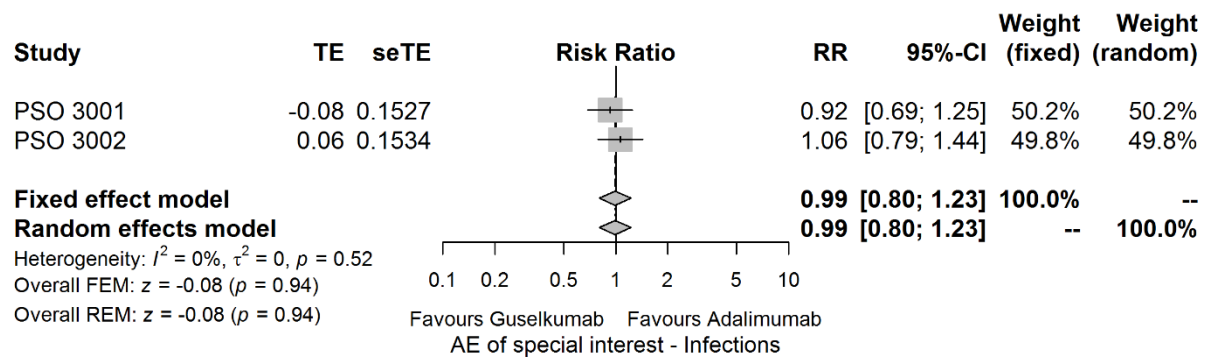


Abbildung 4-46: Meta-Analyse für die Responder-Analysen des Endpunkts UE von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

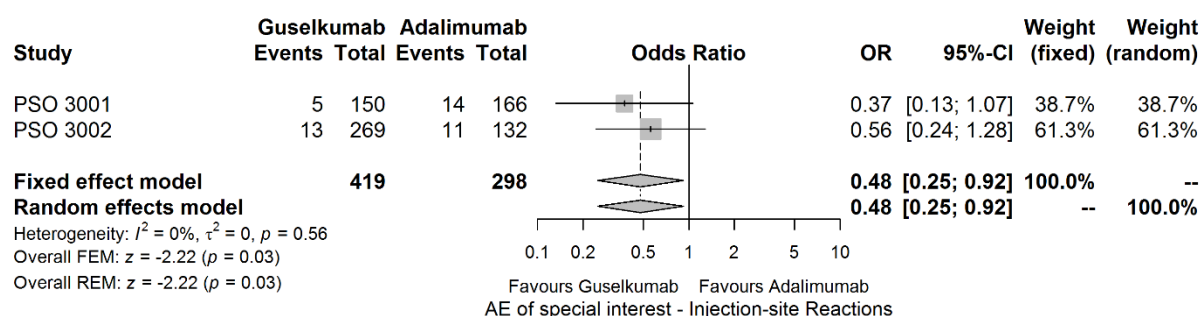
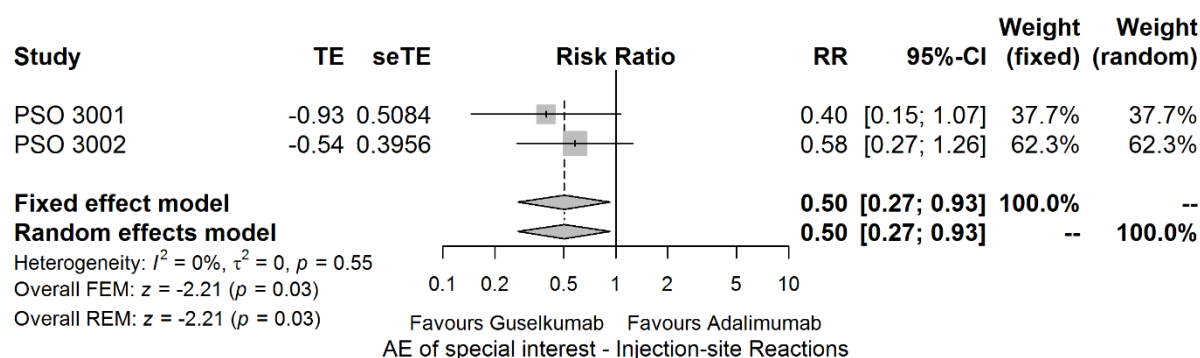


Abbildung 4-47: Meta-Analyse für die Responder-Analysen des Endpunkts UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); Guselkumab vs. Adalimumab

Quelle: (Janssen 2017c)

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten dichotomen und kontinuierlichen Endpunkte für die POLARIS Studie in der Teilpopulation A und für die VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien in der Teilpopulation B gemäß den in Abschnitt 4.2.5.5 erläuterten statistischen Verfahren dargestellt. Wenn ein Beleg für eine Interaktion in einer Supgruppe vorliegt, werden die Subgruppenanalysen in diesen Abschnitt dargestellt. Subgruppenanalysen ohne einen Beleg für Interaktion sind in Modul 5 zu finden.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

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

Subgruppenanalyse: Time-to-Event-Analysen für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 100-Response (POLARIS)

Tabelle 4-106: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 100-Response zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Fumarsäureester)
Time-to-Event-Analysen für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 100-Response		
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,4432
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65	0,9903
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20	0,9915
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines Cox-Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.</p> <p>PASI: Psoriasis Area and Severity Index</p> <p>Quelle: (Janssen 2017a)</p>		

Es wurde kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $<0,05$) bzgl. der in Tabelle 4-106 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Subgruppenanalyse: Time-to-Event-Analysen für die Zeit bis zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 (POLARIS)

Tabelle 4-107: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Fumarsäureester)
Time-to-Event-Analysen für die Zeit bis zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤ 1		
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,9265
Alter (Jahre) zu Baseline	<45 , ≥ 45 bis <65 , ≥ 65	0,0842
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20 , ≥ 20	0,1428
a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet. PASI: Psoriasis Area and Severity Index Quelle: (Janssen 2017a)		

Es wurde kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $<0,05$) bzgl. der in Tabelle 4-107 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Subgruppenanalyse: Time-to-Event-Analysen für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 90-Response (POLARIS)

Tabelle 4-108: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 90-Response zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Fumarsäureester)
Time-to-Event-Analysen für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 90-Response		
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,8075
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65	0,3805
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20	0,0409
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines Cox-Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.</p> <p>PASI: Psoriasis Area and Severity Index</p> <p>Quelle: (Janssen 2017a)</p>		

Tabelle 4-109: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 90-Response stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen	Guselkumab				Fumarsäureester				Guselkumab vs. Fumarsäureester	
	N	25%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	Median ^a (Tage) [95%-KI]	75%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	N	25%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	Median ^a (Tage) [95%-KI]	75%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
Zeit bis zum Erreichen der PASI 90-Response										
Alle	60	77,0 [56,0; 84,0]	112,0 [84,0; 113,0]	141,0 [113,0; 160,0]	59	168,0 [118,0;]	n.e. [;]	n.e. [;]	7,47 [3,87; 14,41]	<0,0001
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)										
<20	45	84,0 [61,0; 111,0]	113,0 [85,0; 139,0]	154,0 [138,0; 188,0]	42	168,0 [116,0;]	n.e. [;]	n.e. [;]	5,77 [2,78; 12,00]	<0,0001
≥20	15	56,0 [28,0; 57,0]	57,0 [56,0; 112,0]	112,0 [57,0; 113,0]	17	n.e. [91,0;]	n.e. [106,0;]	n.e. [;]	14,30 [3,18; 64,30]	0,0005
<p>a. Der Median wurde basierend auf der KM-Methode ermittelt.</p> <p>b. Die HR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit der Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen berechnet. Bei fehlenden Response-Werten erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beobachtung.</p> <p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; n.e.: nicht erreicht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index</p> <p>Quelle: (Janssen 2017a)</p>										

In der POLARIS Studie wurde ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $<0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „PASI-Wert zu Baseline“ festgestellt (Tabelle 4-108). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt zu Woche 24 für Patienten mit einem PASI-Wert zu Baseline von kleiner 20 als auch für Patienten mit einem Wert größer oder gleich 20 gleichgerichtet, wie auch in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-109).

Subgruppenanalyse: Time-to-Event-Analysen für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 75-Response (POLARIS)

Tabelle 4-110: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 75-Response zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Fumarsäureester)
Time-to-Event-Analysen für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 75-Response		
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,0167
Alter (Jahre) zu Baseline	$<45, \geq 45$ bis $<65, \geq 65$	0,6766
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	$<20, \geq 20$	0,5275
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines Cox-Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.</p> <p>PASI: Psoriasis Area and Severity Index</p> <p>Quelle: (Janssen 2017a)</p>		

Tabelle 4-111: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für die Zeit bis zum Erreichen der PASI 75-Response stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen	Guselkumab				Fumarsäureester				Guselkumab vs. Fumarsäureester	
	N	25%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	Median ^a (Tage) [95%-KI]	75%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	N	25%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	Median ^a (Tage) [95%-KI]	75%-Quartil ^a (Tage) [95%-KI]	HR ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
Zeit bis zum Erreichen der PASI 75-Response										
POLARIS	60	56,0 [32,0; 56,0]	61,0 [57,0; 82,0]	85,0 [83,0; 112,0]	59	91,0 [84,0; 119,0]	140,0 [112,0;]	n.e. [168,0;]	4,51 [2,80; 7,25]	<0,0001
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)										
Männlich	40	56,0 [28,0; 57,0]	69,0 [56,0; 84,0]	85,0 [79,0; 110,0]	42	112,0 [84,0; 140,0]	168,0 [119;]	n.e. [;]	6,77 [3,69; 12,42]	<0,0001
Weiblich	20	56,0 [27,0; 57,0]	57,0 [56,0; 84,0]	113,0 [57,0;]	17	84,0 [28,0; 112,0]	112,0 [84,0; 145,0]	145,0 [112,0;]	1,81 [0,82; 4,01]	0,1410
<p>a. Der Median wurde basierend auf der KM-Methode ermittelt.</p> <p>b. Die HR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit der Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen berechnet. Bei fehlenden Response-Werten erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beobachtung.</p> <p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; n.e.: nicht erreicht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index</p> <p>Quelle: (Janssen 2017a)</p>										

In der POLARIS Studie wurde ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $<0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ festgestellt (Tabelle 4-110). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt zu Woche 24 sowohl für männliche, als auch für weibliche Patienten gleichgerichtet wie auch in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-111).

Subgruppenanalyse: Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response zu Woche 24 (POLARIS)

Tabelle 4-112: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Fumarsäureester)
		<i>Imputation MI</i>
Anteil der Patienten mit einer PASI 100 Response zu Woche 24		
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,1205
Alter (Jahre) zu Baseline	$<45, \geq 45$ bis $<65, \geq 65$	0,9459
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	$<20, \geq 20$	0,9727
a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet. MI: Multiple Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index Quelle: (Janssen 2017a)		

Es wurde kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $<0,05$) bzgl. der in Tabelle 4-112 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Subgruppenanalyse: Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (POLARIS)

Tabelle 4-113: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einer Responder-Analyse mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Fumarsäureester)
		<i>Imputation MI</i>
Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24		
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,1433
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥ 45 bis <65, ≥ 65	0,1314
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥ 20	0,1219
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.</p> <p>MI: Multiple Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index</p> <p>Quelle: (Janssen 2017a)</p>		

Es wurde kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) bzgl. der in Tabelle 4-113 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Subgruppenanalyse: Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 24 (POLARIS)

Tabelle 4-114: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Fumarsäureester)
		<i>Imputation MI</i>
Anteil der Patienten mit einer PASI 90 Response zu Woche 24		
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,1131
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65	0,5338
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20	0,9162
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.</p> <p>MI: Multiple Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index</p> <p>Quelle: (Janssen 2017a)</p>		

Es wurde kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der in Tabelle 4-114 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Subgruppenanalyse: Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 24 (POLARIS)

Tabelle 4-115: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Fumarsäureester)
		<i>Imputation MI</i>
Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 24		
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,9668
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65	0,9384
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20	0,9683
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.</p> <p>MI: Multiple Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index</p> <p>Quelle: (Janssen 2017a)</p>		

Es wurde kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der in Tabelle 4-115 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

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.

Subgruppenanalyse: Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-116: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Anteil der Patienten mit einer PASI 100 Response zu Woche 24/48					
Geschlecht	Männlich, Weiblich		0,8718	0,9430	0,5305
Ethnische Herkunft	Weiß, andere		0,7737	0,0121	0,7501
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		0,3392	0,9918	0,9631
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90,		0,9420	0,5498	0,8288
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	0,5228	0,5278	0,7396
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		0,1903	0,7078	0,8559
Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika		0,4989	0,5905	0,0711
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,7884	0,3136	0,5104
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,2583	0,1258	0,1847
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20		0,5123	0,4200	0,2767
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,0134	0,8697	0,2767
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,8750	0,1563	0,2316
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,4256	0,1252	0,2975
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten,		0,8386	0,2621	0,2788

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,2863	0,6672	0,0284
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,9667	0,8939	0,2982
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,9766	0,3262	0,4805
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,7581	0,5100	0,5425
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,6620	0,6986	0,8922
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, die Studie und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.</p> <p>BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48 Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-117: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response zu Woche 24/48, stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einer PASI 100 Response zu Woche 24/48										
Alle	Woche 24	VOYAGE 1	150	60 (40,0)	167	45 (26,9)	1,49 [1,08; 2,05]	1,81 [1,13; 2,90]	0,1305 [0,0272; 0,2339]	0,0130
		VOYAGE 2	269	118 (43,9)	132	32 (24,2)	1,73 [1,24; 2,40]	2,44 [1,53; 3,89]	0,1962 [0,1021; 0,2904]	0,0004
	Woche 48	VOYAGE 1	150	67 (44,7)	167	37 (22,2)	2,08 [1,49; 2,89]	2,84 [1,74; 4,62]	0,2251 [0,1236; 0,3266]	<0,0001
Ethnische Herkunft										
Weiß	Woche 24	VOYAGE 2	217	106 (48,8)	101	23 (22,8)	2,02 [1,38; 2,95]	3,24 [1,90; 5,53]	0,2608 [0,1553; 0,3662]	<0,0001
Andere	Woche 24	VOYAGE 2	52	12 (23,1)	31	9 (29,0)	0,85 [0,37; 1,95]	0,73 [0,27; 2,01]	-0,0596 [-0,2561; 0,1370]	0,7059
IGA-Wert zu Baseline										
<4	Woche 24	VOYAGE 1	115	52 (45,2)	114	28 (24,6)	1,87 [1,28; 2,74]	2,54 [1,44; 4,45]	0,2066 [0,0861; 0,3271]	0,0008
=4	Woche 24	VOYAGE 1	35	8 (22,9)	53	17 (32,1)	0,59 [0,27; 1,29]	0,63 [0,24; 1,67]	-0,0922 [-0,2797; 0,0953]	0,1629
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)										
Therapie nie erhalten	Woche 48	VOYAGE 1	9	3 (33,3)	16	8 (50,0)	0,48 [0,13; 1,71]	0,50 [0,09; 2,73]	-0,1667 [-0,5602; 0,2269]	0,2720
Therapie jemals erhalten	Woche 48	VOYAGE 1	141	64 (45,4)	151	29 (19,2)	2,41 [1,68; 3,48]	3,50 [2,07; 5,90]	0,2618 [0,1584; 0,3653]	<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einer PASI 100 Response zu Woche 24/48										
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochrane-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).</p> <p>IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>										

In den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien wurden Belege für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der folgenden Subgruppenmerkmale festgestellt (Tabelle 4-116):

- Ethnische Herkunft
- IGA-Wert zu Baseline
- Nicht-biologische systemische Therapie

Hinsichtlich des Merkmals „ethnische Herkunft“ ist der Effekt in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24 bei den weißen Patienten gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation. Bei den Patienten mit anderer ethnischer Herkunft ist der Effekt entgegen gerichtet, aber statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-117).

Betrachtet man den IGA-Wert zu Baseline in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 24 weist der Effekt für Patienten mit einem IGA-Wert kleiner vier zu Baseline die gleiche Richtung auf wie der Effekt der Gesamtpopulation. Der Effekt für Patienten mit einem IGA-Wert gleich vier zu Baseline hingegen zeigt in die entgegengesetzte Richtung, ist jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-117).

Für Patienten, die in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 48 eine nicht-biologische systemische Therapie erhalten haben, ist der Effekt gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation. Bei Patienten, die nie eine nicht-biologische systemische Therapie erhalten haben, ist der Effekt anders gerichtet, jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-117).

Subgruppenanalyse: Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-118: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24/48					
Geschlecht	Männlich, Weiblich		0,8422	0,0920	0,6044
Ethnische Herkunft	Weiß, andere		0,6601	0,2639	0,8158
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥ 45 bis <65, ≥ 65		0,7890	0,5538	0,3576
	≤ 90 , > 90 ,		0,8484	0,3764	0,8423

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Gewicht (kg) zu Baseline	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	0,5300	0,0954	0,6537
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		0,0206	0,4595	0,2027
Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika		0,8434	0,8242	0,0737
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,7566	0,4397	0,7222
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,5896	0,7660	0,0208
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20		0,9360	0,6592	0,0859
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,1042	0,6126	0,9933
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,5077	0,2165	0,9321
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,4049	0,9671	0,5780
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten,		0,4801	0,6584	0,4483
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,3207	0,7227	0,0891
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,7497	0,9808	0,5994
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,6043	0,2609	0,4689
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,6595	0,6822	0,8994
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,8354	0,7792	0,3784

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, die Studie und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.</p> <p>BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-119: Subgruppenanalyse: Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤1 zu Woche 24/48, stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤1 zu Woche 24/48										
Alle	Woche 24	VOYAGE 1	150	95 (63,3)	167	64 (38,3)	1,66 [1,32; 2,08]	2,78 [1,76; 4,38]	0,2501 [0,1434; 0,3568]	<0,0001
	Woche 48	VOYAGE 1	150	99 (66,0)	167	56 (33,5)	1,98 [1,56; 2,53]	3,85 [2,41; 6,13]	0,3247 [0,2204; 0,4289]	<0,0001
BMI (kg/m²) zu Baseline										
Normal (<25)	Woche 24	VOYAGE 1	41	28 (68,3)	40	27 (67,5)	1,16 [0,79; 1,71]	1,04 [0,41; 2,64]	0,0079 [-0,1954; 0,2113]	0,3915
Übergewicht (≥25 und <30)	Woche 24	VOYAGE 1	53	34 (64,2)	61	21 (34,4)	1,66 [1,12; 2,46]	3,41 [1,58; 7,37]	0,2972 [0,1215; 0,4730]	0,0161
Adipös (≥30)	Woche 24	VOYAGE 1	56	33 (58,9)	65	16 (24,6)	2,38 [1,50; 3,78]	4,39 [2,02; 9,55]	0,3431 [0,1771; 0,5092]	<0,0001
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)										
<15	Woche 48	VOYAGE 1	60	44 (73,3)	72	19 (26,4)	2,57 [1,63; 4,05]	7,67 [3,53; 16,67]	0,4694 [0,3182; 0,6207]	<0,0001
≥15	Woche 48	VOYAGE 1	90	55 (61,1)	95	37 (38,9)	1,56 [1,16; 2,09]	2,463 [1,36; 4,45]	0,2216 [0,0811; 0,3622]	0,0024
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).</p> <p>BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d)</p>										

In den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien wurden Belege für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der folgenden Subgruppenmerkmale festgestellt (Tabelle 4-118):

- BMI zu Baseline
- Erkrankungsdauer der Psoriasis

Hinsichtlich des Merkmals „BMI zu Baseline“ in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 24 ist der Effekt bei allen Strata gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-119).

Sowohl für Patienten mit einer Erkrankungsdauer unter 15 Jahren als auch mit einer Erkrankungsdauer über 15 Jahren ist der Effekt in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 48 gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-119).

Subgruppenanalyse: Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-120: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Anteil der Patienten mit einer PASI 90 Response zu Woche 24/48					
Geschlecht	Männlich, Weiblich		0,3480	0,1507	0,9713
Ethnische Herkunft	Weiß, andere		0,5373	0,5370	0,4755
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		0,4822	0,8135	0,0324
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90,		0,6097	0,0971	0,4929
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	0,3352	0,0558	0,1622
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		0,0705	0,8687	0,1122
Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika		0,9117	0,7254	0,0445
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,8750	0,4235	0,4446
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,4860	0,6584	0,0306

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20		0,9286	0,3470	0,4258
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,2459	0,6852	0,7406
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,6550	0,2214	0,6317
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,3175	0,4486	0,2616
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten,		0,7973	0,8025	0,8593
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,2013	0,8703	0,1095
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,7065	0,7941	0,6874
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,4778	0,9707	0,7602
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,5998	0,4563	0,6707
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,6387	0,9064	0,8486

a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, die Studie und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.

BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht;
Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48
Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-121: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 48, stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einer PASI 90 Response zu Woche 48										
Alle	Woche 48	VOYAGE 1	150	113 (75,3)	167	87 (52,1)	1,41 [1,19; 1,68]	2,81 [1,74; 4,54]	0,2324 [0,1299; 0,3348]	<0,0001
Geografische Lage										
Nordamerika	Woche 48	VOYAGE 1	33	20 (60,6)	47	26 (55,3)	1,05 [0,71; 1,54]	1,24 [0,50; 3,07]	0,0529 [-0,1662; 0,2719]	0,8126
Nicht Nordamerika	Woche 48	VOYAGE 1	117	93 (79,5)	120	61 (50,8)	1,54 [1,27; 1,87]	3,75 [2,11; 6,65]	0,2865 [0,1710; 0,4021]	<0,0001
Alter (Jahre) zu Baseline										
<45	Woche 48	VOYAGE 1	79	64 (81,0)	91	42 (46,2)	1,75 [1,35; 2,27]	4,98 [2,48; 10,00]	0,3486 [0,2145; 0,4826]	<0,0001
≥45 bis <65	Woche 48	VOYAGE 1	62	44 (71,0)	71	44 (62,0)	1,09 [0,87; 1,38]	1,50 [0,72; 3,11]	0,0900 [-0,0698; 0,2497]	0,4796
≥65	Woche 48	VOYAGE 1	9	5 (55,6)	5	1 (20,0)	-	5,00 [0,39; 64,39]	0,3556 [-0,1223; 0,8334]	-
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)										
<15	Woche 48	VOYAGE 1	60	50 (83,3)	72	34 (47,2)	1,73 [1,24; 2,42]	5,59 [2,46; 12,71]	0,3611 [0,2121; 0,5101]	0,0003
≥15	Woche 48	VOYAGE 1	90	63 (70,0)	95	53 (55,8)	1,19 [0,96; 1,48]	1,85 [1,01; 3,39]	0,1421 [0,0045; 0,2797]	0,1014

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einer PASI 90 Response zu Woche 48										
a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48 Quelle: (Janssen 2017d)										

In der VOYAGE 1 Studie wurden zu Woche 48 Belege für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der folgenden Subgruppenmerkmale festgestellt (Tabelle 4-120):

- Geographische Lage
- Alter zu Baseline
- Erkrankungsdauer der Psoriasis

Hinsichtlich des Merkmals „geografische Lage“ in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 48 ist der Effekt sowohl für Patienten aus Nordamerika als auch für Patienten, die nicht aus Nordamerika stammen, gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-121).

Betrachtet man das Alter zu Baseline in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 48 weist der Effekt für Patienten unter 45 Jahre und für Patienten zwischen 45 und 65 Jahren die gleiche Richtung auf wie der Effekt der Gesamtpopulation. Der Effekt für Patienten über 65 konnte nicht ermittelt werden (Tabelle 4-121).

Für Patienten in der VOYAGE 1 Studie mit einer Erkrankungsdauer unter 15 Jahre und für Patienten mit einer Erkrankungsdauer über 15 Jahre ist der Effekt zu Woche 48 gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-121).

Subgruppenanalyse: Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-122: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Anteil der Patienten mit einer PASI 75 Response zu Woche 24/48					
Geschlecht	Männlich, Weiblich		0,8303	0,1311	0,7748
Ethnische Herkunft	Weiß, andere		0,2035	0,6005	0,2703
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		0,0909	0,4000	0,0761
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90,		0,2646	0,0587	0,3675
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	0,0674	0,0101	0,0719
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		0,0041	0,2850	0,0071

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika		0,7912	0,7927	0,7770
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,6168	0,3284	0,7187
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,0976	0,2254	0,3715
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20		0,4858	0,7084	0,3396
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,5512	0,0558	0,7315
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,6114	0,8125	0,3535
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,8341	0,5726	0,8206
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten,		0,6373	0,5673	0,5287
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,1050	0,3666	0,3350
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,5300	0,1359	0,6656
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,5709	0,4816	0,7088
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,7918	0,4999	0,6183
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,8284	0,2199	0,8728

a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, die Studie und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.

BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-123: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 24/48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einer PASI 75 Response zu Woche 24/48										
Alle	Woche 24	VOYAGE 1	150	137 (91,3)	167	118 (70,7)	1,26 [1,13; 1,40]	4,38 [2,26; 8,46]	0,2067 [0,1243; 0,2892]	<0,0001
		VOYAGE 2	269	247 (91,8)	132	95 (72,0)	1,26 [1,13; 1,41]	4,37 [2,45; 7,80]	0,1985 [0,1152; 0,2818]	<0,0001
	Woche 48	VOYAGE 1	150	133 (88,7)	167	110 (65,9)	1,32 [1,17; 1,49]	4,05 [2,23; 7,37]	0,2280 [0,1400; 0,3160]	<0,0001
Gewicht (kg) zu Baseline										
<74,1	Woche 24	VOYAGE 2	67	65 (97,0)	31	21 (67,7)	1,64 [1,16; 2,32]	15,48 [3,14; 76,33]	0,2927 [0,1232; 0,4623]	<0,0001
≥74,1 bis <86,1	Woche 24	VOYAGE 2	66	63 (95,5)	30	39 (76,9)	1,22 [1,00; 1,49]	6,30 [1,59; 24,97]	0,1853 [0,0439; 0,3268]	0,0365
≥86,1 bis <100	Woche 24	VOYAGE 2	82	75 (91,5)	32	22 (68,8)	1,28 [0,99; 1,66]	4,87 [1,66; 14,29]	0,2271 [0,0555; 0,3987]	0,0389
≥100	Woche 24	VOYAGE 2	54	44 (81,5)	30	22 (73,3)	1,17 [0,88; 1,54]	1,60 [0,55; 4,62]	0,0815 [-0,1077; 0,2706]	0,2582
BMI (kg/m²) zu Baseline										
Normal (<25)	Woche 24	VOYAGE 1	41	35 (85,4)	40	35 (87,5)	0,96 [0,78; 1,18]	0,83 [0,23; 2,99]	-0,0213 [-0,1704; 0,1277]	0,6754
	Woche 48	VOYAGE 1	41	33 (80,5)	40	33 (82,5)	0,96 [0,75; 1,22]	0,88 [0,29; 2,69]	-0,0201 [-0,1892; 0,1489]	0,6915
Übergewicht (≥25 und <30)	Woche 24	VOYAGE 1	53	50 (94,3)	61	45 (73,8)	1,21 [1,04; 1,39]	5,93 [1,62; 21,68]	0,2057 [0,0790; 0,3324]	0,0243

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einer PASI 75 Response zu Woche 24/48										
	Woche 48	VOYAGE 1	53	50 (94,3)	61	41 (67,2)	1,32 [1,10; 1,59]	8,13 [2,26; 29,29]	0,2713 [0,1380; 0,4045]	0,0022
Adipös (≥30)	Woche 24	VOYAGE 1	56	52 (92,9)	65	38 (58,5)	1,54 [1,23; 1,94]	9,24 [2,98; 28,60]	0,3440 [0,2065; 0,4814]	0,0001
	Woche 48	VOYAGE 1	56	50 (89,3)	65	36 (55,4)	1,47 [1,17; 1,86]	6,71 [2,53; 17,85]	0,3390 [0,1935; 0,4845]	0,0010
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).</p> <p>BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>										

In den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien wurden Belege für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der folgenden Subgruppenmerkmale festgestellt (Tabelle 4-122)

- Gewicht zu Baseline
- BMI zu Baseline

Betrachtet man das Gewicht zu Baseline in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24 weist der Effekt für Patienten aller Gewichtsklassen die gleiche Richtung auf wie der Effekt der Gesamtpopulation (Tabelle 4-123).

Hinsichtlich des Merkmals „BMI zu Baseline“ in der VOYAGE 1 Studie ist der Effekt bei den übergewichtigen und adipösen Patienten zu Woche 24 gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation. Bei den normalgewichtigen Patienten ist der Effekt entgegen gerichtet, aber nicht statistisch signifikant. In der VOYAGE 1 Studie ist der Effekt bei übergewichtigen und adipösen Patienten zu Woche 48 ebenfalls gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation. Bei den normalgewichtigen Patienten ist der Effekt anders gerichtet, aber nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-123).

Subgruppenanalyse: Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI 90-Response (VOYAGE 1)

Tabelle 4-124: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI 90-Response zu Woche 24 und 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI 90-Response zu Woche 24 und 48					
Geschlecht	Männlich, Weiblich		n.a.	n.a.	0,3114
Ethnische Herkunft	Weiß, andere		n.a.	n.a.	0,6245
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		n.a.	n.a.	0,1409
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90,		n.a.	n.a.	0,2899
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	n.a.	n.a.	0,1401
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		n.a.	n.a.	0,0543
Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika		n.a.	n.a.	0,1894

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		n.a.	n.a.	0,7837
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		n.a.	n.a.	0,1783
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20		n.a.	n.a.	0,9294
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		n.a.	n.a.	0,6770
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		n.a.	n.a.	0,5555
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		n.a.	n.a.	0,4626
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten,		n.a.	n.a.	0,9606
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		n.a.	n.a.	0,3283
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		n.a.	n.a.	0,4333
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		n.a.	n.a.	0,5822
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		n.a.	n.a.	0,3354
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		n.a.	n.a.	0,8872

a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, die Studie und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.

BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; n.a.: nicht anwendbar; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48

Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

Es wurde kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der in Tabelle 4-124 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Subgruppenanalyse: Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI 75-Response (VOYAGE 1)

Tabelle 4-125: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI 75-Response zu Woche 24 und 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI 75-Response zu Woche 24 und 48					
Geschlecht	Männlich, Weiblich		n.a.	n.a.	0,8636
Ethnische Herkunft	Weiß, andere		n.a.	n.a.	0,3609
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		n.a.	n.a.	0,0517
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90,		n.a.	n.a.	0,7367
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	n.a.	n.a.	0,2035
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		n.a.	n.a.	0,0161
Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika		n.a.	n.a.	0,6508
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		n.a.	n.a.	0,8261
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		n.a.	n.a.	0,1062
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20		n.a.	n.a.	0,2785
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		n.a.	n.a.	0,6760
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		n.a.	n.a.	0,3829
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		n.a.	n.a.	0,9918
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten,		n.a.	n.a.	0,5551

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		n.a.	n.a.	0,1518
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		n.a.	n.a.	0,5998
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		n.a.	n.a.	0,8739
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		n.a.	n.a.	0,9032
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		n.a.	n.a.	0,4261
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, die Studie und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.</p> <p>BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; n.a.: nicht anwendbar; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-126: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI 75-Response zu Woche 24 und 48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einer anhaltenden PASI 75-Response zu Woche 24 und 48										
Alle	Woche 24 und 48	VOYAGE 1	150	131 (87,3)	167	104 (62,3)	1,37 [1,20; 1,55]	4,18 [2,35; 7,41]	0,2506 [0,1598; 0,3413]	<0,0001
BMI (kg/m²) zu Baseline										
Normal (<25)	Woche 48	VOYAGE 1	41	33 (80,5)	40	33 (82,5)	0,96 [0,75; 1,22]	0,88 [0,29; 2,69]	-0,0201 [-0,1892; 0,1489]	0,6915
Übergewicht (≥25 und <30)	Woche 48	VOYAGE 1	53	50 (94,3)	61	38 (62,3)	1,38 [1,15; 1,65]	10,09 [2,82; 36,10]	0,3204 [0,1838; 0,4571]	0,0006
Adipös (≥30)	Woche 48	VOYAGE 1	56	48 (85,7)	65	33 (50,8)	1,60 [1,22; 2,09]	5,82 [2,38; 14,20]	0,3495 [0,1972; 0,5017]	0,0005
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).</p> <p>BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d)</p>										

In der VOYAGE 1 Studie wurde zu Woche 48 ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $<0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „BMI zu Baseline“ festgestellt (Tabelle 4-125). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt bei den übergewichtigen und adipösen Patienten gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation. Bei den normalgewichtigen Patienten ist der Effekt anders gerichtet, aber nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-126).

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI)

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

In der Teilpopulation A wurde der Endpunkt NAPSI nicht erhoben.

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.

Subgruppenanalyse: Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-127: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24/48					
Geschlecht	Männlich, Weiblich		0,4097	0,8665	0,1504
Ethnische Herkunft	Weiß, andere		0,0994	0,6457	0,7234
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		0,2044	0,4944	0,8590
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90,		0,7158	0,8627	0,2290
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	0,6304	0,6621	0,0585
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		0,8943	0,6166	0,0124
Geographische Lage	Nordamerika; Nicht Nordamerika		0,0155	0,2233	0,5632
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,6433	0,8394	0,4944
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,4813	0,8430	0,6411
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20		0,3547	0,8951	0,2150
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,1014	0,2168	0,1430
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,9516	0,3965	0,0944
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,6120	0,4748	0,3747
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten,		0,9575	0,4837	0,1323

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,2400	0,4739	0,4086
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,5772	0,3337	0,7006
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,8101	0,2354	0,7238
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,2838	0,5190	0,7891
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,2607	0,5198	0,7927
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, die Studie und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.</p> <p>BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; NAPS: Nail Psoriasis Area Severity Index; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-128: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24/48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			p-Wert ^a
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Anteil der Patienten mit einem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24/48										
Alle	Woche 24	VOYAGE 1	150	20 (13,3)	167	31 (18,6)	0,72 [0,42; 1,22]	0,68 [0,37; 1,24]	-0,0523 [-0,1325; 0,0279]	0,2091
	Woche 48	VOYAGE 1	150	38 (25,3)	167	53 (31,7)	0,73 [0,52; 1,02]	0,73 [0,45; 1,19]	-0,0640 [-0,1632; 0,0351]	0,0639
BMI (kg/m²) zu Baseline										
Normal (<25)	Woche 48	VOYAGE 1	41	7 (17,1)	40	20 (50,0)	0,45 [0,22; 0,94]	0,21 [0,07; 0,57]	-0,3293 [-0,5223; -0,1362]	0,0191
Übergewicht (≥25 und <30)	Woche 48	VOYAGE 1	53	16 (30,2)	61	17 (27,9)	1,19 [0,62; 2,28]	1,12 [0,50; 2,52]	0,0232 [-0,1439; 0,1903]	0,5896
Adipös (≥30)	Woche 48	VOYAGE 1	56	15 (26,8)	65	16 (24,6)	0,85 [0,46; 1,57]	1,12 [0,50; 2,54]	0,0217 [-0,1346; 0,1780]	0,5963
Geographische Lage										
Nordamerika	Woche 24	VOYAGE 1	33	1 (3,0)	47	11 (23,4)	0,15 [0,02; 0,92]	0,10 [0,01; 0,84]	-0,2037 [-0,3382; -0,0693]	0,0107
Nicht Nordamerika	Woche 24	VOYAGE 1	117	19 (16,2)	120	20 (16,7)	0,99 [0,56; 1,75]	0,97 [0,49; 1,93]	-0,0043 [-0,0987; 0,0901]	0,9631
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).</p> <p>BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; NAPSI: Nail Psoriasis Area Severity Index; n: Anzahl der Responder; NB-UVB: Schmalband UVB; OR: Odds Ratio; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d)</p>										

In der VOYAGE 1 Studie wurden Belege für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der folgenden Subgruppenmerkmale festgestellt (Tabelle 4-128):

- BMI zu Baseline
- Geographische Lage

Hinsichtlich des Merkmals „BMI zu Baseline“ in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 48 ist der Effekt bei den normalgewichtigen und adipösen Patienten gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation. Bei den übergewichtigen Patienten ist der Effekt entgegen gerichtet, aber nicht statistisch signifikant. (Tabelle 4-128).

Für das Merkmal „geographische Lage“ in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 24 ist der Effekt sowohl für Patienten aus Nordamerika als auch für Patienten, die nicht aus Nordamerika stammen, gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-128).

Subgruppenanalyse: Prozentuale Verbesserung des NPSI-Scores zur Baseline (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-129: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die prozentuale Verbesserung des NPSI-Scores zur Baseline aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Prozentuale Verbesserung des NPSI-Scores zur Baseline					
Geschlecht	Männlich, Weiblich		0,905	0,950	0,905
Ethnische Gruppe	Weiß, andere		0,191	0,214	0,191
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		0,703	0,866	0,703
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90,		0,906	0,871	0,906
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	0,336	0,521	0,336
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		0,102	0,632	0,102
Geographische Lage	Nordamerika; Nicht Nordamerika		0,085	0,844	0,085
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,943	0,081	0,943

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,594	0,250	0,594
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20		0,116	0,757	0,116
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,491	0,459	0,491
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,709	0,249	0,709
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,518	0,956	0,518
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten,		0,414	0,054	0,414
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,964	0,655	0,964
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,465	0,701	0,465
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,772	0,649	0,772
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,753	0,244	0,753
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,325	0,609	0,325
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) berechnet. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand des type III sum of squares Tests getestet. Die Interaktion ist unabhängig von dem Zeitpunkt, daher sind die p-Werte zu Woche 24 und 48 in der VOYAGE 1 Studie identisch.</p> <p>BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; NPSI: Nail Psoriasis Area Severity Index; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>					

Es wurde kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $<0,05$) bzgl. der in Tabelle 4-129 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD)

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

Für die Teilpopulation A wird der PSSD nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

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.

Subgruppenanalyse: Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score von 0 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-130: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einem PSSD- Symptom-Score von 0 zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 24/48					
Geschlecht	Männlich, Weiblich		0,9570	0,6284	0,2043
Ethnische Gruppe	Weiß, andere		0,2755	0,1749	0,8442
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		0,0116	0,2501	0,1675
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90,		0,5764	0,4252	0,4022
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	0,1838	0,0463	0,1435
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		0,6027	0,0494	0,9294
Geographische Lage	Nordamerika; Nicht Nordamerika		0,0792	0,6709	0,0274
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,9699	0,7785	0,4388
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,0597	0,1430	0,1616
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20		0,9671	0,5060	0,5323
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,1205	0,8969	0,4658
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,5781	0,1257	0,6753
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,6589	0,8934	0,5111
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten,		0,1940	0,7093	0,9236

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,6226	0,7434	0,0879
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,2978	0,4585	0,0239
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,1954	0,6883	0,0796
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,9029	0,6925	0,1857
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,2607	0,0074	0,4914
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, die Studie und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.</p> <p>BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-131: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem PSSD- Symptom-Score von 0 zu Woche 24/48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einem PSSD- Symptom-Score von 0 zu Woche 24/48										
Alle	Woche 24	VOYAGE 1	150	44 (29,3)	167	26 (15,6)	1,86 [1,20; 2,89]	2,25 [1,30; 3,89]	0,1376 [0,0464; 0,2289]	0,0041
		VOYAGE 2	269	74 (27,5)	132	17 (12,9)	1,99 [1,25; 3,17]	2,55 [1,43; 4,53]	0,1453 [0,0668; 0,2238]	0,0022
	Woche 48	VOYAGE 1	150	44 (29,3)	167	25 (15,0)	1,99 [1,28; 3,11]	2,36 [1,36; 4,09]	0,1436 [0,0529; 0,2344]	0,0021
Alter (Jahre) zu Baseline										
<45	Woche 24	VOYAGE 1	79	25 (31,6)	91	8 (8,8)	4,22 [1,84; 9,68]	4,80 [2,02; 11,43]	0,2285 [0,1106; 0,3465]	0,0001
≥45 bis <65	Woche 24	VOYAGE 1	62	18 (29,0)	71	17 (23,9)	1,31 [0,77; 2,21]	1,30 [0,600; 2,82]	0,0509 [-0,0995; 0,2013]	0,3282
≥65	Woche 24	VOYAGE 1	9	1 (11,1)	5	1 (20,0)	n.a. [;]	0,50 [0,02; 10,25]	-0,0889 [-0,4952; 0,3174]	n.a.
Gewicht (kg) zu Baseline										
<74,1	Woche 24	VOYAGE 2	67	27 (40,3)	31	3 (9,7)	4,80 [1,30; 17,72]	6,30 [1,74; 22,82]	0,3062 [0,1493; 0,4631]	0,0034
≥74,1 bis <86,1	Woche 24	VOYAGE 2	66	24 (36,4)	39	7 (17,9)	2,05 [0,89; 4,73]	2,53 [0,97; 6,62]	0,1794 [0,0101; 0,3487]	0,0736
≥86,1 bis <100	Woche 24	VOYAGE 2	82	14 (17,1)	32	2 (6,3)	3,29 [0,82; 13,27]	3,09 [0,66; 14,44]	0,1082 [-0,0087; 0,2251]	0,0709
≥100	Woche 24	VOYAGE 2	54	9 (16,7)	30	5 (16,7)	0,80 [0,31; 2,08]	1,00 [0,30; 3,31]	0,0000 [-0,1663; 0,1663]	0,6560

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einem PSSD- Symptom-Score von 0 zu Woche 24/48										
BMI (kg/m²) zu Baseline										
Normal (<25)	Woche 24	VOYAGE 2	68	27 (39,7)	29	3 (10,3)	3,92 [0,99; 15,57]	5,71 [1,57; 20,73]	0,2936 [0,1330; 0,4543]	0,0209
Übergewicht (≥25 und <30)	Woche 24	VOYAGE 2	94	28 (29,8)	47	6 (12,8)	2,37 [1,04; 5,43]	2,90 [1,11; 7,60]	0,1702 [0,0374; 0,3031]	0,0213
Adipös (≥30)	Woche 24	VOYAGE 2	107	19 (17,8)	56	8 (14,3)	1,23 [0,66; 2,29]	1,27 [0,52; 3,12]	0,0321 [-0,0859; 0,1501]	0,5313
Geographische Lage										
Nordamerika	Woche 48	VOYAGE 1	33	9 (27,3)	47	13 (27,7)	0,90 [0,44; 1,82]	0,98 [0,36; 2,66]	-0,0039 [-0,2025; 0,1947]	0,7693
Nicht Nordamerika	Woche 48	VOYAGE 1	117	35 (29,9)	120	12 (10,0)	3,02 [1,66; 5,52]	3,84 [1,88; 7,86]	0,1991 [0,1003; 0,2980]	0,0001
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafcept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)										
Therapie nie erhalten	Woche 48	VOYAGE 1	102	30 (29,4)	111	10 (9,0)	3,40 [1,66; 6,95]	4,21 [1,94; 9,15]	0,2040 [0,1008; 0,3073]	0,0004
Therapie jemals erhalten	Woche 48	VOYAGE 1	48	14 (29,2)	56	15 (26,8)	0,74 [0,38; 1,42]	1,13 [0,48; 2,66]	0,0238 [-0,1494; 0,1970]	0,3840
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)										
Therapie nie erhalten	Woche 24	VOYAGE 2	252	74 (29,4)	122	15 (12,3)	2,24 [1,38; 3,64]	2,94 [1,60; 5,38]	0,1697 [0,0884; 0,2510]	0,0004
Therapie jemals erhalten	Woche 24	VOYAGE 2	17	0 (0,0)	10	2 (20,0)	0,00 [;]	0,00 [0,00; 1,00]	-0,2000 [-0,4479; 0,0479]	0,3865

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einem PSSD- Symptom-Score von 0 zu Woche 24/48										
a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochrane-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt). BMI: Body Mass Index; IL: Interleukin; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48 Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)										

In den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien wurden Belege für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der folgenden Subgruppenmerkmale festgestellt (Tabelle 4-130):

- Alter zu Baseline
- Gewicht zu Baseline
- BMI zu Baseline
- Geographische Lage
- Biologika
- IL-17-Inhibitoren

Hinsichtlich des Merkmals „Alter zu Baseline“ ist der Effekt in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 24 für Patienten jünger als 45 Jahre und zwischen 45 und 65 Jahre gleichgerichtet wie der Effekt der Gesamtpopulation. Bei Patienten älter als 65 Jahre wurde das RR nicht berichtet (Tabelle 4-131).

Für Patienten mit einem Gewicht zu Baseline unter 100 kg ist in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24 die gleiche Effektrichtung wie auch in der Gesamtpopulation zu erkennen. Im Gegensatz dazu ist der Effekt bei Patienten mit einem Gewicht über 100 kg anders gerichtet. Dieser ist aber nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-131).

In der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24 besitzt das Merkmal „BMI zur Baseline“ in der jeweiligen Subgruppe die gleiche Effektrichtung wie auch in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-131).

Betrachtet man das Merkmal „geographische Lage“ in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 48 weist der Effekt für Patienten aus Nordamerika eine andere Effektrichtung auf als bei der Gesamtpopulation. Dieser ist aber nicht statistisch signifikant. Bei Patienten die nicht aus Nordamerika stammen, liegt die gleiche Effektrichtung vor wie auch bei der Gesamtpopulation (Tabelle 4-131).

Bei Patienten, die jemals eine biologische Therapie erhalten haben, ist der Effekt in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 48 anders gerichtet als in der Gesamtpopulation. Dieser ist aber nicht statistisch signifikant. Bei Patienten, die nie eine biologische Therapie erhalten haben, ist die gleiche Effektrichtung wie auch in der Gesamtpopulation zu erkennen (Tabelle 4-131).

Hinsichtlich des Merkmals „IL-17-Inhibitoren“ ist in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24 für Patienten, die nie eine solche Therapie erhalten haben, die gleiche Effektrichtung wie auch in der Gesamtpopulation zu erkennen. Für Patienten, die jemals eine Therapie mit IL-17-Inhibitoren erhalten haben, weist der Effekt eine andere Effektrichtung auf als in der Gesamtpopulation. Dieser ist aber nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-131).

Subgruppenanalyse: Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score von 0 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-132: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einem PSSD- Sign-Score von 0 zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score von 0 zu Woche 24/48					
Geschlecht	Männlich, Weiblich		0,8119	0,7990	0,1275
Ethnische Gruppe	Weiß, andere		0,1048	0,4764	0,2289
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		0,3400	0,1116	0,4909
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90,		0,9256	0,8288	0,8680
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	0,4505	0,0778	0,6764
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		0,6284	0,0030	0,8897
Geographische Lage	Nordamerika; Nicht Nordamerika		0,1583	0,3649	0,0038
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,2671	0,8672	0,1436
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,8803	0,8763	0,8278
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20		0,4110	0,0179	0,9500
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,1713	0,7328	0,5264
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,9476	0,0190	0,5079
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,6472	0,4098	0,7674
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten,		0,9530	0,1192	0,3234
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,3708	0,7300	0,0362

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,2036	0,5682	0,0359
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,2875	0,9436	0,2763
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,4050	0,1368	0,0228
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,0538	0,5241	0,1972

a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, die Studie und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.

BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48

Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-133: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score von 0 zu Woche 24/48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score von 0 zu Woche 24/48										
Alle	Woche 24	VOYAGE 2	269	63 (23,4)	132	13 (9,8)	2,17 [1,29; 3,65]	2,78 [1,47; 5,26]	0,1350 [0,0630; 0,2070]	0,0023
	Woche 48	VOYAGE 1	150	38 (25,3)	167	19 (11,4)	2,31 [1,37; 3,89]	2,64 [1,45; 4,83]	0,1396 [0,0549; 0,2242]	0,0008
BMI (kg/m²) zu Baseline										
Normal (<25)	Woche 24	VOYAGE 2	68	23 (33,8)	29	1 (3,4)	5,73 [0,79; 41,45]	14,31 [1,83; 111,9]	0,3038 [0,1732; 0,4343]	0,0263
Übergewicht (≥25 und <30)	Woche 24	VOYAGE 2	94	26 (27,7)	47	4 (8,5)	2,99 [1,06; 8,44]	4,11 [1,34; 12,60]	0,1915 [0,0709; 0,3121]	0,0179
Adipös (≥30)	Woche 24	VOYAGE 2	107	14 (13,1)	56	8 (14,3)	0,93 [0,49; 1,74]	0,884 [0,35; 2,26]	-0,0146 [-0,1276; 0,0984]	0,8235
Geographische Lage										
Nordamerika;	Woche 48	VOYAGE 1	33	6 (18,2)	47	11 (23,4)	0,74 [0,30; 1,84]	0,73 [0,24; 2,21]	-0,0522 [-0,2310; 0,1266]	0,5105
Nicht Nordamerika	Woche 48	VOYAGE 1	117	32 (27,4)	120	8 (6,7)	4,01 [1,98; 8,14]	5,27 [2,31; 12,02]	0,2068 [0,1146; 0,2991]	<0,0001
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)										
<20	Woche 24	VOYAGE 2	127	35 (27,6)	63	3 (4,8)	4,18 [1,66; 10,55]	7,48 [2,20; 25,43]	0,2272 [0,1329; 0,3215]	0,0004
≥20	Woche 24	VOYAGE 2	142	28 (19,7)	69	10 (14,5)	1,26 [0,68; 2,36]	1,45 [0,66; 3,18]	0,0523 [-0,0535; 0,1580]	0,4805
BSA-Wert zu Baseline										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score von 0 zu Woche 24/48										
<20%	Woche 24	VOYAGE 2	79	24 (30,4)	36	1 (2,8)	6,44 [1,51; 27,36]	14,84 [1,92; 114,74]	0,2752 [0,1598; 0,3907]	0,0019
≥20%	Woche 24	VOYAGE 2	190	39 (20,5)	96	12 (12,5)	1,49 [0,84; 2,64]	1,81 [0,90; 3,64]	0,0803 [-0,0073; 0,1679]	0,1753
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)										
Therapie nie erhalten,	Woche 48	VOYAGE 1	9	2 (22,2)	16	6 (37,5)	0,86 [0,22; 3,37]	0,48 [0,07; 3,09]	-0,1528 [-0,5134; 0,2078]	0,8292
Therapie jemals erhalten	Woche 48	VOYAGE 1	141	36 (25,5)	151	13 (8,6)	3,01 [1,66; 5,46]	3,64 [1,84; 7,21]	0,1692 [0,0845; 0,2540]	<0,0001
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafcept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)										
Therapie nie erhalten	Woche 48	VOYAGE 1	102	27 (26,5)	111	8 (7,2)	3,56 [1,65; 7,68]	4,63 [1,99; 10,77]	0,1926 [0,0944; 0,2908]	0,0004
Therapie jemals erhalten	Woche 48	VOYAGE 1	48	11 (22,9)	56	11 (19,6)	0,65 [0,26; 1,60]	1,22 [0,47; 3,12]	0,0327 [-0,1253; 0,1907]	0,3425
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)										
Therapie nie erhalten	Woche 48	VOYAGE 1	125	32 (25,6)	134	10 (7,5)	3,27 [1,70; 6,30]	4,27 [2,00; 9,12]	0,1814 [0,0929; 0,2699]	0,0001
Therapie jemals erhalten	Woche 48	VOYAGE 1	25	6 (24,0)	33	9 (27,3)	0,51 [0,17; 1,57]	0,84 [0,26; 2,78]	-0,0327 [-0,2588; 0,1934]	0,2271

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score von 0 zu Woche 24/48										
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochrane-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt). BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IL: Interleukin; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>										

In den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien wurden Belege für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der folgenden Subgruppenmerkmale festgestellt (Tabelle 4-132):

- BMI zu Baseline
- Geographische Lage
- PASI-Wert zu Baseline
- BSA-Wert zu Baseline
- Nicht-biologische systemische Therapie
- Biologika
- IL-12/23-Inhibitoren

Hinsichtlich des Merkmals „BMI zu Baseline“ in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24 ist der Effekt bei den normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation. Bei den adipösen Patienten ist der Effekt entgegen gerichtet, aber nicht statistisch signifikant.

Hinsichtlich des Merkmals „geographische Lage“ ist der Effekt in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 48 für Patienten aus Nordamerika anders gerichtet als der Effekt in der Gesamtpopulation, allerdings ist dieser nicht signifikant. Bei Patienten, die nicht aus Nordamerika stammen, zeigt der Effekt in die gleiche Richtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation.

Für Patienten mit einem PASI-Wert zu Baseline von kleiner 20 als auch für Patienten mit einem Wert größer oder gleich 20 ist in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24 die gleiche Effektrichtung wie auch in der Gesamtpopulation zu erkennen.

Auch für Patienten mit einem BSA-Wert zu Baseline von kleiner 20% als auch für Patienten mit einem Wert größer oder gleich 20% liegt in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24 die gleiche Effektrichtung wie auch bei der Gesamtpopulation vor.

Für Patienten, die in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 48 eine nicht-biologische systemische Therapie erhalten haben, ist der Effekt gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation. Bei Patienten, die nie eine nicht-biologische systemische Therapie erhalten haben, ist der Effekt anders gerichtet, jedoch nicht statistisch signifikant

Bei Patienten, die jemals eine biologische Therapie erhalten haben, ist der Effekt in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 48 anders gerichtet als in der Gesamtpopulation. Dieser ist aber nicht statistisch signifikant. Bei Patienten, die nie eine biologische Therapie erhalten haben, ist die gleiche Effektrichtung wie auch in der Gesamtpopulation zu erkennen (Tabelle 4-133).

Hinsichtlich des Merkmals „IL-12/23-Inhibitoren“ ist in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 48 für Patienten, die nie eine solche Therapie erhalten haben, die gleiche Effektrichtung wie auch bei der Gesamtpopulation zu erkennen. Für Patienten, die jemals eine Therapie mit IL-12/23-Inhibitoren erhalten haben, weist der Effekt eine andere Effektrichtung auf als in der Gesamtpopulation. Dieser ist aber nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-133).

Subgruppenanalyse: Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Itch Component von 0 zu Woche 24/48 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-134: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Itch Component von 0 zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Itch Component von 0 zu Woche 24/48					
Geschlecht	Männlich, Weiblich		0,9090	0,4284	0,2804
Ethnische Gruppe	Weiß, andere		0,5042	0,1006	0,3778
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		0,0046	0,0839	0,0656
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90,		0,4013	0,8679	0,1266
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	0,1015	0,1640	0,0075
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		0,2958	0,0463	0,3002
Geographische Lage	Nordamerika; Nicht Nordamerika		0,0570	0,9150	0,2338
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,6849	0,8465	0,2587
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,0184	0,3974	0,0862
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20		0,4384	0,7066	0,4373
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,0180	0,5290	0,4807
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,2572	0,0520	0,2884
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,8851	0,4322	0,8736
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten,		0,4539	0,6037	0,9853
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,6549	0,3520	0,1748

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,2912	0,3633	0,0410
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,3764	0,8547	0,0764
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,8942	0,8278	0,3055
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,1303	0,0076	0,4535

a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, die Studie und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.

BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48

Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-135: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Itch Component von 0 zu Woche 24/48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			p-Wert ^a
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Itch Component von 0 zu Woche 24/48										
Alle	Woche 24	VOYAGE 1	150	50 (33,3)	167	31 (18,6)	1,76 [1,18; 2,62]	2,19 [1,31; 3,68]	0,1477 [0,0520; 0,2435]	0,0042
		VOYAGE 2	269	87 (32,3)	132	21 (15,9)	1,94 [1,28; 2,95]	2,53 [1,49; 4,30]	0,1643 [0,0806; 0,2481]	0,0011
	Woche 48	VOYAGE 1	150	51 (34,0)	167	36 (21,6)	1,57 [1,08; 2,26]	1,87 [1,14; 3,09]	0,1244 [0,0263; 0,2226]	0,0166
Alter (Jahre) zu Baseline										
<45	Woche 24	VOYAGE 1	79	28 (35,4)	91	9 (9,9)	4,11 [1,86; 9,06]	5,00 [2,19; 11,45]	0,2555 [0,1335; 0,3775]	<0,0001
≥45 bis <65	Woche 24	VOYAGE 1	62	21 (33,9)	71	21 (29,6)	1,09 [0,68; 1,76]	1,22 [0,59; 2,54]	0,0429 [-0,1156; 0,2015]	0,7298
≥65	Woche 24	VOYAGE 1	9	1 (11,1)	5	1 (20,0)	-	0,50 [0,02; 10,25]	-0,0889 [-0,4952; 0,3174]	-
Gewicht (kg) zu Baseline										
<75	Woche 48	VOYAGE 1	49	13 (26,5)	37	13 (35,1)	0,74 [0,40; 1,38]	0,67 [0,26; 1,68]	-0,0860 [-0,2834; 0,1113]	0,3475
≥75 bis <86,5	Woche 48	VOYAGE 1	37	16 (43,2)	50	13 (26,0)	1,87 [0,88; 3,99]	2,17 [0,88; 5,37]	0,1724 [-0,0282; 0,3731]	0,0880
≥86,5 bis <100	Woche 48	VOYAGE 1	34	13 (38,2)	40	7 (17,5)	2,14 [0,87; 5,22]	2,92 [1,00; 8,50]	0,2074 [0,0060; 0,4087]	0,0861
≥100	Woche 48	VOYAGE 1	30	9 (30,0)	39	3 (7,7)	1,97 [0,55; 7,10]	5,14 [1,25; 21,12]	0,2231 [0,0390; 0,4072]	0,2838

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Itch Component von 0 zu Woche 24/48										
BMI (kg/m²) zu Baseline										
Normal (<25)	Woche 24	VOYAGE 2	68	31 (45,6)	29	4 (13,8)	4,50 [1,19; 16,97]	5,24 [1,64; 16,67]	0,3180 [0,1454; 0,4905]	0,0050
Übergewicht (≥25 und <30)	Woche 24	VOYAGE 2	94	32 (34,0)	47	7 (14,9)	2,24 [1,07; 4,66]	2,95 [1,19; 7,32]	0,1915 [0,0517; 0,3313]	0,0184
Adipös (≥30)	Woche 24	VOYAGE 2	107	24 (22,5)	56	10 (17,9)	1,29 [0,72; 2,32]	1,33 [0,59; 3,02]	0,0457 [-0,0820; 0,1734]	0,4075
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)										
<15	Woche 24	VOYAGE 1	60	20 (33,3)	72	6 (8,3)	4,32 [1,56; 11,99]	5,50 [2,04; 14,84]	0,2500 [0,1147; 0,3853]	0,0018
≥15	Woche 24	VOYAGE 1	90	30 (33,3)	95	25 (26,3)	1,22 [0,77; 1,96]	1,40 [0,74; 2,64]	0,0702 [-0,0615; 0,2018]	0,3856
IGA-Wert zu Baseline										
<4	Woche 24	VOYAGE 1	115	44 (38,3)	114	19 (16,7)	2,23 [1,39; 3,60]	3,10 [1,67; 5,76]	0,2159 [0,1038; 0,3281]	0,0005
=4	Woche 24	VOYAGE 1	35	6 (17,1)	53	12 (22,6)	0,56 [0,18; 1,72]	0,71 [0,24; 2,10]	-0,0550 [-0,2232; 0,1132]	0,2807
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafcept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)										
Therapie nie erhalten	Woche 48	VOYAGE 1	102	35 (34,4)	111	17 (15,3)	2,25 [1,31; 3,86]	2,89 [1,50; 5,58]	0,1900 [0,0761; 0,3039]	0,0024
Therapie jemals erhalten	Woche 48	VOYAGE 1	48	16 (33,4)	56	19 (33,9)	0,72 [0,42; 1,22]	0,97 [0,43; 2,20]	-0,0060 [-0,1881; 0,1762]	0,2489
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Itch Component von 0 zu Woche 24/48										
Therapie nie erhalten	Woche 24	VOYAGE 2	252	87 (34,5)	122	19 (15,6)	2,13 [1,39; 3,29]	2,86 [1,64; 4,97]	0,1895 [0,1024; 0,2766]	0,0002
Therapie jemals erhalten	Woche 24	VOYAGE 2	17	0 (0,0)	10	2 (20,0)	0,00 [;]	0,00 [;]	-0,2000 [-0,4479; 0,0479]	0,3865
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochrane-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).</p> <p>BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>										

In den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien wurden Belege für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der folgenden Subgruppenmerkmale festgestellt (Tabelle 4-134):

- Alter zu Baseline
- Gewicht zu Baseline
- BMI zu Baseline
- Erkrankungsdauer der Psoriasis
- IGA-Wert zu Baseline
- Biologika
- IL-17-Inhibitoren

Hinsichtlich des Merkmals „Alter zu Baseline“ war der Effekt in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 24 für Patienten unter 45 Jahre und für Patienten zwischen 45 und 65 Jahren gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation. Der Effekt für Patienten über 65 kann nicht ermittelt werden (Tabelle 4-135).

Betrachtet man das Merkmal „Gewicht zu Baseline“ in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 48 ist der Effekt für die Gewichtsklasse unter 75 kg anders gerichtet als der Effekt in der Gesamtpopulation, aber nicht statistisch signifikant. Für Patienten mit einem Gewicht ab 75 kg ist der Effekt gleichgerichtet wie der Effekt in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-135).

Bezüglich des Merkmals „BMI zu Baseline“ zeigt sich in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24 bei allen Strata ein gleichgerichteter Effekt wie in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-135).

Sowohl für Patienten mit einer Erkrankungsdauer der Psoriasis über und unter 15 Jahren ist der Effekt in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 24 gleichgerichtet wie der Effekt in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-135).

Betrachtet man den IGA-Wert zu Baseline in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 24 weist der Effekt für Patienten mit einem IGA unter 4 die gleiche Richtung auf wie der Effekt in der Gesamtpopulation. Der Effekt für Patienten mit einem IGA-Wert von 4 hingegen ist der Effekt anders gerichtet im Vergleich zur Gesamtpopulation, jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-135).

Bei Patienten in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 48, die jemals eine biologische Therapie erhalten haben, ist der Effekt anders gerichtet als in der Gesamtpopulation, jedoch nicht statistisch signifikant. Bei Patienten, die nie eine biologische Therapie erhalten haben, ist die gleiche Effektrichtung wie auch in der Gesamtpopulation zu erkennen (Tabelle 4-135).

Hinsichtlich des Merkmals „IL-17-Inhibitoren“ ist der Effekt in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24 für Patienten, die nie eine Therapie erhalten haben, gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation. Im Gegensatz dazu ist der Effekt für Patienten, die jemals eine Therapie erhalten haben, anders gerichtet als in der Gesamtpopulation, aber statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-135).

Subgruppenanalyse: Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Pain Component von 0 zu Woche 24/48 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-136: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Pain Component von 0 zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Pain Component von 0 zu Woche 24/48					
Geschlecht	Männlich, Weiblich		0,8284	0,3612	0,4178
Ethnische Gruppe	Weiß, andere		0,1908	0,5395	0,7449
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		0,1067	0,1885	0,7934
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90,		0,3646	0,7878	0,4693
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	0,5420	0,2552	0,3208
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		0,5719	0,2499	0,4618
Geographische Lage	Nordamerika; Nicht Nordamerika		0,7704	0,8563	0,0361
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,0203	0,5508	0,0386
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,5804	0,3156	0,2155
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20		0,8050	0,8097	0,8031
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,3005	0,2057	0,7086
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,7727	0,6714	0,9062
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,7890	0,3196	0,8759
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten,		0,7096	0,8331	0,3662
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,9608	0,8710	0,3817

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,8428	0,2837	0,6763
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,3190	0,5736	0,3996
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,5578	0,4621	0,8906
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,5463	0,0239	0,6355

a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, die Studie und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.

BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48

Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-137: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Pain Component von 0 zu Woche 24/48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			p-Wert ^a
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Pain Component von 0 zu Woche 24/48										
Alle	Woche 24	VOYAGE 1	150	68 (45,3)	167	52 (31,1)	1,46 [1,10; 1,95]	1,83 [1,16; 2,90]	0,1420 [0,0358; 0,2482]	0,0093
		VOYAGE 2	269	133 (49,4)	132	39 (29,5)	1,60 [1,21; 2,12]	2,33 [1,50; 3,63]	0,1990 [0,1008; 0,2971]	0,0005
	Woche 48	VOYAGE 1	150	70 (46,7)	167	50 (29,9)	1,63 [1,21; 2,19]	2,05 [1,29; 3,25]	0,1673 [0,0614; 0,2731]	0,0008
Geographische Lage										
Nordamerika	Woche 48	VOYAGE 1	33	15 (45,5)	47	22 (46,8)	0,92 [0,59; 1,44]	0,95 [0,39; 2,31]	-0,0135 [-0,2354; 0,2083]	0,7201
Nicht Nordamerika	Woche 48	VOYAGE 1	117	55 (47,0)	120	28 (23,3)	2,12 [1,43; 3,13]	2,915 [1,67; 5,09]	0,2368 [0,1188; 0,3547]	<0,0001
Alter (Jahre) bei Diagnose										
<25	Woche 24	VOYAGE 1	81	44 (54,3)	92	26 (28,3)	2,15 [1,40; 3,30]	3,02 [1,61; 5,67]	0,2606 [0,1184; 0,4028]	0,0003
≥25	Woche 24	VOYAGE 1	69	24 (34,8)	75	26 (34,7)	1,09 [0,69; 1,73]	1,01 [0,51; 2,00]	0,0012 [-0,1545; 0,1586]	0,7155
<25	Woche 48	VOYAGE 1	81	42 (51,9)	92	23 (25,0)	2,80 [1,63; 4,81]	3,23 [1,70; 6,14]	0,2685 [0,1283; 0,4088]	<0,0001
≥25	Woche 48	VOYAGE 1	69	28 (40,6)	75	27 (36,0)	1,16 [0,74; 1,81]	1,21 [0,62; 2,38]	0,0458 [-0,1310; 0,2046]	0,5167
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Pain Component von 0 zu Woche 24/48										
Therapie nie erhalten	Woche 24	VOYAGE 2	252	130 (51,6)	122	35 (28,7)	1,70 [1,27; 2,27]	2,65 [1,67; 4,21]	0,2290 [0,1278; 0,3302]	0,0001
Therapie jemals erhalten	Woche 24	VOYAGE 2	17	3 (17,6)	10	4 (40,0)	0,70 [0,14; 3,48]	0,32 [0,05; 1,90]	-0,2235 [-0,5771; -0,1301]	0,6517
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).</p> <p>IL: Interleukin; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>										

In den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien wurden Belege für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der folgenden Subgruppenmerkmale festgestellt (Tabelle 4-136):

- Geographische Lage
- Alter bei Diagnose
- IL-17-Inhibitoren

Hinsichtlich des Merkmals „geografische Lage“ in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 48 ist der Effekt für Patienten, die aus Nordamerika stammen, andersgerichtet als in der Gesamtpopulation. Dieser ist aber nicht statistisch signifikant. Patienten, die nicht aus Nordamerika stammen ist der Effekt gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-137).

Hinsicht der Merkmale „Alter bei Diagnose“ waren die Effekte in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 48 in beiden Kategorien gleichgerichtet wie auch in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-137).

Betrachtet man das Merkmal „IL-17-Inhibitoren“ in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24 ist für Patienten, die nie eine Therapie erhalten haben, die gleiche Effektrichtung wie auch in der Gesamtpopulation zu erkennen. Der Effekt bei Patienten, die jemals eine Therapie erhalten haben, ist anders gerichtet im Vergleich zur Gesamtpopulation, jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-137).

Subgruppenanalyse: Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score im Scaling Component von 0 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-138: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score im Scaling Component von 0 zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score von 0 im Scaling Component zu Woche 24/48					
Geschlecht	Männlich, Weiblich		0,1701	0,3496	0,2429
Ethnische Herkunft	Weiß, andere		0,0998	0,3502	0,2278
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		0,2384	0,9028	0,6660
	≤90, >90		0,3414	0,8289	0,7269

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Gewicht (kg) zu Baseline	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1 ≥86,1 bis <100, ≥100	0,5426	0,0837	0,3414
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		0,2376	0,0151	0,5078
Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika		0,2515	0,7260	0,0274
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,4486	0,4363	0,1278
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,2166	0,7984	0,5632
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20		0,3029	0,1030	0,9294
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,1885	0,5410	0,8311
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,4180	0,1627	0,6958
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,4324	0,8555	0,9174
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,5916	0,4074	0,5953
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,5443	0,5798	0,1052
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,9437	0,7173	0,4031
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,8583	0,3640	0,9968
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,7220	0,3428	0,4089

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,7280	0,0401	0,8020
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, die Studie und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.</p> <p>BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-139: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score im Scaling von 0 zu Woche 24/48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score im Scaling Component von 0 zu Woche 24/48										
Alle	Woche 24	VOYAGE 2	269	105 (39)	132	22 (16,7)	2,34 [1,55; 3,54]	3,20 [1,91; 5,38]	0,2237 [0,1374; 0,3099]	<0,0001
	Woche 48	VOYAGE 1	150	60 (40,0)	167	37 (22,2)	1,89 [1,32; 2,69]	2,34 [1,44; 2,82]	0,1784 [0,0779; 0,2790]	0,0003
BMI (kg/m²) zu Baseline										
Normal (<25)	Woche 24	VOYAGE 2	68	36 (52,9)	29	3 (10,3)	3,12 [1,08; 8,99]	9,75 [2,693; 35,29]	0,4260 [0,2636; 0,5883]	0,0067
Übergewicht (≥25 und <30)	Woche 24	VOYAGE 2	94	45 (47,9)	47	10 (21,3)	2,60 [1,31; 5,20]	3,40 [1,52; 7,62]	0,2660 [0,1114; 0,4205]	0,0017
Adipös (≥30)	Woche 24	VOYAGE 2	107	24 (22,4)	56	9 (16,1)	1,48 [0,81; 2,70]	1,51 [0,65; 3,52]	0,0636 [-0,0609; 0,1881]	0,2131
Geographische Lage										
Nordamerika	Woche 48	VOYAGE 1	33	12 (36,4)	47	17 (36,2)	0,99 [0,55; 1,78]	1,01 [0,40; 2,55]	0,0019 [-0,2121; 0,2160]	0,9652
Nicht Nordamerika	Woche 48	VOYAGE 1	117	48 (41,0)	120	20 (16,7)	2,50 [1,59; 3,93]	3,48 [1,90; 6,37]	0,2436 [0,1323; 0,3549]	<0,0001
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)										
Therapie nie erhalten	Woche 24	VOYAGE 2	252	104 (41,3)	122	20 (16,4)	2,46 [1,61; 3,73]	3,58 [2,09; 6,16]	0,2488 [0,1593; 0,3383]	<0,0001
Therapie jemals erhalten	Woche 24	VOYAGE 2	17	1 (5,9)	10	2 (20,0)	0,67 [0,10; 4,35]	0,25 [0,02; 3,19]	-0,1412 [-0,4132 ; 0,1308]	0,6831

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score im Scaling Component von 0 zu Woche 24/48										
a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochrane-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt). BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48 Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)										

In den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien wurden Belege für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der folgenden Subgruppenmerkmale festgestellt (Tabelle 4-138):

- BMI zu Baseline
- Geographische Lage
- IL-17-Inhibitoren

In der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24 weist der Effekt des Merkmals „BMI zu Baseline“ in allen Kategorien die gleiche Richtung auf wie auch in der Gesamtpopulation.

Hinsichtlich des Merkmals „geografische Lage“ in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 48 ist der Effekt für Patienten, die aus Nordamerika stammen, andersgerichtet als in der Gesamtpopulation. Dieser ist aber nicht statistisch signifikant. Patienten, die nicht aus Nordamerika stammen ist der Effekt gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation.

Betrachtet man das Merkmal „IL-17-Inhibitoren“ in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 48 ist für Patienten, die nie eine Therapie erhalten haben, die gleiche Effektrichtung wie auch in der Gesamtpopulation zu erkennen. Der Effekt bei Patienten, die jemals eine Therapie erhalten haben, ist anders gerichtet im Vergleich zur Gesamtpopulation, jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-139).

Subgruppenanalyse: Mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Symptom-Scores zur Baseline (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-140: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Symptom-Scores zur Baseline zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
PSSD-Symptom Score - Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48					
Geschlecht	Männlich; Weiblich		0,563	0,621	0,563
Ethnische Gruppe	Weiß, Andere		0,357	0,407	0,357
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		0,053	0,253	0,053
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90		0,486	0,119	0,486
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	0,415	0,090	0,415

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		0,968	0,065	0,968
Geographische Lage	Nordamerika; Nicht Nordamerika		0,541	0,682	0,541
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,442	0,988	0,442
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,085	0,329	0,085
PASI-Wert zu Baseline	<20, ≥20		0,477	0,228	0,477
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,521	0,895	0,521
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,282	0,325	0,282
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,937	0,958	0,937
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,439	0,792	0,439
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,768	0,142	0,768
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,334	0,502	0,334
Anti-TNFα Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,474	0,416	0,474
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,568	0,816	0,568
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,732	0,044	0,732

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) berechnet. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand des type III sum of squares Tests getestet. Die Interaktion ist unabhängig von dem Zeitpunkt, daher sind die p-Werte zu Woche 24 und 48 in der VOYAGE 1 Studie identisch.</p> <p>BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-141: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Symptom-Scores zur Baseline zu Woche 24 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean ^a zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean ^a zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
PSSD-Symptom-Score – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24										
Alle	Baseline	VOYAGE 2	202	59,26 (24,28)	n.a.	81	61,73 (23,43)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	229	11,12 (17,11)	-47,6 [-50,3; -44,8]	97	22,16 (24,63)	-36,6 [-40,6; -32,5]	-11,0 [-15,7; -6,3] <0,001	-0,56 [-0,8; -0,3]
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)										
Therapie nie erhalten	Baseline	VOYAGE 2	191	58,43 (24,01)	n.a.	75	60,83 (23,74)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	218	10,50 (16,43)	-47,1 [-50,0; -44,2]	91	21,93 (23,65)	-35,8 [-40,0; -31,6]	-11,3 [-16,2; -6,5] <0,001	-0,57 [-0,8; -0,3]
Therapie jemals erhalten	Baseline	VOYAGE 2	11	73,64 (25,61)	n.a.	6	73,00 (16,53)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	11	23,45 (25,36)	-48,9 [-61,5; -36,4]	6	25,67 (39,55)	-39,1 [-55,9; 22,3]	-9,8 [-31,5; -11,8] 0,362	-0,49 [-1,5; 0,5]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean ^a zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean ^a zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
<p>a. Der LS-Mean wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt die Behandlungsgruppe als festen Faktor, die Erhebungszeitpunkte als zufälligen Faktor, die Baseline Werte als Ko Faktor und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert.</p> <p>b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet</p> <p>BMI: Body Mass Index; IL: Interleukin; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz</p> <p>Quelle: (Janssen 2017e)</p>										

In der VOYAGE 2 Studie wurde ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „IL-17-Inhibitoren“ festgestellt. Der Effekt in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24 ist bei den Patienten, die nie oder jemals einen IL-17 Inhibitor erhalten haben, gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-141).

Subgruppenanalyse: Mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Sign-Scores zur Baseline (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-142: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Sign-Scores zur Baseline zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2); mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
PSSD-Sign Score - Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48					
Geschlecht	Männlich; Weiblich		0,529	0,192	0,529
Ethnische Gruppe	Weiß, Andere		0,329	0,304	0,329
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		0,025	0,182	0,025
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90		0,558	0,050	0,558
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	0,607	0,020	0,607
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		0,911	0,044	0,911
Geographische Lage	Nordamerika; Nicht Nordamerika		0,937	0,405	0,937
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,505	0,822	0,505
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,046	0,473	0,046
PASI-Wert zu Baseline	<20, ≥20		0,689	0,212	0,689
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,556	0,920	0,556
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,341	0,213	0,341
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,896	0,642	0,896
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,603	0,949	0,603

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,824	0,093	0,824
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,349	0,776	0,349
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,591	0,499	0,591
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,660	0,541	0,660
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,986	0,093	0,986
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) berechnet. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand des type III sum of squares Tests getestet. Die Interaktion ist unabhängig von dem Zeitpunkt, daher sind die p-Werte zu Woche 24 und 48 in der VOYAGE 1 Studie identisch.</p> <p>BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolet B-Licht; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48 Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-143: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des gesamten PSSD-Sign-Scores zur Baseline zu Woche 24/48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
PSSD-Sign-Score – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48										
Alle	Baseline	VOYAGE 1	106	61,86 (18,94)	n.a.	113	64,78 (20,42)	n.a.	n.a.	n.a.
		VOYAGE 2	202	59,61 (21,56)	n.a.	81	61,37 (19,42)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 1	124	9,69 (13,07)	-53,5 [-56,9; -50,2]	122	18,30 (20,21)	-44,7 [-47,8; -41,6]	-8,8 [-13,3; -4,4] <0,001	-0,52 [-0,8; -0,2]
		VOYAGE 2	229	10,59 (15,72)	-48,4 [-51,0; -45,8]	97	22,38 (23,33)	-36,5 [-40,3; -32,7]	-11,9 [-16,4; -7,5] <0,001	-0,64 [-0,9; -0,4]
	Woche 48	VOYAGE 1	121	9,80 (12,88)	-54,3 [-57,7; -51,0]	117	17,5 (20,00)	-44,0 [-47,1; -40,9]	-10,3 [-14,9; -5,8] <0,001	-0,62 [-0,9; -0,3]
	Alter (Jahre) zu Baseline									
<45	Baseline	VOYAGE 1	55	62,96 (18,37)	n.a.	54	65,04 (20,53)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 1	64	7,42 (10,45)	-58,1 [-63,2; -52,9]	60	18,22 (18,57)	-47,0 [-51,7; -42,3]	-11,0 [-17,6; -4,5] <0,001	-0,60 [-1,0; -0,2]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
	Woche 48	VOYAGE 1	56	8,66 (12,07)	-57,6 [-62,9; -52,3]	55	18,24 (18,02)	-45,3 [-50,1; -40,5]	-12,3 [-19,0; -5,6] <0,001	-0,69 [-1,1; -0,3]
≥45 bis <65	Baseline	VOYAGE 1	45	61,58 (19,01)	n.a.	56	64,21 (19,68)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 1	53	12,06 (15,94)	-50,3 [-55,3; -45,3]	59	17,29 (20,36)	-46,1 [-50,8; -41,4]	-4,2 [-11,0; 2,5] 0,213	-0,24 [-0,6; 0,1]
	Woche 48	VOYAGE 1	57	10,77 (14,02)	-52,1 [-57,1; -47,2]	58	14,93 (19,09)	-46,4 [-51,1; -41,7]	-5,8 [-12,5; 0,9] 0,090	-0,33 [-0,7; 0,1]
≥65	Baseline	VOYAGE 1	6	53,83 (24,97)	n.a.	3	70,67 (38,21)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 1	7	12,57 (6,50)	-77,1 [-84,1; -70,2]	3	39,67 (42,44)	-1,1 [-10,7; 8,6]	-76,1 [-88,0; -64,1] <0,001	-8,87 [-13,7; -4,0]
	Woche 48	VOYAGE 1	8	10,88 (10,43)	-80,3 [-87,3; -73,3]	4	44,50 (39,84)	0,7 [-7,7; 9,1]	-81,0 [-92,0; -70,0] <0,001	-9,48 [-14,3; -4,7]
Gewicht (kg) zu Baseline										
<74,1	Baseline	VOYAGE 2	57	58,63 (20,37)	n.a.	17	56,47 (17,64)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	64	4,72 (6,39)	-54,9 [-59,3; -50,5]	21	26,95 (25,86)	-35,1 [-42,2; -28,0]	-19,8 [-28,0; -11,5] <0,001	-1,21 [-1,8; -0,6]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
≥74,1 bis <86,1	Baseline	VOYAGE 2	44	56,39 (22,48)	n.a.	30	59,40 (19,08)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	54	7,11 (9,93)	-50,5 [-56,0; -45,1]	33	19,12 (25,33)	-37,0 [-43,6; -30,4]	-13,5 [-22,3; -4,7] 0,003	-0,74 [-1,2; -0,3]
≥86,1 bis <100	Baseline	VOYAGE 2	62	60,53 (20,51)	n.a.	18	63,11 (19,68)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	68	14,12 (16,60)	-46,7 [-51,6; -41,8]	24	20,88 (18,23)	-35,8 [-44,3; -27,3]	-10,9 [-20,6; -1,2] 0,027	-0,57 [-1,1; -0,0]
≥100	Baseline	VOYAGE 2	39	63,21 (23,95)	n.a.	16	68,31 (21,16)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	43	18,14 (23,86)	-45,1 [-51,4; -38,9]	19	24,89 (23,25)	-37,1 [-47,0; -27,2]	-8,0 [-19,9; 3,9] 0,184	-0,41 [-1,0; 0,2]
BMI (kg/m²) zu Baseline										
Normal (<25)	Baseline	VOYAGE 2	53	58,15 (21,48)	n.a.	19	56,84 (17,14)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	62	5,35 (7,60)	-52,7 [-57,7; -47,8]	22	25,09 (25,13)	-35,3 [-42,5; -28,1]	-17,4 [-26,3; -8,6] <0,001	-0,99 [-1,5; -0,4]
Übergewicht (≥25 und <30)	Baseline	VOYAGE 2	70	54,70 (19,42)	n.a.	29	56,00 (19,90)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	80	8,16 (10,16)	-47,5 [-51,6; -43,3]	36	19,28 (21,77)	-34,3 [-40,2; -28,4]	-13,2 [-20,0; -6,3] <0,001	-0,76 [-1,2; -0,3]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Adipös (≥30)	Baseline	VOYAGE 2	79	64,94 (22,48)	n.a.	33	68,70 (18,38)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	87	16,56 (21,40)	-47,8 [-52,3; -43,3]	39	23,72 (23,96)	-38,6 [-45,4; -31,8]	-9,2 [-17,2; -1,2] 0,025	-0,46 [-0,9; -0,0]
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)										
<15	Baseline	VOYAGE 1	39	66,95 (18,57)	n.a.	45	69,16 (21,90)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 1	48	8,83 (11,75)	-57,6 [-64,1; -51,1]	50	23,76 (23,89)	-42,1 [-47,8; -36,5]	-15,5 [-23,6; -7,4] <0,001	-0,78 [-1,2; -0,3]
	Woche 48	VOYAGE 1	42	11,38 (13,14)	-57,0 [-63,7; -50,3]	44	21,73 (22,34)	-39,3 [-45,1; -33,4]	-17,8 [-26,1; -9,4] <0,001	-0,95 [-1,4; -0,5]
≥15	Baseline	VOYAGE 1	67	58,90 (18,66)	n.a.	68	61,88 (18,99)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 1	76	10,24 (13,89)	-51,0 [-54,8; -47,2]	72	14,50 (16,32)	-47,8 [-51,5; -44,0]	-3,2 [-8,5; 2,1] 0,232	-0,20 [-0,5; 0,1]
	Woche 48	VOYAGE 1	79	8,96 (12,75)	-52,6 [-56,4; -48,8]	73	14,95 (18,14)	-48,0 [-51,7; -44,3]	-4,6 [-9,9; 0,7] 0,086	-0,29 [-0,6; 0,0]
<p>a. Der LS-Mean wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt die Behandlungsgruppe als festen Faktor, die Erhebungszeitpunkte als zufälligen Faktor, die Baseline-Werte als Kovariable und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert.</p> <p>b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet.</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; n.a.: nicht anwendbar; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48 Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)										

In den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien wurden Belege für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der folgenden Subgruppenanalysen festgestellt (Tabelle 4-142):

- Alter zu Baseline
- Gewicht zu Baseline
- BMI zu Baseline
- Erkrankungsdauer der Psoriasis

Für das Merkmal „Alter zu Baseline“ weist der Effekt in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 24 und 48 für Patienten in allen drei Altersklassen die gleiche Richtung auf wie der Effekt der Gesamtpopulation (Tabelle 4-143).

Betrachtet man das Gewicht zu Baseline in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24 weist der Effekt für Patienten aller Gewichtsklassen die gleiche Richtung auf wie der Effekt der Gesamtpopulation (Tabelle 4-143).

Hinsichtlich des Merkmals „BMI zu Baseline“ ist der Effekt in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24 bei normalgewichtigen, übergewichtigen und adipösen Patienten gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-143).

Für das Merkmal „Erkrankungsdauer der Psoriasis“ weist der Effekt in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 24 und 48 für Patienten mit einer Dauer kürzer als 15 Jahre sowie einer Dauer länger als 15 Jahre ebenfalls die gleiche Richtung auf wie der Effekt der Gesamtpopulation (Tabelle 4-143).

Subgruppenanalyse: Mittlere Veränderung des PSSD-Symptom-Scores im Itch Component zur Baseline (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-144: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die mittlere Veränderung des PSSD-Symptom-Scores im Itch Component zur Baseline zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
PSSC-Symptom-Score im Itch-Component - Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48					
Geschlecht	Männlich; Weiblich		0,395	0,357	0,395
Ethnische Gruppe	Weiß, Andere		0,888	0,546	0,888
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		0,027	0,115	0,027
	≤90, >90		0,471	0,095	0,471

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Gewicht (kg) zu Baseline	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	0,680	0,035	0,680
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		0,986	0,041	0,986
Geographische Lage	Nordamerika; Nicht Nordamerika		0,529	0,916	0,529
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,278	0,653	0,278
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,070	0,441	0,070
PASI-Wert zu Baseline	<20, ≥20		0,793	0,151	0,793
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,216	0,758	0,216
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,319	0,122	0,319
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,511	0,716	0,511
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,742	0,985	0,742
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,623	0,292	0,623
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,494	0,350	0,494
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,411	0,205	0,411
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,913	0,782	0,913
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,614	0,053	0,614

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) berechnet. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand des type III sum of squares Tests getestet. Die Interaktion ist unabhängig von dem Zeitpunkt, daher sind die p-Werte zu Woche 24 und 48 in der VOYAGE 1 Studie identisch.</p> <p>BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>					

Tabelle 4-145: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung des PSSD-Symptom-Scores im Itch Component zur Baseline zu Woche 24 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
PSSD-Symptom-Score im Itch-Component– Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48										
Alle	Baseline	VOYAGE 1	106	6,97 (2,14)	n.a.	113	6,91 (2,39)	n.a.	n.a.	n.a.
		VOYAGE 2	202	6,83 (2,24)	n.a.	81	7,02 (2,18)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 1	124	1,50 (1,80)	-5,5 [-5,9; -5,1]	122	2,38 (2,56)	-4,5 [-4,8; -4,1]	-1,0 [-1,6; -0,5] <0,001	-0,48 [-0,8; -0,2]
		VOYAGE 2	229	1,46(1,92)	-5,3 [-5,6; -5,0]	97	2,69 (2,70)	-4,0 [-4,4; -3,5]	-1,3 [-1,9; -0,8] <0,001	-0,61 [-0,9; -0,3]
	Woche 48	VOYAGE 1	121	1,40 (1,65)	-5,7 [-6,1; -5,3]	117	2,16 (2,49)	-4,4 [-4,8; -4,0]	-1,3 [-1,8; -0,7] <0,001	-0,62 [-0,9; -0,3]
		VOYAGE 2	229	1,46(1,92)	-5,3 [-5,6; -5,0]	97	2,69 (2,70)	-4,0 [-4,4; -3,5]	-1,3 [-1,9; -0,8] <0,001	-0,61 [-0,9; -0,3]
Alter (Jahre) zu Baseline										
<45	Baseline	VOYAGE 1	55	7,02 (2,27)	n.a.	54	7,02 (2,30)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 1	64	1,25 (1,74)	-5,9 [-6,5; -5,2]	60	2,55 (2,51)	-4,6 [-5,2; -4,0]	-1,3 [-2,1; -0,5] 0,002	-0,55 [-0,9; -0,2]
	Woche 48	VOYAGE 1	56	1,25 (1,60)	-6,0 [-6,7; -5,4]	55	2,36 (2,38)	-4,5 [-5,1; -3,9]	-1,5 [-2,3; -0,7] <0,001	-0,68 [-1,1; -0,3]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
≥45 bis <65	Baseline	VOYAGE 1	45	7,07 (1,92)	n.a.	56	6,80 (2,45)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 1	53	1,79 (1,93)	-5,1 [-5,7; -4,5]	59	2,10 (2,49)	-4,8 [-5,3; -4,2]	-0,4 [-1,2; 0,4] 0,371	-0,18 [-0,6; 0,2]
	Woche 48	VOYAGE 1	57	1,56 (1,72)	-5,4 [-6,0; -4,8]	58	1,76 (2,33)	-4,8 [-5,3; -4,2]	-0,6 [-1,5; 0,2] 0,121	-0,30 [-0,7; 0,1]
≥65	Baseline	VOYAGE 1	6	5,83 (2,48)	n.a.	3	7,00 (3,61)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 1	7	1,57 (1,13)	-7,9 [-10,4; -5,4]	3	4,33 (4,51)	-0,0 [-1,7; 1,7]	-7,9 [-11,2; -4,6] 0,004	-4,97 [-7,9; -2,0]
	Woche 48	VOYAGE 1	8	1,38 (1,51)	-8,4 [-10,8; -5,9]	4	5,25 (4,27)	0,3 [-1,4; 1,9]	-8,6 [-12,1; -5,1] 0,005	-5,52 [-8,5; -2,5]
Gewicht (kg) zu Baseline										
<74,1	Baseline	VOYAGE 2	57	6,54 (2,32)	n.a.	17	6,59 (2,35)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	64	0,80 (1,12)	-5,9 [-6,5; -5,3]	21	3,05 (2,96)	-3,8 [-4,7; -2,9]	-2,1 [-3,2; -1,0] <0,001	-0,99 [-1,6; -0,4]
≥74,1 bis <86,1	Baseline	VOYAGE 2	44	6,61 (2,34)	n.a.	30	6,90 (2,09)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	54	1,04 (1,40)	-5,7 [-6,4; -5,1]	33	2,24 (2,68)	-4,2 [-5,0; -3,4]	-1,5 [-2,5; -0,5] 0,005	-0,70 [-1,2; -0,2]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
≥86,1 bis <100	Baseline	VOYAGE 2	62	7,13 (1,98)	n.a.	18	7,17 (2,36)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	68	1,84 (1,94)	-5,3 [-5,9; -4,7]	24	2,71 (2,51)	-3,9 [-4,9; -2,8]	-1,5 [-2,6; -0,3] 0,014	-0,64 [-1,2; -0,1]
≥100	Baseline	VOYAGE 2	39	7,03 (2,42)	n.a.	16	7,56 (2,03)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	43	2,40 (2,76)	-4,7 [-5,5; -3,9]	19	3,05 (2,78)	-3,8 [-4,9; -2,6]	-1,0 [-2,4; 0,5] 0,190	-0,40 [-1,0; -0,2]
BMI (kg/m²) zu Baseline										
Normal (<25)	Baseline	VOYAGE 2	53	6,47 (2,40)	n.a.	19	6,74 (2,26)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	62	0,81 (1,14)	-5,8 [-6,4; -5,2]	22	2,82 (2,68)	-3,9 [-4,8; -3,0]	-1,9 [-3,0; -0,8] <0,001	-0,87 [-1,4; -0,3]
Übergewicht (≥25 und <30)	Baseline	VOYAGE 2	70	6,47 (2,14)	n.a.	29	6,48 (2,25)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	80	1,13 (1,33)	-5,4 [-5,9; -4,9]	36	2,44 (2,69)	-3,8 [-4,5; -3,0]	-1,7 [-2,5; -0,8] <0,001	-0,78 [-1,2; -0,3]
Adipös (≥30)	Baseline	VOYAGE 2	79	7,39 (2,14)	n.a.	33	7,67 (1,96)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	87	2,24 (2,49)	-5,2 [-5,7; -4,6]	39	2,85 (2,78)	-4,2 [-5,0; -3,4]	-1,0 [-1,9; -0,0] 0,047	-0,40 [-0,8; 0,0]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
<p>a. Der LS-Mean wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt die Behandlungsgruppe als festen Faktor, die Erhebungszeitpunkte als zufälligen Faktor, die Baseline-Werte als Kovariable und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert.</p> <p>b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet.</p> <p>BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; n.a.: nicht anwendbar; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p> <p>Quelle: (Janssen 2017e)</p>										

In der VOYAGE 2 Studie wurden Belege für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der folgenden Subgruppenmerkmale festgestellt (Tabelle 4-144):

- Alter zu Baseline
- Gewicht zu Baseline
- BMI zu Baseline

Betrachtet man das Alter zu Baseline ist für alle Alterklassen der Effekt in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 24 und Woche 48 gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation.

Betrachtet man das Gewicht zu Baseline in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24 weist der Effekt für die Patienten aller Gewichtsklassen die gleiche Richtung auf wie der Effekt der Gesamtpopulation.

Hinsichtlich des Merkmals „BMI zu Baseline“ ist der Effekt in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24 bei normalgewichtigen, übergewichtigen und adipösen Patienten gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-145).

Subgruppenanalyse: Mittlere Veränderung des PSSD-Symptom-Scores im Pain Component zur Baseline (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-146: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die mittlere Veränderung des PSSD-Symptom-Scores im Pain Component zur Baseline zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
PSSD-Symptom-Score im Pain-Component – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48					
Geschlecht	Männlich; Weiblich		0,443	0,634	0,443
Ethnische Gruppe	Weiß, Andere		0,487	0,745	0,487
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		0,178	0,426	0,178
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90		0,162	0,326	0,162
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	0,254	0,553	0,254
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		0,808	0,124	0,808
Geographische Lage	Nordamerika; Nicht Nordamerika		0,495	0,799	0,495

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,579	0,599	0,579
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,038	0,370	0,038
PASI-Wert zu Baseline	<20, ≥20		0,606	0,260	0,606
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,959	0,743	0,959
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,558	0,616	0,558
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,947	0,717	0,947
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,354	0,543	0,354
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,314	0,364	0,314
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,297	0,256	0,297
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,605	0,413	0,605
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,250	0,784	0,250
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,773	0,064	0,773

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) berechnet. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand des type III sum of squares Tests getestet. Die Interaktion ist unabhängig von dem Zeitpunkt, daher sind die p-Werte zu Woche 24 und 48 in der VOYAGE 1 Studie identisch.</p> <p>BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>					

Tabelle 4-147: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des PSSD-Symptom-Scores im Pain Component zur Baseline zu Woche 24/48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
PSSD-Symptom-Score im Pain-Component – Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48										
Alle	Baseline	VOYAGE 1	106	6,25 (2,60)	n.a.	113	6,18 (2,82)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 1	124	1,02 (1,51)	-5,3 [-5,6; -4,9]	122	1,80 (2,35)	-4,3 [-4,7; -4,0]	-0,9 [-1,4; -0,4] <0,001	-0,49 [-0,8; -0,2]
	Woche 48	VOYAGE 1	121	0,93 (1,41)	-5,5 [-5,8; -5,1]	117	1,68 (2,23)	-4,2 [-4,6; -3,9]	-1,2 [-1,7; -0,7] <0,001	-0,65 [-0,9; -0,4]
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)										
<15	Baseline	VOYAGE 1	39	7,10 (2,29)	n.a.	45	6,56 (3,03)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 1	48	0,98 (1,39)	-5,9 [-6,6; -5,1]	50	2,26 (2,80)	-4,1 [-4,8; -3,5]	-1,8 [-2,7; -0,8] <0,001	-0,77 [-1,2; -0,3]
	Woche 48	VOYAGE 1	42	1,24 (1,54)	-6,0 [-6,7; -5,2]	44	1,98 (2,41)	-3,9 [-4,5; -3,2]	-2,1 [-3,0; -1,1] <0,001	-0,98 [-1,5; -0,5]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
≥15	Baseline	VOYAGE 1	67	5,76 (2,66)	n.a.	68	5,93 (2,67)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 1	76	1,05 (1,58)	-4,9 [-5,3; -4,4]	72	1,47 (1,93)	-4,6 [-5,0; -4,2]	-0,3 [-0,9; 0,3] 0,356	-0,16 [-0,5; 0,2]
	Woche 48	VOYAGE 1	79	0,77 (1,31)	-5,2 [-5,6; -4,7]	73	1,51 (2,12)	-4,6 [-5,0; -4,2]	-0,6 [-1,2; 0,0] 0,052	-0,33 [-0,7; 0,0]

a. Der LS-Mean wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt die Behandlungsgruppe als festen Faktor, die Erhebungszeitpunkte als zufälligen Faktor, die Baseline-Werte als Kovariable und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert.

b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet.

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; n.a.: nicht anwendbar; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48

Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

In der VOYAGE 1 Studie wurde ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Erkrankungsdauer der Psoriasis“ festgestellt (Tabelle 4-146). Der Effekt zu Woche 24 und 48 weist in der Kategorie „<15“ sowie in der Kategorie „≥15“ Jahre die gleiche Richtung auf wie der Effekt in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-147).

Subgruppenanalyse: Mittlere Veränderung des Sign-Scores im Scaling Component zur Baseline (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-148: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die mittlere Veränderung des PSSD-Sign-Scores im Scaling Component zur Baseline zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
PSSD-Sign-Score im Scaling-Component - Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48					
Geschlecht	Männlich; Weiblich		0,684	0,174	0,684
Ethnische Gruppe	Weiß, Andere		0,491	0,446	0,491
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		0,023	0,390	0,023
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90		0,538	0,114	0,538
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	0,522	0,055	0,522
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		0,751	0,109	0,751
Geographische Lage	Nordamerika; Nicht Nordamerika		0,753	0,712	0,753
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,607	0,851	0,607
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,059	0,728	0,059
PASI-Wert zu Baseline	<20, ≥20		0,757	0,661	0,757
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,520	0,840	0,520
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,265	0,574	0,265
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,901	0,352	0,901
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,528	0,935	0,528

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,422	0,150	0,422
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,238	0,844	0,238
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,731	0,242	0,731
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,459	0,611	0,459
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,998	0,372	0,998
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) berechnet. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand des type III sum of squares Tests getestet. Die Interaktion ist unabhängig von dem Zeitpunkt, daher sind die p-Werte zu Woche 24 und 48 in der VOYAGE 1 Studie identisch.</p> <p>BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolet B-Licht; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48 Quelle:(Janssen 2017d, 2017e)</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-149: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der mittleren Veränderung des PSSD-Sign-Scores im Scaling Component zur Baseline zu Woche 24/48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
PSSD-Sign-Score im Scaling-Component– Mittlere Veränderung zur Baseline zu Woche 24/48										
Alle	Baseline	VOYAGE 1	106	6,76 (2,08)	n.a.	113	7,05 (2,15)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 1	124	1,20 (1,55)	-5,6 [-6,0; -5,3]	122	2,11 (2,23)	-4,7 [-5,1; -4,4]	-0,9 [-1,4; -0,4] <0,001	-0,48 [-0,7; -0,2]
	Woche 48	VOYAGE 1	121	1,17 (1,57)	-5,8 [-6,2; -5,4]	117	2,08 (2,34)	-4,7 [-5,0; -4,3]	-1,1 [-1,6; -0,6] <0,001	-0,57 [-0,8; -0,3]
Alter (Jahre) zu Baseline										
<45	Baseline	VOYAGE 1	55	6,76 (2,10)	n.a.	54	7,09 (2,23)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 1	64	0,95 (1,30)	-6,1 [-6,7; -5,5]	60	2,15 (2,19)	-4,9 [-5,4; -4,4]	-1,2 [-1,9; -0,4] 0,002	-0,56 [-0,9; -0,2]
	Woche 48	VOYAGE 1	56	1,14 (1,59)	-5,9 [-6,5; -5,3]	55	2,22 (2,33)	-4,8 [-5,3; -4,2]	-1,2 [-1,9; -0,4] 0,003	-0,57 [-1,0; -0,2]
≥45 bis <65	Baseline	VOYAGE 1	45	6,87 (2,05)	n.a.	56	7,00 (2,03)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 1	53	1,43 (1,81)	-5,4 [-6,0; -4,8]	59	1,97 (2,20)	-5,0 [-5,5; -4,5]	-0,4 [-1,2; 0,3] 0,290	-0,21 [-0,6; 0,2]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean zur Baseline [95%-KI]	LS-Mean Differenz ^a zur Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
	Woche 48	VOYAGE 1	57	1,18 (1,60)	-5,7 [-6,3; -5,2]	58	1,72 (2,11)	-5,1 [-5,36; -4,6]	-0,7 [-1,4; 0,1] 0,082	-0,34 [-0,7; 0,1]
≥65	Baseline	VOYAGE 1	6	6,00 (2,37)	n.a.	3	7,33 (3,79)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 1	7	1,71 (1,25)	-8,3 [-9,6; -7,1]	3	4,00 (3,46)	-0,9 [-2,3; 0,4]	-7,4 [-9,3; -5,5] <0,001	-5,89 [-9,3; -2,5]
	Woche 48	VOYAGE 1	8	1,25 (1,39)	-8,9 [-10,1; -7,6]	4	5,25 (3,59)	0,1 [-1,2; 1,1]	-8,8 [-10,6; -7,0] <0,001	-7,13 [-10,8; -3,4]

a. Der LS-Mean wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt die Behandlungsgruppe als festen Faktor, die Erhebungszeitpunkte als zufälligen Faktor, die Baseline-Werte als Kovariable und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert.

b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet.

BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; n.a.: nicht anwendbar; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48

Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

In der VOYAGE 1 Studie wurde ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Alter zu Baseline“ festgestellt (Tabelle 4-148). Der Effekt zu Woche 24 und 48 weist in allen drei Altersklassen die gleiche Richtung auf wie der Effekt in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-149).

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Dermatology Life Quality Index (DLQI)

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

Subgruppenanalyse: Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 und oder 1 (POLARIS)

Tabelle 4-150: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 und oder 1 zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Fumarsäureester)
		<i>Imputation MI</i>
Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 und oder 1 zu Woche 24		
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,3980
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65	0,3799
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20	0,2149
a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet. DLQI: Dermatology Life Quality Index; MI: Multiple Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index Quelle:(Janssen 2017a)		

Es wurde kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der in Tabelle 4-150 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Subgruppenanalyse: Time-to-Event-Analyse für die Zeit bis zum Erreichen eines DLQI-Scores von 0 oder 1 (POLARIS)

Tabelle 4-151: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen eines DLQI-Scores von 0 oder 1 zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Fumarsäureester)
Zeit bis zum Erreichen eines DLQI Scores von 0 oder 1 zu Woche 24		
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,7608
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65	0,5688
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20	0,1740
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index</p> <p>Quelle: (Janssen 2017a)</p>		

Es wurde kein Beleg (Interaktions-p-Wert <0,05) auf Interaktion bzgl. der in Tabelle 4-151 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

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

Subgruppenanalyse: Responder-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-152: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24/48					
Geschlecht	Männlich, Weiblich		0,5752	0,2950	0,7591
Ethnische Herkunft	Weiß, Andere		0,9377	0,8300	0,6749
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		0,1309	0,8334	0,0066
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90		0,8733	0,5141	0,6955
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	0,8263	0,0278	0,4198
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		0,4555	0,0582	0,4241
Geographische Lage	Nordamerika; Nicht Nordamerika		0,3162	0,7605	0,0708
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,3910	0,3451	0,3917
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,0080	0,6366	0,2421
PASI-Wert zu Baseline	<20, ≥20		0,8322	0,6302	0,0589
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,3247	0,3366	0,8500
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,3394	0,9955	0,2819
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,7355	0,5356	0,7027
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,1004	0,5584	0,6171

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,1902	0,3694	0,0597
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,1483	0,1715	0,2124
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,3044	0,2663	0,3513
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,4694	0,4002	0,9451
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,2144	0,0003	0,2376
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, die Studie und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.</p> <p>BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48 Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-153: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Responder-Analysen für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24/48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24/48										
Alle	Woche 24	VOYAGE 1	150	82 (54,7)	167	58 (34,7)	1,63 [1,27; 2,09]	2,27 [1,44; 3,56]	0,1994 [0,0918; 0,3069]	<0,0001
		VOYAGE 2	269	139 (51,7)	132	43 (32,6)	1,56 [1,19; 2,07]	2,21 [1,43; 3,42]	0,1910 [0,0912; 0,2908]	0,0006
	Woche 48	VOYAGE 1	150	83 (55,3)	167	61 (36,5)	1,57 [1,23; 2,02]	2,15 [1,37; 3,38]	0,1881 [0,0801; 0,2961]	0,0003
Alter (Jahre) zu Baseline										
<45	Woche 48	VOYAGE 1	79	47 (59,5)	91	26 (28,6)	2,25 [1,48; 3,42]	3,67 [1,94; 6,96]	0,3092 [0,1666; 0,4518]	<0,0001
≥45 bis <65	Woche 48	VOYAGE 1	62	34 (54,8)	71	33 (46,5)	1,21 [0,89; 1,66]	1,40 [0,71; 2,77]	0,0836 [-0,0861; 0,2533]	0,2287
≥65	Woche 48	VOYAGE 1	9	2 (22,2)	5	2 (40,0)	-	0,43 [0,04; 4,64]	-0,1778 [-0,6859; 0,3303]	-
Gewicht (kg) zu Baseline										
<74,1	Woche 24	VOYAGE 2	67	45 (67,2)	31	9 (29,0)	2,18 [1,15; 4,11]	5,00 [1,98; 12,65]	0,3813 [0,1859; 0,5767]	0,0065
≥74,1 bis <86,1	Woche 24	VOYAGE 2	66	43 (65,2)	39	18 (46,2)	1,68 [1,07; 2,64]	2,18 [0,97; 4,89]	0,1900 [-0,0042; 0,3841]	0,0176
≥86,1 bis <100	Woche 24	VOYAGE 2	82	36 (43,9)	32	7 (21,9)	2,51 [1,06; 5,98]	2,80 [1,09; 7,19]	0,2203 [0,0412; 0,3993]	0,0176
≥100	Woche 24	VOYAGE 2	54	15 (27,8)	30	9 (30,0)	0,90 [0,40; 2,04]	0,90 [0,34; 2,40]	-0,0222 [-0,2251; 0,1807]	0,8007

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24/48										
<i>Erkrankungsdauer der Psoriasis</i>										
<15	Woche 24	VOYAGE 1	60	34 (56,7)	72	15 (20,8)	2,47 [1,47; 4,15]	4,97 [2,31; 10,67]	0,3583 [0,2017; 0,5149]	0,0003
≥15	Woche 24	VOYAGE 1	90	48 (53,3)	95	43 (45,3)	1,18 [0,89; 1,56]	1,38 [0,78; 2,47]	0,0807 [-0,0630; 0,2244]	0,2501
<i>IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)</i>										
Therapie nie erhalten	Woche 24	VOYAGE 2	252	138 (54,8)	122	38 (31,1)	1,71 [1,29; 2,27]	2,68 [1,70; 4,22]	0,2361 [0,1335; 0,3388]	<0,0001
Therapie jemals erhalten	Woche 24	VOYAGE 2	17	1 (5,9)	10	5 (50,0)	0,00 [;]	0,06 [0,01; 0,67]	-0,4412 [-0,7706; -0,1117]	0,0143
<p>a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochrane-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt).</p> <p>IL: Interleukin; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; DLQI: Dermatology Life Quality Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>										

In den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien wurden zu Woche 24 und 48 Belege für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der folgenden Subgruppenmerkmale festgestellt (Tabelle 4-152):

- Alter zu Baseline
- Gewicht zu Baseline
- Erkrankungsdauer der Psoriasis
- IL-17-Inhibitoren

Sowohl für Patienten in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 48, die jünger waren als 45 Jahre, als auch für Patienten, die älter waren als 45 Jahre zu Baseline, ist der Effekt gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation. Der Effekt für Patienten über 65 kann nicht ermittelt werden (Tabelle 4-153).

Betrachtet man das Gewicht zu Baseline in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24 weist der Effekt für Patienten bei den Gewichtsklassen unter 100 kg die gleiche Richtung wie der Effekt der Gesamtpopulation auf. Bei Patienten mit einem Gewicht über 100 kg ist der Effekt entgegen gerichtet, aber nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-153).

Bei der Erkrankungsdauer der Psoriasis in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 24 gilt sowohl für die Patienten mit einer Dauer von weniger als 15 Jahren als auch für Patienten mit einer andauernden Krankheit von mehr als 15 Jahren, dass der Effekt gleichgerichtet ist wie in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-153).

Patienten der Studie VOYAGE 2, die nie einen IL-17-Inhibitoren erhalten haben und auch für Patienten die eine solche Therapie erhalten haben, weisen zu Woche 24 einen gleichgerichteten Effekt wie die Gesamtpopulation auf (Tabelle 4-153).

Subgruppenanalyse: Mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-154: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline zu Woche 24/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline zu Woche 24/48					
Geschlecht	Männlich; Weiblich		0,902	0,003	0,902
Ethnische Gruppe	Weiß, Andere		0,747	0,591	0,747

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		0,121	0,759	0,121
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90		0,829	0,022	0,829
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	0,850	0,006	0,850
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		0,944	0,166	0,944
Geographische Lage	Nordamerika; Nicht Nordamerika		0,252	0,407	0,252
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,222	0,365	0,222
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,012	0,853	0,012
PASI-Wert zu Baseline	<20, ≥20		0,451	0,677	0,451
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,433	0,198	0,433
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,724	0,869	0,724
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,388	0,349	0,388
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,171	0,080	0,171
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,379	0,233	0,379
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,804	0,498	0,804
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,791	0,287	0,791
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,891	0,586	0,891

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,480	0,200	0,480
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) berechnet. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand des type III sum of squares Tests getestet. Die Interaktion ist unabhängig von dem Zeitpunkt, daher sind die p-Werte zu Woche 24 und 48 in der VOYAGE 1 Studie identisch.</p> <p>BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-155: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline zu Woche 24/48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean [95%-KI]	Differenz im LS-Mean [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline zu Woche 24/48										
Alle	Baseline	VOYAGE 1	143	19,01 (5,51)	n.a.	157	18,28 (5,27)	n.a.	n.a.	n.a.
	Baseline	VOYAGE 2	260	18,12 (5,32)	n.a.	122	18,27 (5,19)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 1	143	2,96 (4,37)	-15,7 [-16,6; -14,7]	157	5,50 (6,72)	-12,7 [-13,5; -11,8]	-3,0 [-4,2; -1,8] <0,001	-0,54 [-0,8; -0,3]
		VOYAGE 2	260	3,06 (4,30)	-15,1 [-15,8; -14,4]	122	6,12 (7,07)	-12,1 [-13,0; -11,1]	-3,1 [-4,2; -1,9] <0,001	-0,55 [-0,8; -0,3]
	Woche 48	VOYAGE 1	140	2,20 (3,02)	-16,3 [-17,3; -15,4]	141	4,72 (6,13)	-13,1 [-14,0; -12,2]	-3,2 [-4,5; -2,0] <0,001	-0,59 [-0,8; -0,4]
Geschlecht										
Männlich	Baseline	VOYAGE 2	182	17,77 (5,19)	n.a.	83	18,01 (4,93)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	182	3,32 (4,51)	-14,5 [-15,3; -13,6]	83	5,43 (6,39)	-12,6 [-13,8; -11,4]	-1,9 [-3,3; -0,5] 0,009	-0,33 [-0,6; -0,01]
Weiblich	Baseline	VOYAGE 2	78	18,91 (5,58)	n.a.	39	18,82 (5,57)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	78	2,45 (3,74)	-16,1 [-17,4; -14,8]	39	7,59 (8,24)	-11,3 [-13,2; -9,4]	-4,8 [-7,1; -2,5] <0,001	-0,81 [-1,2; -0,4]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean [95%-KI]	Differenz im LS-Mean [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline zu Woche 24/48										
Gewicht (kg) zu Baseline										
≤90	Baseline	VOYAGE 2	154	18,48 (5,40)	n.a.	73	18,19 (5,42)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	154	2,40 (3,49)	-15,8 [-16,7; -14,9]	73	5,75 (6,80)	-12,6 [-13,8; -11,3]	-3,3 [-4,7; -1,8] <0,001	-0,59 [-0,9; -0,3]
>90	Baseline	VOYAGE 2	106	17,58 (5,19)	n.a.	49	18,39 (4,87)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	106	4,02 (5,13)	-13,6 [-14,8; -12,5]	49	6,67 (7,50)	-11,6 [-13,3; -10,0]	-2,0 [-4,0; 0,0] 0,050	-0,34 [-0,7; 0,0]
Gewicht (kg) zu Baseline										
<74,1	Baseline	VOYAGE 2	67	18,84 (5,47)	n.a.	27	17,96 (5,83)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	67	2,27 (3,59)	-16,6 [-18,2; -15,0]	27	7,41 (8,03)	-11,1 [-13,2; -8,9]	-5,5 [-8,2; -2,8] <0,001	-0,88 [-1,3; -0,4]
≥74,1 bis <86,1	Baseline	VOYAGE 2	63	17,59 (5,16)	n.a.	37	17,89 (5,26)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	63	1,87 (3,11)	-15,4 [-16,6; -14,2]	37	4,81 (6,13)	-12,5 [-14,0; -11,0]	-2,9 [-4,8; -0,9] 0,004	-0,60 [-1,0; -0,2]
≥86,1 bis <100	Baseline	VOYAGE 2	79	17,71 (5,05)	n.a.	31	19,00 (5,11)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	79	3,41 (3,97)	-14,6 [-15,7; -13,5]	31	5,35 (5,69)	-12,4 [-14,2; -10,6]	-2,2 [-4,3; -0,0] 0,048	-0,42 [-0,8; 0,0]
≥100	Baseline	VOYAGE 2	51	18,45 (5,75)	n.a.	27	18,26 (4,68)	n.a.	n.a.	n.a.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean [95%-KI]	Differenz im LS-Mean [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline zu Woche 24/48										
	Woche 24	VOYAGE 2	51	5,02 (5,97)	-13,8 [-15,7; -11,9]	27	7,52 (8,50)	-12,5 [-15,1; -9,8]	-1,3 [-4,7; 2,0] 0,436	-0,19 [-0,7; 0,3]
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)										
<15	Baseline	VOYAGE 1	57	19,74 (5,30)	n.a.	67	19,61 (5,16)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 1	57	2,53 (3,18)	-17,4 [-19,1; -15,7]	67	7,19 (7,71)	-12,4 [-13,9; -10,9]	-5,0 [-7,21; -2,9] <0,001	-0,78 [-1,1; -0,4]
	Woche 48	VOYAGE 1	57	2,12 (2,89)	-17,9 [-19,6; -16,2]	61	5,72 (6,91)	-13,4 [-15,0; -11,9]	-4,5 [-6,6; -2,4] <0,001	-0,70 [-1,1; -0,3]
≥15	Baseline	VOYAGE 1	86	18,53 (5,62)	n.a.	90	17,29 (5,16)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 1	86	3,24 (5,00)	-14,4 [-15,5; -13,3]	90	4,23 (5,60)	-13,2 [-14,2; -12,1]	-1,2 [-2,7; 0,3] 0,109	-0,23 [-0,5; 0,1]
	Woche 48	VOYAGE 1	83	2,25 (3,13)	-15,2 [-16,3; -14,1]	80	3,95 (5,38)	-13,2 [-14,3; -12,0]	-2,0 [-3,6; -0,5] 0,009	-0,40 [-0,7; -0,1]
<p>a. Der LS-Mean wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt die Behandlungsgruppe als festen Faktor, die Erhebungszeitpunkte als zufälligen Faktor, die Baseline-Werte als Kovariable und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert.</p> <p>b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; IL: Interleukin; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least square-Mean; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; n.a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean [95%-KI]	Differenz im LS-Mean [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Mittlere Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline zu Woche 24/48										
Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)										

In den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien wurden Belege für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der folgenden Subgruppenmerkmale festgestellt (Tabelle 4-154):

- Geschlecht
- Gewicht zu Baseline
- Erkrankungsdauer der Psoriasis

Für Patienten in der VOYAGE 2 Studie zeigt sich für Männer und Frauen zu Woche 24 ein gleichgerichteter Effekt im Vergleich zur Gesamtpopulation (Tabelle 4-155).

Die gleiche Effektrichtung zeigt sich auch hinsichtlich des Merkmals „Gewicht zu Baseline“ in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24. Der Effekt für Patienten aller Gewichtsklassen weist die gleiche Richtung auf wie der Effekt der Gesamtpopulation (Tabelle 4-155).

Betrachtet man die Erkrankungsdauer der Psoriasis in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 24 und zu Woche 48 weist der Effekt für Patienten mit einer Dauer unter 15 Jahre und für Patienten mit einer Dauer über 15 Jahre die gleiche Richtung auf wie der Effekt der Gesamtpopulation (Tabelle 4-155).

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (SF-36)

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

Subgruppenanalyse: Mittlere Veränderung im SF-36 PCS zur Baseline (POLARIS)

Tabelle 4-156: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die mittlere Veränderung im SF-36 PCS zur Baseline zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Fumarsäureester)
		<i>Imputation MI</i>
Mittlere Veränderung im SF-36 PCS zur Baseline zu Woche 24		
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,1394
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65	0,2782
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20	0,0503
a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand des Modells der Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand des type III sum of squares Tests getestet.		

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Fumarsäureester)
		<i>Imputation MI</i>
MI: Multiple Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Summary; SF36: Medical Outcomes Study 36Item Short Form Quelle:(Janssen 2017a)		

Es wurde kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der in Tabelle 4-156 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Subgruppenanalyse: Mittlere Veränderung im SF-36 MCS zur Baseline (POLARIS)

Tabelle 4-157: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einer mittleren Veränderung im SF-36 MCS zur Baseline zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Fumarsäureester)
		<i>Imputation MI</i>
Mittlere Veränderung im SF-36 MCS zur Baseline zu Woche 24		
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,0526
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65	0,2530
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20	0,1538
a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand des Modells der Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand des type III sum of squares Tests getestet. MCS: Mental Component Summary; MI: Multiple Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SF36: Medical Outcomes Study 36Item Short Form Quelle:(Janssen 2017a)		

Es wurde kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der in Tabelle 4-157 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

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

Subgruppenanalyse: Mittlere Veränderung im SF-36 PCS zur Baseline (VOYAGE 2)

Tabelle 4-158: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die Mittlere Veränderung im SF-36 PCS zur Baseline zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Mittlere Veränderung im SF-36 PCS zu Baseline zu Woche 24					
Geschlecht	Männlich, Weiblich		n.a.	0,136	n.a.
Ethnische Gruppe	Weiß, Andere		n.a.	0,857	n.a.
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		n.a.	0,621	n.a.
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90		n.a.	0,555	n.a.
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	n.a.	0,036	n.a.
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		n.a.	0,750	n.a.
Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika		n.a.	0,256	n.a.
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		n.a.	0,771	n.a.
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		n.a.	0,840	n.a.
PASI-Wert zu Baseline	<20, ≥20		n.a.	0,367	n.a.
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		n.a.	0,719	n.a.
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		n.a.	0,965	n.a.
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		n.a.	0,050	n.a.
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		n.a.	0,013	n.a.
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		n.a.	0,165	n.a.

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		n.a.	0,350	n.a.
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		n.a.	0,701	n.a.
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		n.a.	0,881	n.a.
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		n.a.	0,014	n.a.

a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) berechnet. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand des type III sum of squares Tests getestet. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand des type III sum of squares Tests getestet.

BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; n.a.: nicht anwendbar; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Summary; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht; SF36: Medical Outcomes Study 36Item Short Form

Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

Tabelle 4-159: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im SF-36 PCS zur Baseline zu Woche 24 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean [95%-KI]	Differenz im LS-Mean [95%-KI] p-Wert ^a	SMD ^b [95%-KI]
Mittlere Veränderung im SF-36 PCS zur Baseline zu Woche 24										
Alle	Baseline	VOYAGE 2	260	45,13 (9,13)	n.a.	120	46,21 (8,93)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	260	52,81 (7,74)	7,2 [6,3; 8,0]	120	51,37 (8,36)	4,9 [3,8; 6,1]	2,2 [0,8; 3,6] 0,002	0,33 [0,1; 0,6]
Gewicht (kg) zu Baseline										
<74,1	Baseline	VOYAGE 2	67	46,55 (8,68)	n.a.	26	50,38 (7,71)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	67	54,72 (6,66)	8,9 [7,0; 10,7]	27	52,17 (8,70)	3,0 [0,4; 5,6]	5,9 [2,7; 9,1] <0,001	0,79 [0,3; 1,3]
≥74,1 bis <86,1	Baseline	VOYAGE 2	63	46,50 (9,50)	n.a.	36	44,94 (8,43)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	63	53,99 (6,28)	6,5 [5,0; 8,0]	36	52,48 (6,74)	6,3 [4,3; 8,3]	0,2 [-2,3; 2,7] 0,873	0,30 [-0,4; 0,4]
≥86,1 bis <100	Baseline	VOYAGE 2	79	44,75 (8,36)	n.a.	31	47,07 (9,02)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	79	52,46 (7,85)	7,6 [6,1; 9,1]	31	52,27 (7,37)	4,9 [2,6; 7,3]	2,7 [-0,1; 5,5] 0,063	0,40 [-0,1; 0,8]
≥100	Baseline	VOYAGE 2	51	42,16 (9,87)	n.a.	27	42,91 (9,30)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	51	49,38 (9,40)	7,3 [5,3 9,4]	27	48,06 (10,39)	6,6 [3,7; 9,5]	0,7 [-2,8; 4,3] 0,681	0,10 [-0,4; 0,6]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean [95%-KI]	Differenz im LS-Mean [95%-KI] p-Wert ^a	SMD ^b [95%-KI]
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)										
Therapie nie erhalten	Baseline	VOYAGE 2	74	42,86 (9,71)	n.a.	41	45,71 (10,64)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	74	52,06 (8,34)	8,4 [6,7; 10,1]	41	48,70 (9,28)	2,4 [-0,1; 4,8]	6,0 [3,2; 8,9] <0,001	0,79 [0,4; 1,2]
Therapie jemals erhalten	Baseline	VOYAGE 2	186	46,0, (8,75)	n.a.	78	46,57 (7,97)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	186	53,11 (7,50)	6,6 [5,5; 7,6]	79	52,85 (7,52)	5,4 [3,8; 6,9]	1,2 [-0,4; 2,8] 0,150	0,16 [-0,1; 0,4]
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)										
Therapie nie erhalten	Baseline	VOYAGE 2	243	45,45 (9,07)	n.a.	112	46,69 (8,76)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	243	53,29 (7,31)	7,4 [6,5; 8,3]	113	51,78 (8,21)	5,0 [3,8; 6,2]	2,4 [1,0; 3,8] <0,001	0,36 [0,1; 0,6]
Therapie jemals erhalten	Baseline	VOYAGE 2	17	40,56 (9,08)	n.a.	8	39,56 (9,26)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	17	45,95 (10,42)	7,0 [2,8; 11,2]	8	45,56 (8,79)	6,3 [0,1; 12,5]	0,7 [-7,0; 8,3] 0,853	0,08 [-0,8; 0,9]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean [95%-KI]	Differenz im LS-Mean [95%-KI] p-Wert ^a	SMD ^b [95%-KI]
<p>a. Der LS-Mean wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt die Behandlungsgruppe als festen Faktor, die Erhebungszeitpunkte als zufälligen Faktor, die Baseline-Werte als Kovariable und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet</p> <p>IL: Interleukin; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least square-Mean; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; n.a.: nicht anwendbar; PCS: Physical Component Summary; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SF-36: Medical Outcomes Study 36Item Short Form</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d)</p>										

In der VOYAGE 2 Studie wurden Belege für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der folgenden Subgruppenmerkmale festgestellt (Tabelle 4-158):

- Gewicht zu Baseline
- Phototherapie
- IL-17-Inhibitoren

Bei der Betrachtung des Merkmals „Gewicht zu Baseline“ weist der Effekt in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24 für Patienten aller Gewichtsklassen die gleiche Richtung auf wie der Effekt der Gesamtpopulation (Tabelle 4-159).

Sowohl für Patienten, die eine Phototherapie erhalten haben, als auch für Patienten, die nie eine Phototherapie erhalten haben, ist der Effekt in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24 gleichgerichtet wie auch in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-159).

Die gleiche Effektrichtung zeigt sich auch bei dem Merkmal „IL-17-Inhibitoren“ in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24. Für Patienten, die eine solche Therapie erhalten haben, aber auch für Patienten, die eine solche Therapie nicht erhalten haben, weist der Effekt die gleiche Richtung wie auf wie in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-159).

Subgruppenanalyse: Mittlere Veränderung im SF-36 MCS zur Baseline (VOYAGE 2)

Tabelle 4-160: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die mittlere Veränderung im SF-36 MCS zur Baseline zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Mittlere Veränderung im SF-36 MCS zur Baseline zu Woche 24					
Geschlecht	Männlich, Weiblich		n.a.	0,114	n.a.
Ethnische Gruppe	Weiß, Andere		n.a.	0,437	n.a.
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		n.a.	0,884	n.a.
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90		n.a.	0,045	n.a.
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	n.a.	0,268	n.a.
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		n.a.	0,644	n.a.
Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika		n.a.	0,550	n.a.

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 24		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		n.a.	0,473	n.a.
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		n.a.	0,379	n.a.
PASI-Wert zu Baseline	<20, ≥20		n.a.	0,355	n.a.
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		n.a.	0,492	n.a.
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		n.a.	0,110	n.a.
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		n.a.	0,883	n.a.
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		n.a.	0,349	n.a.
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		n.a.	0,875	n.a.
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		n.a.	0,861	n.a.
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		n.a.	0,634	n.a.
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		n.a.	0,362	n.a.
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		n.a.	0,729	n.a.

a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) berechnet. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand des type III sum of squares Tests getestet. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand des type III sum of squares Tests getestet.

BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MCS: Mental Component Summary; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen plus ultraviolette-A-Strahlung; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht; SF36: Medical Outcomes Study 36Item Short Form

Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

Tabelle 4-161: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im SF-36 MCS zur Baseline zu Woche 24 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean [95%-KI]	Differenz im LS- Mean [95%-KI] p-Wert ^a	SMD ^b [95%-KI]
Mittlere Veränderung im SF-36 MCS zur Baseline zu Woche 24										
Alle	Baseline	VOYAGE 2	260	41,57 (11,68)	n.a.	120	40,64 (10,68)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	260	49,27 (9,04)	8,1 [7,0; 9,1]	121	46,08 (10,23)	5,5 [4,0; 6,9]	2,6 [0,9; 4,3] 0,003	0,31 [0,1; 0,5]
Gewicht (kg) zu Baseline										
≤90	Baseline	VOYAGE 2	154	41,01 (11,47)	n.a.	71	40,79 (11,16)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	154	50,06 (8,69)	8,9 [7,4; 10,4]	72	46,06 (10,71)	5,7 [3,6; 7,7]	3,2 [0,8; 5,6] 0,009	0,35 [0,1; 0,6]
>90	Baseline	VOYAGE 2	106	42,39 (11,98)	n.a.	49	40,42 (10,07)	n.a.	n.a.	n.a.
	Woche 24	VOYAGE 2	106	48,12 (9,46)	5,6 [4,1; 7,2]	49	46,12 (9,60)	5,7 [3,4; 7,9]	0,0 [-2,8; 2,7] 0,975	-0,01 [-0,3; 0,3]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab	
			N	MW (SD)	LS-Mean [95%-KI]	N	MW (SD)	LS-Mean [95%-KI]	Differenz im LS-Mean [95%-KI] p-Wert ^a	SMD ^b [95%-KI]
<p>a. Der LS-Mean wurde anhand des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt die Behandlungsgruppe als festen Faktor, die Erhebungszeitpunkte als zufälligen Faktor, die Baseline-Werte als Kovariable und wurde nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>b. Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet.</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least square-Mean; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline bzw. einem post-Baseline Wert; n.a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung; SF-36: Medical Outcomes Study 36Item Short Form; SMD: standardisierte mittlere Differenz</p> <p>Quelle: (Janssen 2017d)</p>										

In der VOYAGE 2 Studie wurde zu Woche 24 ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $<0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Gewicht zu Baseline“ festgestellt (Tabelle 4-160). Dabei weist der Effekt für Patienten unter 90 kg als für Patienten über 90 kg die gleiche Effektrichtung auf wie der Effekt der Gesamtpopulation (Tabelle 4-161).

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit

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

Subgruppenanalyse: Time-to-Event-Analysen für UE (POLARIS)

Tabelle 4-162: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für UE zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Fumarsäureester)
UE zu Woche 24		
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,2768
Alter (Jahre) zu Baseline	$<45, \geq 45$ bis $<65, \geq 65$	0,7034
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	$<20, \geq 20$	0,5744
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines Cox-Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.</p> <p>PASI: Psoriasis Area and Severity Index; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle:(Janssen 2017a)</p>		

Es wurde kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $<0,05$) bzgl. der in Tabelle 4-162 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Subgruppenanalyse: Time-to-Event-Analysen für SUE (POLARIS)

Tabelle 4-163: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Fumarsäureester)
SUE zu Woche 24		
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,7755
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65	0,9953
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20	0,7751
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines Cox-Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.</p> <p>PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: (Janssen 2017a)</p>		

Es wurde kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der in Tabelle 4-163 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Subgruppenanalyse: Time-to-Event-Analysen für UE, die zum Therapieabbruch führen (POLARIS)

Tabelle 4-164: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für UE, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Fumarsäureester)
UE, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24		
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,9999
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65	0,9997
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20	1,0000
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines Cox-Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.</p>		

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Fumarsäureester)
PASI: Psoriasis Area and Severity Index; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (Janssen 2017a)		

Es wurde kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der in Tabelle 4-164 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Subgruppenanalyse: Gesamtrate für UE (POLARIS)

Tabelle 4-165: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für UE zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Fumarsäureester)
UE zu Woche 24		
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,9655
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65	0,9924
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20	0,9797
a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet. PASI: Psoriasis Area and Severity Index; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (Janssen 2017a)		

Es wurde kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der in Tabelle 4-165 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Subgruppenanalyse: Gesamtrate für SUE (POLARIS)

Tabelle 4-166: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Fumarsäureester)
SUE zu Woche 24		
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,7740
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65	0,9983
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20	0,7996
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.</p> <p>PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: (Janssen 2017a)</p>		

Es wurde kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der in Tabelle 4-166 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Subgruppenanalyse: Gesamtrate für UE, die zum Therapieabbruch führen (POLARIS)

Tabelle 4-167: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für UE, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 aus RCT (POLARIS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Fumarsäureester)
UE, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24		
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,9980
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65	1,0000
PASI-Wert zu Baseline (0 bis 72)	<20, ≥20	0,9997
<p>a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.</p> <p>PASI: Psoriasis Area and Severity Index; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Fumarsäureester)
Quelle: (Janssen 2017a)		

Es wurde kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der in Tabelle 4-167 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

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

Subgruppenanalyse: Gesamtrate für UE (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-168: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für UE zu Woche 28/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 28		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
UE zu Woche 28/48					
Geschlecht	Männlich, Weiblich		0,4409	0,1138	0,1915
Ethnische Gruppe	Weiß, Andere		0,5107	0,9860	0,9274
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		0,9945	0,5986	0,9682
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90		0,4523	0,8326	0,6036
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	0,3211	0,5778	0,4918
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		0,2534	0,5700	0,3223
Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika		0,3590	0,7937	0,4890
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,7586	0,0507	0,6780
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,8324	0,3137	0,8269
PASI-Wert zu Baseline	<20, ≥20		0,8020	0,3378	0,8043
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,4850	0,5460	0,4313
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,9546	0,5976	0,6957
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,5058	0,1111	0,3743
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,7699	0,4853	0,8847
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,8428	0,3636	0,7378

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 28		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,3902	0,3937	0,3249
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,8582	0,8394	0,7192
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,1818	0,2995	0,1575
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,5109	0,7166	0,3793

a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, die Studie und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.

BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MCS: Mental Component Summary; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48

Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

Es wurde kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der in Tabelle 4-168 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Subgruppenanalyse: Gesamtrate für Schwere UE (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-169: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für schwere UE zu Woche 28/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 28		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Schwere UE zu Woche 28/48					
Geschlecht	Männlich, Weiblich		0,5149	0,1730	0,8734
Ethnische Gruppe	Weiß, Andere		0,3146	0,9942	0,1623
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		0,8963	0,9216	0,8223
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90		0,7049	0,6471	0,6428
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	0,9995	1,0000	0,4763
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		0,9045	0,9578	0,3999
Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika		0,9936	0,9265	0,3370
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,9612	0,9944	0,9247
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,6045	0,9919	0,1330
PASI-Wert zu Baseline	<20, ≥20		0,8105	0,9943	0,9186
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,7522	0,2254	0,8411
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,9927	0,9931	0,4070
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,8305	0,4885	0,6085
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,9908	0,9892	0,0745
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,9999	0,9947	0,9999

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 28		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,2459	0,2052	0,1426
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,9508	0,9939	0,6248
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,4703	0,9923	0,4255
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,9919	0,9934	0,9898

a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, die Studie und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.

BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MCS: Mental Component Summary; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48

Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

Es wurde kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der in Tabelle 4-169 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Subgruppenanalyse: Gesamtrate für SUE (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-170: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für SUE zu Woche 28/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 28		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
SUE zu Woche 28/48					
Geschlecht	Männlich, Weiblich		0,9801	0,7292	0,0997
Ethnische Gruppe	Weiß, Andere		0,3929	0,9912	0,1776
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		0,9709	0,9456	0,5039
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90		0,5117	0,4860	0,8451
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	0,8733	0,7862	0,9940
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		0,5372	0,7107	0,4822
Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika		0,9941	0,8973	0,8583
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,7530	0,4776	0,3877
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,4361	0,0730	0,3345
PASI-Wert zu Baseline	<20, ≥20		0,5754	0,6376	0,4320
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,9799	0,3037	0,7684
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,9934	0,8295	0,3624
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,9933	0,9626	0,2672
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,9939	0,8024	0,8146
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,9999	0,9914	0,9999

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 28		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,2869	0,7452	0,1542
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,8132	0,9913	0,4278
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,8513	0,9921	0,7022
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,9928	0,9999	0,9903

a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, die Studie und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.

BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MCS: Mental Component Summary; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48

Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

Es wurde kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der Tabelle 4-170 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Subgruppenanalyse: Gesamtrate für UE, die zum Therapieabbruch führen (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-171: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für UE, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 28/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 28		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28/48					
Geschlecht	Männlich, Weiblich		0,8775	0,5315	0,6488
Ethnische Gruppe	Weiß, Andere		0,4526	0,4137	0,6068
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		0,9002	0,9718	0,9745
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90		0,9936	0,4579	0,2901
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	1,000	1,000	0,9574
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		1,000	0,9701	0,3227
Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika		0,2696	0,9167	0,0790
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,9919	0,5368	0,2690
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,9925	0,9919	0,3172
PASI-Wert zu Baseline	<20, ≥20		0,7570	0,1728	0,3312
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,4884	0,9926	0,9739
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,5784	0,9948	0,2121
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,9934	0,9797	0,9927
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,7224	0,3658	0,6783
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,9931	0,6850	0,9948

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 28		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,9869	0,9950	0,5034
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,6532	0,4026	0,8594
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,9952	0,9467	0,9945
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,9998	0,9998	0,9928

a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, die Studie und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.

BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MCS: Mental Component Summary; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48

Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

Es wurde kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der in Tabelle 4-171 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Subgruppenanalyse: Gesamtrate für UE, von besonderem Interesse: Infektion (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-172: Interaktionstests der Subgruppenanalysen für UE, von besonderem Interesse: Infektion zu Woche 28/48 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 28		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
UE von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28/48					
Geschlecht	Männlich, Weiblich		0,9073	0,3240	0,3339
Ethnische Gruppe	Weiß, Andere		0,9475	0,4182	0,4653
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		0,5481	0,3668	0,3596
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90		0,5955	0,6945	0,4036
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	0,8395	0,6709	0,8917
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		0,5772	0,4269	0,7107
Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika		0,3992	0,3438	0,6599
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,4321	0,7408	0,7010
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,1645	0,8852	0,2431
PASI-Wert zu Baseline	<20, ≥20		0,2194	0,8606	0,3540
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,5972	0,8335	0,5906
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,8556	0,8796	0,6836
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,4489	0,0500	0,8638
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,1754	0,9155	0,4698
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,0862	0,4269	0,5680

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 28		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,3036	0,3276	0,8455
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,3586	0,2448	0,9153
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,8176	0,4627	0,7129
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,8894	0,2081	0,5381

a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, die Studie und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.

BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MCS: Mental Component Summary; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48

Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

Es wurde kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. der in in Tabelle 4-172 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Subgruppenanalyse: Gesamtrate für UE, von besonderem Interesse: Reaktion an der Einstichstelle (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

Tabelle 4-173: Interaktionstests der Subgruppenanalysen der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 für UE, von besonderem Interesse: Reaktion an der Einstichstelle zu Woche 28/48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 28		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28/48					
Geschlecht	Männlich, Weiblich		0,3768	0,8079	0,3183
Ethnische Gruppe	Weiß, Andere		0,9905	0,4323	0,9896
Alter (Jahre) zu Baseline	<45, ≥45 bis <65, ≥65		0,3667	0,9753	0,2211
Gewicht (kg) zu Baseline	≤90, >90		0,5584	0,7201	0,6761
	<75, ≥75 bis <86,5, ≥86,5 bis <100, ≥100	<74,1, ≥74,1 bis <86,1, ≥86,1 bis <100, ≥100	0,7638	0,5533	0,9213
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25), Übergewicht (≥25 und <30), Adipös (≥30)		0,9752	0,5883	0,9592
Geographische Lage	Nordamerika, Nicht Nordamerika		0,1356	0,5390	0,0407
Alter (Jahre) bei Diagnose	<25, ≥25		0,2558	0,4942	0,4007
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	<15, ≥15		0,7946	0,1910	0,6657
PASI-Wert zu Baseline	<20, ≥20		0,5464	0,2270	0,2967
IGA-Wert zu Baseline	<4, =4		0,9624	0,8016	0,8821
BSA-Wert zu Baseline	<20%, ≥20%		0,8531	0,9945	0,5901
Psoriasis-Arthritis	Ja, Nein		0,9329	0,0897	0,4399
Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,4886	0,6143	0,8305
Nicht-biologische systemische Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,9998	0,9998	0,9998

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen		Interaktions-p-Wert ^a für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Guselkumab vs. Adalimumab)		
			Woche 28		Woche 48
	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1	VOYAGE 2	VOYAGE 1
Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,7463	0,9134	0,2927
Anti-TNF α Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,4139	0,9909	0,1350
IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,9926	0,9902	0,9921
IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)	Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten		0,9906	0,9998	0,9900

a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlung, die Studie und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet.

BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; MCS: Mental Component Summary; MTX: Methotrexat; NB-UVB: Schmalband UVB; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett B-Licht; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48

Quelle: (Janssen 2017d, 2017e)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-174: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der Gesamtrate für UE, von besonderem Interesse: Reaktion an der Einstichstelle zu Woche 48 stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen	Zeitpunkt	Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab			
			N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit UE von besonderem Interesse: Reaktion an der Einstichstelle zu Woche 48										
Alle	Woche 48	VOYAGE 1	150	6 (4,0)	166	15 (9,0)	0,44 [0,18; 1,11]	0,42 [0,16; 1,11]	-0,0504 [-0,1041; 0,0034]	0,1116
Geographische Lage										
Nordamerika	Woche 48	VOYAGE 1	33	3 (9,1)	47	2 (4,3)	2,14 [0,38; 12,09]	2,25 [0,36; 14,28]	0,0484 [-0,0654; 0,1622]	0,6439
Nicht Nordamerika	Woche 48	VOYAGE 1	117	3 (2,6)	119	13 (10,9)	0,24 [0,07; 0,80]	0,22 [0,06; 0,77]	-0,0836 [-0,1465; -0,0207]	0,0173
a. Der p-Wert bezieht sich auf den Effektschätzer RR und wird anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach den Studienzentren (gepoolt). ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: (Janssen 2017d)										

In der VOYAGE 1 Studie wurde ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „geographische Lage“ festgestellt (Tabelle 4-173). Hinsichtlich des Merkmals ist der Effekt in der VOYAGE 1 Studie zu Woche 48 bei den nordamerikanischen Patienten anders gerichtet als in der Gesamtpopulation, aber statistisch nicht signifikant. Bei den Patienten die nicht aus Nordamerika stammen, ist der Effekt gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-174).

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

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

Mortalität

Bei Psoriasis handelt es sich um eine nicht lebensbedrohliche Erkrankung, daher ist die Betrachtung der Mortalität als prädefinierter Studienendpunkt nicht üblich. Ergebnisse zur Mortalität beruhten auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den UE dokumentiert wurden. In der POLARIS Studie traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

In der POLARIS Studie hatte nach 173 Tagen die Hälfte der Patienten unter Guselkumab eine (nahezu) komplette Abheilung der Symptome erreicht, mit Fumarsäureester waren es zu diesem Zeitpunkt nur 15% der Patienten. Die mediane Zeit bis zur (nahezu) kompletten Abheilung der Psoriasis war unter Guselkumab circa 10-fach kürzer als unter Fumarsäureester (PASI 100: HR=10,50 [2,48; 44,56], p=0,0014; absoluter PASI-Score ≤1: HR=9,36 [4,22; 20,77], p>0,0001). Demzufolge lag ein deutlicher Effekt zugunsten von Guselkumab vor, da der beobachtete Effekt, angezeigt durch den HR, den Wert 10 übersteigt und auf dem Niveau von 1% signifikant ist (IQWiG 2017a). Ein solcher Effekt, dazu zählt auch ein beobachteter Effekt (RR bzw. HR) von 5 bis 10, kann nicht mehr plausibel allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden (IQWiG 2017a) und ist deshalb eindeutig der Intervention zuzuschreiben.

Die Patienten unter Guselkumab sprachen nicht nur statistisch signifikant früher im Vergleich zu den Patienten unter der zVT Fumarsäureester auf die Therapie an, sondern erreichten auch konsistent in allen Responsemaßen (PASI 100, PASI 90, PASI 75) und im PASI-Score ≤1

statistisch signifikant häufiger eine klinisch relevante PASI-Response. Dabei war der Anteil der Patienten, die eine PASI 100-Response und einen absoluten PASI-Score ≤ 1 erreichten, unter Guselkumab statistisch signifikant höher als unter der zVT Fumarsäureester (Imputationsmethode MI: Guselkumab 33,5% und 71,2% vs. Fumarsäureester 4,9% und 15,5%). Bezüglich der PASI 90- und PASI 75-Response zeigte Guselkumab eine konsistente, statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Fumarsäureester (Imputationsmethode MI: Guselkumab 87,6% und 96,6% vs. Fumarsäureester 22,2% und 46,3%), die den Therapieeffekt von Guselkumab hinsichtlich der Time-to-Event- und Responder-Analysen für PASI untermauern.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mit der Imputationsmethode MI und OC ohne Imputation waren konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse und zeigen deren Robustheit. Aufgrund der hohen Unterschiede in den Abbruchraten in den beiden Therapiearmen ist die Imputation mit Non-Respondern nicht geeignet, um einen validen Vergleich zu ermöglichen. Der Zusatznutzen wird deshalb aus den Ergebnissen mit der Imputationsmethode MI und mit OC ohne Imputation abgeleitet.

Zusammenfassend können Patienten unter Guselkumab im Vergleich zur zVT Fumarsäureester nicht nur früher, sondern auch häufiger eine symptomfreie Haut und somit eine komplette Abheilung der Psoriasis erreichen.

Bei den Subgruppenanalysen lagen bezüglich einzelner Endpunkte nur Interaktionen vor, die stets gleichgerichtet waren. Endpunktübergreifend lagen keine Belege für Interaktionen vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Patienten erreichten im Verlauf der POLARIS Studie unter der Therapie mit Guselkumab statistisch signifikant früher einen DLQI-Score von 0 oder 1 im Vergleich zu Fumarsäureester. Unter Guselkumab sprachen die Patienten im Median nach 133 Tagen auf die Therapie und somit 40 Tage früher als unter Fumarsäureester an. Dies belegt eine Überlegenheit von Guselkumab im Hinblick auf die schnelle Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Patienten sprachen unter Guselkumab nicht nur früher als unter Fumarsäureester auf die Therapie an, sondern es erreichten auch statistisch signifikant mehr Patienten unter Guselkumab einen DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24 als unter Fumarsäureester (Guselkumab 61,7 % vs. Fumarsäureester 16,9 %).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mit der Imputationsmethode MI und OC ohne Imputation waren konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse und zeigen deren Robustheit.

Zusammenfassend können Patienten unter Guselkumab im Vergleich zur zVT Fumarsäureester signifikant früher und häufiger eine Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität erreichen.

Bei den Subgruppenanalysen lagen keine Belege für Interaktionen vor.

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

In der POLARIS Studie wies Guselkumab zu Woche 24 im Vergleich zu Fumarsäureester bei der Analyse der mittleren Veränderung zur Baseline eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit im PCS auf (Guselkumab: Verbesserung um 7,98 Punkte vs. Fumarsäureester: Verbesserung um 2,34 Punkte). Im MCS konnte ein numerischer Vorteil von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester beobachtet werden.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mit der Imputationsmethode MI und OC ohne Imputation waren konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse und zeigen deren Robustheit.

Zusammenfassend können Patienten unter Guselkumab im Vergleich zur zVT Fumarsäureester eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität erreichen.

Bei den Subgruppenanalysen lagen keine Belege für Interaktionen vor.

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 163 Tage vs. Fumarsäureester 132 Tage).

Für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester (Guselkumab 28 Tage vs. Fumarsäureester 14 Tage). Für 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 (Guselkumab 73,3% vs. Fumarsäureester 98,3%). Diese statistisch signifikante Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester konnte auch bei Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, beobachtet werden (Guselkumab 0% vs. Fumarsäureester 27,6%). Bezüglich SUE war der Anteil der Patienten im Guselkumab-Arm zwar höher als im Fumarsäureester-Arm, aber der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Hinsichtlich UE von besonderem Interesse nach PT wurden die Ereignisse berichtet, für die der Anteil der Patienten $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe betrug. Dabei zeigte Fumarsäureester bei den PT „Infektionen und Infestation“, „Nasopharyngitis“, „Rhinitis“ und „Harnwegsinfekt“ einen numerischen Nachteil, der jedoch nicht statistisch signifikant war.

Zusammenfassend zeigte Guselkumab ein überlegenes Sicherheitsprofil im Vergleich zu Fumarsäureester.

Bei den Subgruppenanalysen lagen keine Belege für Interaktionen vor.

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.

Mortalität

Bei Psoriasis handelt es sich um keine lebensbedrohliche Erkrankung, daher ist die Betrachtung der Mortalität als prädefinierter Studienendpunkt nicht üblich. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den UE dokumentiert wurden. In der VOYAGE 1 Studie verstarb ein Patient im Adalimumab-Arm zwischen Woche 24 und Woche 48. In der VOYAGE 2 Studie traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Eine PASI 100-Response zu Woche 24, welche gemäß den Leitlinien einer kompletten Abheilung der Psoriasis entspricht, wurde statistisch signifikant häufiger unter Guselkumab als unter Adalimumab sowohl in der VOYAGE 1 Studie (Guselkumab 40,0% vs. Adalimumab 26,9%) als auch in der VOYAGE 2 Studie (Guselkumab 43,9% vs. Adalimumab 24,1%) erreicht. Zu Woche 48 lag der Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response unter Guselkumab weiterhin um circa 23%-Punkte höher als unter Adalimumab. Hinsichtlich der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 , welcher als absolutes Maß ebenfalls auf eine komplette oder nahezu komplette Abheilung der Psoriasis hinweist, konnte unter Guselkumab zu Woche 24 (Guselkumab 63,3% vs. Adalimumab 38,3%) und 48 (Guselkumab 66,0% vs. Adalimumab 33,5%) in der VOYAGE 1 Studie und zu Woche 24 (Guselkumab 63,6% vs. Adalimumab 38,6%) in der VOYAGE 2 Studie ein statistisch signifikant höherer Anteil beobachtet werden.

Hinsichtlich der PASI 90-Response, welche als Behandlungserfolg definiert wurde, lag der Anteil der Responder bei annähernd 80% unter Guselkumab, welcher statistisch signifikant höher war im Vergleich zum Anteil der PASI 90-Responder unter Adalimumab zu Woche 24 und 48.

Hinsichtlich der PASI 75-Response lag der Anteil der Responder unter Guselkumab bei 90%. Auch dieser Anteil war im Vergleich zum Anteil der PASI 75-Responder unter Adalimumab statistisch signifikant höher zu Woche 24 und 48 in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien.

Die Überlegenheit von Guselkumab konnte ebenfalls beim Ansprechen mit der Time-to-Event-Analyse beobachtet werden. Dabei erreichte die Hälfte der Patienten unter Guselkumab bereits nach 5,6 Monaten eine PASI 100-Response, während die mediane Zeit bei den Patienten unter Adalimumab zu Woche 48 noch nicht erreicht wurde. Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 war im Guselkumab-Arm um 50% kürzer als im Adalimumab-Arm.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse und Sensitivitätsanalyse mit der Imputationsmethode LOCF waren konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse und zeigen deren Robustheit.

Zusammenfassend können Patienten unter Guselkumab im Vergleich zur zVT Adalimumab nicht nur häufiger, sondern auch schneller eine symptomfreie Haut und somit eine komplette Abheilung der Psoriasis erreichen.

Bei den Subgruppenanalysen lagen bezüglich einzelner Endpunkte nur Interaktionen vor, die stets gleichgerichtet waren. Endpunktübergreifend lagen keine Belege für Interaktionen vor.

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 bzw. 48, was einer Befreiung von den Symptomen der Nagel-Psoriasis entspricht, wies Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Es konnte ein numerischer Vorteil unter Guselkumab gegenüber Adalimumab in der VOYAGE 2 Studie zu Woche 24 beobachtet werden.

Für die Time-to-Event-Analyse und Analyse der prozentualen Verbesserung des NAPSI-Scores zur Baseline zu Woche 24 bzw. 48 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Guselkumab und Adalimumab in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse und Sensitivitätsanalyse mit der Imputationsmethode LOCF waren konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse und zeigen deren Robustheit.

Zusammenfassend ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab hinsichtlich des NAPSI.

Bei den Subgruppenanalysen lagen bezüglich einzelner Endpunkte nur Interaktionen vor, die stets gleichgerichtet waren. Endpunktübergreifend lagen keine Belege für Interaktionen vor.

Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD)

In den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien erreichten zu Woche 24 statistisch signifikant mehr Patienten einen PSSD-Symptom/Sign-Score von 0 unter Guselkumab als unter Adalimumab. Auch zu Woche 48 konnte diese statistisch signifikante Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Adalimumab in der VOYAGE 1 Studie beobachtet werden.

Bei Betrachtung der einzelnen Komponenten zeigte sich ebenfalls in beiden Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten zu Woche 24 mit einem PSSD-Symptom-Score von 0 in den Symptom-Komponenten „Itch“ (Juckreiz) (VOYAGE 1: Guselkumab 33,3% vs. Adalimumab 18,6%; VOYAGE 2: Guselkumab 32,3% vs. Adalimumab 15,9%) und „Pain“ (Schmerz) (VOYAGE 1: Guselkumab 45,3% vs. Adalimumab 31,1%; VOYAGE 2: Guselkumab 49,4% vs. Adalimumab 29,5%) sowie in der Sign-Komponente „Scaling“ (Schuppenbildung) (VOYAGE 1: Guselkumab 36,7% vs. Adalimumab 21,6%; VOYAGE 2: Guselkumab 39,0% vs. Adalimumab 16,7%) für die Guselkumab Behandlung im Vergleich zu Adalimumab. Auch zu Woche 48 konnte dieser Vorteil von Guselkumab gegenüber Adalimumab bezüglich der Komponenten „Itch“ (Guselkumab 34,0% vs. Adalimumab 21,6%) und „Pain“ (Guselkumab 46,7% vs. Adalimumab

29,9%) sowie „Scaling“ (Guselkumab 40,0% vs. Adalimumab 22,2%) in der VOYAGE 1 Studie 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 zu Woche 24 in den Studien VOYAGE 1 („Itch“: Guselkumab -5,5 Punkte vs. Adalimumab -4,5 Punkte; „Pain“: Guselkumab -5,3 Punkte vs. Adalimumab -4,3 Punkte; „Scaling“: Guselkumab -5,6 Punkte vs. Adalimumab -4,7 Punkte) und VOYAGE 2 („Itch“: Guselkumab -5,3 Punkte vs. Adalimumab -4,0 Punkte; „Pain“: Guselkumab -4,8 Punkte vs. Adalimumab -3,8 Punkte; „Scaling“: Guselkumab -5,4 Punkte vs. Adalimumab -4,0 Punkte) als auch langfristig zu Woche 48 in der VOYAGE 1 Studie („Itch“: Guselkumab -5,7 Punkte vs. Adalimumab -4,4 Punkte; „Pain“: Guselkumab -5,5 Punkte vs. Adalimumab -4,2 Punkte; „Scaling“: Guselkumab -5,8 Punkte vs. Adalimumab -4,7 Punkte) konsistent zu den Ergebnissen der Responder-Analysen. Dabei ergibt sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Adalimumab.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse und Sensitivitätsanalyse mit der Imputationsmethode LOCF waren konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse und zeigen deren Robustheit.

Zusammenfassend können Patienten unter Guselkumab im Vergleich zur zVT Adalimumab eine signifikant spürbare kurz- und insbesondere langfristige Freiheit von Symptomen und Anzeichen der mittelschweren bis schweren Psoriasis erreichen.

Bei den Subgruppenanalysen lagen bezüglich einzelner Endpunkte nur Interaktionen vor, die stets gleichgerichtet waren. Endpunktübergreifend lagen keine Belege für Interaktionen vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

In den VOYAGE 1 (Guselkumab 54,7% vs. Adalimumab 34,7%) und VOYAGE 2 (Guselkumab 51,7% vs. Adalimumab 32,6%) Studien 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 langfristig zu Woche 48 in der VOYAGE 1 Studie (Guselkumab 55,3% vs. Adalimumab 36,5%) beobachtet werden. Bei der Analyse der mittleren Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline wies Guselkumab eine konsistente, statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit zu Woche 24 in den herangezogenen Studien VOYAGE 1 (Guselkumab -15,7 Punkte vs. Adalimumab -12,7 Punkte) und VOYAGE 2 (Guselkumab -15,1 Punkte vs. Adalimumab -12,1 Punkte) und zu Woche 48 in der VOYAGE 1 Studie (Guselkumab -16,3 Punkte vs. Adalimumab -13,1 Punkte) auf.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse und Sensitivitätsanalyse mit der Imputationsmethode LOCF waren konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse und zeigen deren Robustheit.

Zusammenfassend können Patienten unter Guselkumab im Vergleich zur zVT Adalimumab eine signifikant spürbare kurz- und insbesondere langfristige Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität erreichen.

Bei den Subgruppenanalysen lagen bezüglich einzelner Endpunkte nur Interaktionen vor, die stets gleichgerichtet waren. Endpunktübergreifend lagen keine Belege für Interaktionen vor.

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

Bei der Analyse der mittleren Veränderung im SF-36 PCS (Guselkumab Verbesserung um 7,2 Punkte vs. Adalimumab 4,9 Punkte) und MCS (Guselkumab 8,1 Punkte vs. Adalimumab 5,5 Punkte) ergab sich zu Woche 24 in der VOYAGE 2 Studie eine statistisch signifikante Überlegenheit für Guselkumab.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mit der Imputationsmethode LOCF waren konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse und zeigen deren Robustheit.

Zusammenfassend können Patienten unter Guselkumab im Vergleich zur zVT Adalimumab eine signifikante Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität erreichen.

Bei den Subgruppenanalysen lagen bezüglich einzelner Endpunkte nur Interaktionen vor, die stets gleichgerichtet waren. Endpunktübergreifend lagen keine Belege für Interaktionen vor.

Nebenwirkungen

Sicherheit und Verträglichkeit

Die durchschnittliche Exposition gegenüber Guselkumab und Adalimumab in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien, gemessen anhand der Dosierung beider Behandlungen, entsprach den jeweiligen Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen in dem Anwendungsgebiet (Abbvie 2017; Janssen 2017b).

Für die Time-to-Event-Analysen der Sicherheit und Verträglichkeit waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Guselkumab und Adalimumab zu beobachten.

Zu Woche 28 waren die Anteile der Patienten mit UE in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien unter Guselkumab geringer als unter Adalimumab. In der VOYAGE 1 Studie ergab sich zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Bei der Vermeidung der SUE konnten numerische Vorteile zugunsten von Guselkumab zu Woche 28 (Meta-Analyse) und 48 (VOYAGE 1) beobachtet werden.

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

Die Ergebnisse der Meta-Analyse untermauern den Therapieeffekt von Guselkumab hinsichtlich Vermeidung der Nebenwirkungen.

Zusammenfassend zeigte Guselkumab ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie die zVT Adalimumab.

Bei den Subgruppenanalysen lagen bezüglich einzelner Endpunkte nur Interaktionen vor, die stets gleichgerichtet waren. Endpunktübergreifend lagen keine Belege für Interaktionen vor.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-175: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-176: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-177: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-178: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-179: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-180: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-181: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-182: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-183: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 0 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Guselkumab ist laut Fachinformation zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, zugelassen (Janssen 2017b). Wie im Abschnitt 4.2.1 beschrieben, wurden zwei Teilpopulationen mit den dazugehörigen zVT vom G-BA festgelegt. Die Aussagekraft der Nachweise für den medizinischen Zusatznutzen von Guselkumab für die Zielpopulation gemäß Zulassung wird im Folgenden getrennt für die Teilpopulationen A und B bewertet.

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

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind, wurde eine direkt vergleichende, in Deutschland durchgeführte, multizentrische, randomisierte, Open-Label, aktiv-kontrollierte Phase IIIb-Studie (Evidenzstufe Ib) herangezogen (POLARIS). Diese erlaubt aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Studiendauer und der erhobenen und im Anwendungsgebiet relevanten Endpunkte eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zVT Fumarsäureester (Fumaderm®).

Als Patientenpopulation wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die keine konventionelle systemische Therapie erhalten haben, eingeschlossen. Guselkumab und Fumarsäureester wurden gemäß der jeweiligen Fachinformation verabreicht. Die Studiendauer betrug insgesamt 64 Wochen, davon wurden 32 Wochen für den aktiven Vergleich verwendet. Diese Dauer wird gemäß der EMA Leitlinie zur Therapie der Psoriasis als ausreichend erachtet (EMA 2004) und somit ist die POLARIS Studie geeignet, um einen Zusatznutzen in der Teilpopulation A abzubilden (G-BA 2016a). In der Studie wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Das auf Studien- und Endpunktebene als niedrig bewertete Verzerrungspotenzial belegt die hohe Studienqualität und Validität der Studie und der erhobenen Endpunkte. Die Ergebnissicherheit und Aussagekraft der POLARIS Studie ist somit hoch und für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab geeignet.

Die Effekte in der POLARIS Studie sind zugunsten von Guselkumab sowohl im PASI 100, PASI 90, PASI 75, im absoluten PASI-Score ≤ 1 und im DLQI deutlich, da der beobachtete Effekt, angezeigt durch den HR, den Wert 10 übersteigt und auf dem Niveau von 1% signifikant ist (IQWiG 2017a). Ein solcher Effekt, dazu zählt auch ein beobachteter Effekt (RR bzw. HR) von 5 bis 10, kann nicht mehr plausibel allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden (IQWiG 2017a) und ist deshalb eindeutig der Intervention zuzuschreiben. Die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen von Guselkumab in der Teilpopulation A wird daher als Beleg bewertet.

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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab für 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, wurden zwei direkt vergleichende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktiv-kontrollierte Phase III-Studien (Evidenzstufe Ib) herangezogen (VOYAGE 1 und VOYAGE 2). Diese erlauben aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Studiendauer und der erhobenen und im Anwendungsgebiet relevanten Endpunkte eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zVT Adalimumab.

Hinsichtlich der Patientenpopulation wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis eingeschlossen. Der Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Zulassungskriterien und der Definition der Teilpopulation B (G-BA 2016a) wurden analysiert und dargestellt. Die Charakteristika der analysierten Patienten in den Behandlungsrmen zeigten, dass die Analysen von Guselkumab und Adalimumab vergleichbar waren.

Guselkumab und Adalimumab wurden gemäß der jeweiligen Fachinformation verabreicht. Die Studiendauer betrug in beiden Studien 160 Wochen, davon wurden jeweils mindestens 24 Wochen für den aktiven Vergleich herangezogen, die gemäß der EMA Leitlinie zur Therapie der Psoriasis als ausreichend erachtet wird (EMA 2004) und somit geeignet ist, um einen Zusatznutzen in der Teilpopulation B abzubilden (G-BA 2016a). In beiden Studien (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Die auf Studien- und Endpunktebene als niedrig bewerteten Verzerrungspotenziale belegen die hohe Studienqualität und Validität der Studien und der erhobenen Endpunkte. Die Ergebnissicherheit und Aussagekraft der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien ist somit hoch und für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens geeignet.

Da die VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien qualitativ ausreichend homogen sind, wurde eine Meta-Analyse durchgeführt. Dabei konnte auch die quantitative Homogenität der patientenrelevanten Endpunkte anhand von Modellen mit festen und zufälligen Effekten nachgewiesen werden. Aufgrund der hohen qualitativen Ergebnissicherheit der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien und der konsistenten Behandlungseffekte von Guselkumab in der Meta-Analyse wird zusammenfassend die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab in der Teilpopulation B als Beleg bewertet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 0 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Der medizinische Zusatznutzen von Guselkumab, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, wird getrennt für die Teilpopulationen A und B bewertet. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf den gemäß der AM-NutzenV festgelegten Kategorien (BMG 2014). Dabei wird zunächst für jeden Endpunkt das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden

Ereignisses gemäß AM-NutzenV hergeleitet. Zusätzlich wird die Ableitung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der Schwellenwerte im IQWiG-Methodenpapier gezeigt. Abschließend erfolgt die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester bzw. Adalimumab bei der Betrachtung der Zusammenschau.

Teilpopulation A: 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, in Deutschland durchgeführten, multizentrischen, randomisierten, Open-Label, aktivkontrollierten Phase IIIb-Studie POLARIS (Evidenzstufe Ib) 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 Behandlungsarmen aufgrund des unterschiedlich hohen Anteils an Therapie- bzw. Studienabbruchern, insbesondere im Fumarsäureester-Arm (27,6% Therapieabbruch, Abbildung 4-48), dar. Sie erlaubt eine Aussage darüber, wie schnell die Wirkstoffe eine Wirkung zeigen (IQWiG 2017b). Darüber hinaus werden die Responder-Analysen mittels der Imputationsmethode MI und OC ohne Imputation dargestellt, um die Ansprechraten zu Woche 24 zu zeigen.

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

Mortalität

In der POLARIS Studie traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Guselkumab war der zVT Fumarsäureester hinsichtlich der PASI-Response (PASI 100, PASI 90 und PASI 75) und des absoluten PASI-Scores ≤ 1 in der POLARIS Studie signifikant überlegen. Insbesondere sprachen die Patienten im Verlauf der POLARIS Studie nicht nur signifikant früher auf die Therapie mit Guselkumab an, sondern erreichten die PASI-Response (PASI 100, PASI 90 und PASI 75) sowie den absoluten PASI-Score ≤ 1 auch signifikant häufiger (absoluter PASI-Score ≤ 1 mit OC: Guselkumab 72% vs. Fumarsäureester 17%). Das signifikant häufigere 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 auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester im Hinblick auf die Morbidität.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auch hinsichtlich des DLQI zeigte Guselkumab eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Fumarsäureester. Die Patienten sprachen im Verlauf der POLARIS Studie 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% vs. 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 auf 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 diese Abbruchrate mit Fumarsäureester bei 27,6% lag, was eine statistisch signifikante Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester bezüglich des Therapieabbruchs aufgrund von UE 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 PT nicht signifikant in ihrer Häufigkeit und in der Zeit bis zum Auftreten eines solchen Ereignisses.

Insgesamt zeigt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester im Hinblick auf die Vermeidung von Nebenwirkungen.

Subgruppenanalyse

Eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch demographische und krankheitsspezifische Charakteristika sowie durch die medizinische Vorgeschichte und aktuelle Diagnose der Patienten kann ausgeschlossen werden, da nur Interaktionen bezüglich einzelner Endpunkte vorlagen, die stets gleichgerichtet waren. Somit besteht der Zusatznutzen von Guselkumab ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren.

Zusammenfassung

In der Gesamtschau zeigt Guselkumab verglichen mit Fumarsäureester eine Überlegenheit bezüglich der Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patientinnen und Patienten spürbare 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.

Die nachfolgende Tabelle zeigt zusätzlich die Ableitung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der Schwellenwerte im IQWiG-Methodenpapier.

Tabelle 4-184: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen für die POLARIS Studie

Kategorie Endpunkte Zeitpunkt	Studie	Effektschätzer (Guselkumab vs. Fumarsäureester) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität			
Psoriasis Area and Severity Index (PASI)			
Zeit bis zum Erreichen der PASI 100-Response			
Woche 24	POLARIS	HR: 10,50 [2,48; 44,56]; p=0,0014	Hinweis / erheblich ^a
Zeit bis zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤1 zu Woche 24			
Woche 24	POLARIS	HR: 9,36 [4,22; 20,77]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^a
Zeit bis zum Erreichen der PASI 90-Response			
Woche 24	POLARIS	HR: 7,47 [3,87; 14,41]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^a
Zeit bis zum Erreichen der PASI 75-Response			
Woche 24	POLARIS	HR: 4,51 [2,80; 7,25]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^a
Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response zu Woche 24			
Woche 24	POLARIS	<u>Analyse mit MI:</u> RR: 7,12 [1,81; 28,01]; p=0,0002 <u>Analyse mit OC:</u> RR: 6,11 [1,51; 24,66]; p=0,0018	Hinweis / erheblich ^a
Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤1 zu Woche 24			
Woche 24	POLARIS	<u>Analyse mit MI:</u> RR: 4,66 [2,27; 9,56]; p<0,0001 <u>Analyse mit OC:</u> RR: 4,29 [2,03; 9,06]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^a
Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 24			

Kategorie Endpunkte Zeitpunkt	Studie	Effektschätzer (Guselkumab vs. Fumarsäureester) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Woche 24	POLARIS	<u>Analyse mit MI:</u> RR: 4,00 [2,25; 7,10] p<0,0001 <u>Analyse mit OC:</u> RR: 3,94 [2,12; 7,31]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^a
Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 24			
Woche 24	POLARIS	<u>Analyse mit MI:</u> RR: 2,09 [1,52; 2,88] p<0,0001 <u>Analyse mit OC:</u> RR: 2,17 [1,50; 3,14]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Dermatology Life Quality Index (DLQI)			
Zeit bis zum Erreichen eines DLQI-Scores von 0 oder 1 zu Woche 24			
Woche 24	POLARIS	HR: 3,29 [1,75; 6,16]; p=0,0002	Hinweis / erheblich ^a
Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24			
Woche 24	POLARIS	<u>Analyse mit MI:</u> RR: 2,39 [1,42; 4,03]; p=0,0001 <u>Analyse mit OC:</u> RR: 2,36 [1,35; 4,10]; p<0,0005	Hinweis / erheblich ^a
Sicherheit			
Sicherheit und Verträglichkeit			
Zeit bis zum Erreichen von UE zu Woche 24			
Woche 24	POLARIS	HR: 0,39 [0,25; 0,59]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^b
Zeit bis zum Erreichen von SUE zu Woche 24			
Woche 24	POLARIS	HR: 1,23 [0,21; 7,35]; p=0,8229	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
Zeit bis zum Erreichen von UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 24			
Woche 24	POLARIS	HR: <0,001 [<0,001;]; p=0,9899	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
Anteil der Patienten mit UE zu Woche 24			

Kategorie Endpunkte Zeitpunkt	Studie	Effektschätzer (Guselkumab vs. Fumarsäureester) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Woche 24	POLARIS	RR: 0,75 [0,64; 0,87]; p=0,0001	Hinweis / gering ^b
Anteil der Patienten mit SUE zu Woche 24			
Woche 24	POLARIS	RR: 1,45 [0,25; 8,36]; p=1,0000	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
Anteil der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 24			
Woche 24	POLARIS	RR*: 0,00 [0,00; 0,00]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^b
<p>a: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den transformierten Schwellenwerten (Kehrwert) in der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“:</p> <p>erheblich: $1,33 \leq$untere Grenze des 95%-KIs beträchtlich: $1,11 \leq$untere Grenze des 95%-KIs $<1,33$ gering: untere Grenze des 95%-KIs $<1,11$</p> <p>b: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den Schwellenwerten in der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“:</p> <p>gering: $0,9 \leq$obere Grenze des 95%-KIs beträchtlich: $0,75 \leq$obere Grenze des 95%-KIs $<0,9$ erheblich: obere Grenze des 95%-KIs $<0,75$</p> <p>*Bei Verwendung einer 0,5-Korrektur beträgt das RR=0,03 [0,00; 0,48]</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; OC: Observed Cases; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48</p>			

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

Der Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zur zVT Adalimumab wird auf Basis der direkt vergleichenden, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo- und aktiv-kontrollierten Phase III-Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien bewertet. Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien zu Woche 24 und langfristige Ergebnisse aus der VOYAGE 1 Studie 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 VOYAGE 1 Studie verstarb ein Patient im Adalimumab-Arm zwischen Woche 24 und Woche 48. In der VOYAGE 2 Studie 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 in den VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien zu allen analysierten Zeitpunkten signifikant überlegen. Insbesondere die Responder-Analysen zu Woche 48 in der VOYAGE 1 Studie anhand des Schwellenwerts PASI 100, der einer kompletten Abheilung der Psoriasis entspricht, konnte die Überlegenheit von Guselkumab in der langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen aufzeigen (PASI 100 zu Woche 48: Guselkumab 45% vs. Adalimumab 23%). Die langfristige Wirksamkeit von Guselkumab wird auch durch die signifikant höheren Ansprechraten in der anhaltenden PASI 90-Response, das heißt im Anteil der Patienten, die sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 48 angesprochen haben, deutlich (Guselkumab 70% vs. Adalimumab 45%). 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. Des Weiteren erreichten die Patienten die PASI 100-Response sowie einen absoluten PASI-Score ≤ 1 im Verlauf der VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Studien nicht nur signifikant häufiger, sondern sprachen auch signifikant früher auf die Therapie an.

Auch hinsichtlich des PSSD war Guselkumab der zVT Adalimumab signifikant überlegen. Insbesondere die Ergebnisse der Meta-Analyse ließen im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom- und PSSD-Sign-Score sowie im Hinblick auf deren wichtigsten einzelnen Komponenten „Itch“, „Pain“ und „Scaling“ von 0 auf die Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Adalimumab schließen. 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% vs. 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-Scores von 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 VOYAGE 1 Studie zu Woche 48.

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

Subgruppenanalyse

Eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch demographische und krankheits-spezifische Charakteristika sowie durch die medizinische Vorgeschichte und aktuelle Diagnose der Patienten kann ausgeschlossen werden, da nur Interaktionen bezüglich einzelner Endpunkte vorlagen, die jedoch stets gleichgerichtet waren. Somit besteht der Zusatznutzen von Guselkumab ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren.

Zusammenfassung

In der Gesamtschau zeigt Guselkumab verglichen mit Adalimumab eine Überlegenheit bezüglich der kompletten Abheilung der Psoriasis und der langfristigen Freiheit von schwerwiegenden krankheitsspezifischen Symptomen.

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.

Die nachfolgende Tabelle zeigt zusätzlich die Ableitung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der Schwellenwerte im IQWiG-Methodenpapier.

Tabelle 4-185: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen für die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2

Kategorie Endpunkte Zeitpunkt	Studie	Effektschätzer (Guselkumab vs. Adalimumab) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität			
Psoriasis Area and Severity Index (PASI)			
Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response zu Woche 24/48			
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 1,60 [1,27; 2,02]; p<0,01	Beleg / beträchtlich ^a
Woche 48	VOYAGE 1	RR: 2,08 [1,49; 2,89]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^a
Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤1 zu Woche 24/48			
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 1,64 [1,39; 1,92]; p<0,01	Beleg / erheblich ^a
Woche 48	VOYAGE 1	RR: 1,98 [1,56; 2,53]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^a
Zeit bis zum Erreichen der PASI 100-Response			
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	HR: 1,75 [1,35; 2,27]; p<0,01	Beleg / erheblich ^a
Woche 48	VOYAGE 1	HR: 2,00 [1,46; 2,75]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^a
Zeit bis zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤1 zu Woche 24/48			
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	HR: 1,78 [1,43; 2,22]; p<0,01	Beleg / erheblich ^a
Woche 48	VOYAGE 1	HR: 1,73 [1,31; 2,29]; p<0,0001	Hinweis / erheblich ^a
Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD)			
PSSD-Symptom-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 24/48			
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 1,92 [1,40; 2,64]; p<0,01	Beleg / erheblich ^a
PSSD Itch Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Itch Component von 0 zu Woche 24/48			
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 1,84 [1,38; 2,46]; p<0,01	Beleg / erheblich ^a
PSSD Pain Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Symptom-Score im Pain Component von 0 zu Woche 24/48			
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 1,53 [1,25; 1,87]; p<0,01	Beleg / beträchtlich ^a

Kategorie Endpunkte Zeitpunkt	Studie	Effektschätzer (Guselkumab vs. Adalimumab) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
PSSD-Sign-Score – Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von 0 zu Woche 24/48			
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 2,23 [1,53; 3,25]; p<0,01	Beleg / erheblich ^a
PSSD Scaling Component – Anteil der Patienten mit einem PSSD-Sign-Score im Scaling Component 0 zu Woche 24/48			
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 1,97 [1,50; 2,58]; p<0,01	Beleg / erheblich ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Dermatology Life Quality Index (DLQI)			
Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24/48			
Woche 24	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 1,60 [1,33; 1,92]; p<0,01	Beleg / erheblich ^a
Sicherheit			
Sicherheit und Verträglichkeit			
UE zu Woche 28/48			
Woche 28	VOYAGE 1	RR: 0,98 [0,83; 1,15]; p=0,8130	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
	VOYAGE 2	RR: 0,95 [0,80; 1,13]; p=0,5910	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 0,96 [0,86; 1,08]; p=0,54	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
Woche 48	VOYAGE 1	RR: 1,03 [0,91; 1,18]; p=0,6977	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
Schwere UE zu Woche 28/48			
Woche 28	VOYAGE 1	RR: 0,55 [0,17; 1,80]; p=0,3860	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
	VOYAGE 2	RR: 0,29 [0,07; 1,21]; p=0,1212	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 0,43 [0,17; 1,06]; p=0,07	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
Woche 48	VOYAGE 1	RR: 0,65 [0,26; 1,60]; p=0,3567	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
SUE zu Woche 28/48			
Woche 28	VOYAGE 1	RR: 0,47 [0,13; 1,80]; p=0,3423	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
	VOYAGE 2	RR: 0,74 [0,27; 2,03]; p=0,5809	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b

Kategorie Endpunkte Zeitpunkt	Studie	Effektschätzer (Guselkumab vs. Adalimumab) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 0,63 [0,28; 1,40]; p=0,26	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
Woche 48	VOYAGE 1	RR: 0,60 [0,23; 1,59]; p=0,3299	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
UE, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28/48			
Woche 28	VOYAGE 1	RR: 0,37 [0,08; 1,80]; p=0,2879	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
	VOYAGE 2	RR: 0,49 [0,13; 1,93]; p=0,4476	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 0,43 [0,15; 1,22]; p=0,11	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
Woche 48	VOYAGE 1	RR: 0,47 [0,13; 1,80]; p=0,3423	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
UE von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28/48			
Woche 28	VOYAGE 1	RR: 0,93 [0,69; 1,25]; p=0,6388	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
	VOYAGE 2	RR: 1,06 [0,79; 1,44]; p=0,7355	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 0,99 [0,80; 1,23]; p=0,94	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
Woche 48	VOYAGE 1	RR: 1,09 [0,88; 1,36]; p=0,4992	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28/48			
Woche 28	VOYAGE 1	RR: 0,40 [0,15; 1,07]; p=0,0620	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
	VOYAGE 2	RR: 0,58 [0,27; 1,26]; p=0,1820	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
	VOYAGE 1 und 2 (Meta-Analyse ^c)	RR: 0,50 [0,27; 0,93]; p=0,03	Beleg / gering ^b
Woche 48	VOYAGE 1	RR: 0,44 [0,18; 1,11]; p=0,1116	Kein Beleg für einen Zusatznutzen ^b
a: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den transformierten Schwellenwerten (Kehrwert) in der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“: erheblich: $1,33 \leq$ untere Grenze des 95%-KIs beträchtlich: $1,11 \leq$ untere Grenze des 95%-KIs $<1,33$ gering: untere Grenze des 95%-KIs $<1,11$			

Kategorie Endpunkte Zeitpunkt	Studie	Effektschätzer (Guselkumab vs. Adalimumab) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
<p>b: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den Schwellenwerten in der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“:</p> <p>gering: $0,9 \leq$ obere Grenze des 95%-KIs beträchtlich: $0,75 \leq$ obere Grenze des 95%-KIs $< 0,9$ erheblich: obere Grenze des 95%-KIs $< 0,75$</p> <p>c: Meta-Analyse mit festem Effekt DLQI: Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: relatives Risiko; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; Woche 24/48: Woche 24 und / oder 48; Woche 28/48: Woche 28 und / oder 48</p>			

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-186: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind	Hinweis / beträchtlich
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	Beleg / erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁵, Molenberghs 2010¹⁶). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein,

¹⁵ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁶ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁷) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁸) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁷ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁸ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-187: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	verfügbare Quellen ^a		
	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<i>Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind</i>			
CNTO1959PSO3008 (POLARIS)	nein	ja clinicaltrials.gov NCT02951533 (ClinicalTrials.gov 2016) WHO ICTRP EUCTR2016-002135-15-DE (WHO ICTRP 2016) PharmNet.Bund 2016-002135-15 (PharmNet.Bund 2016) EU CTR 2016-002135-15 (EU-CTR 2016)	nein
<i>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</i>			
CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1)	ja (Janssen Research & Development, LLC 2016a)	ja clinicaltrials.gov NCT02207231 (ClinicalTrials.gov 2014a) WHO ICTRP NCT02207231 (WHO ICTRP 2014a) PharmNet.Bund 2014-000719-15 (PharmNet.Bund 2014a) EU CTR 2014-000719-15 (EU-CTR 2014a)	ja (Blauvelt et al. 2017)

Studie	verfügbare Quellen ^a		
	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
CNTO1959PSO3002 (VOYAGE 2)	ja (Janssen Research & Development, LLC 2016b)	ja clinicaltrials.gov NCT02207244 (ClinicalTrials.gov 2014b) WHO ICTRP NCT02207244 (WHO ICTRP 2014b) PharmNet.Bund 2014-000720-18 (PharmNet.Bund 2014b) EU CTR 2014-000720-18 (EU-CTR 2014b)	ja (Reich et al. 2017)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Abbvie 2017. *Fachinformation Humira[®] (Adalimumab) 80 mg/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand September 2017*. Data on file. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.10.2017.
2. Augustin M. et al. 1999. *Lebensqualität bei Hauterkrankungen: Vergleich verschiedener Lebensqualitäts-Fragebögen bei Psoriasis und atopischer Dermatitis*. *Der Hautarzt* 50 (10), S. 715.
3. Augustin M. et al. 2010. *Nail psoriasis in Germany: Epidemiology and burden of disease*. *British Journal of Dermatology* 163 (3), S. 580–585.
4. Bhosle M. J. et al. 2006. *Quality of life in patients with psoriasis*. *Health and quality of life outcomes* 4, S. 35.
5. Biogen 2016. *Fachinformation Fumaderm[®] initial - Fumaderm[®]: Stand Januar 2016*. Data on file. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.10.2017.
6. Blauvelt A. et al. 2017. *Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparatorecontrolled VOYAGE 1 trial*. *J Am Acad Dermatol* 76 (3), S. 405–417.

7. Boehncke W. H. und Schön M. P. 2015. *Psoriasis*. Lancet 386 (9997), S. 983–994.
8. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2014. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - Am-NutzenV)*,
9. Claes C. et al. 2006. *Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis*. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta129_bericht_de.pdf, abgerufen am: 07.02.2017.
10. ClinicalTrials.gov 2014a. *A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis (VOYAGE 1): NCT02207231*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207231>, abgerufen am: 04.11.2017.
11. ClinicalTrials.gov 2014b. *A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis With Randomized Withdrawal and Retreatment (VOYAGE 2): NCT02207244*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207244>, abgerufen am: 04.10.2017.
12. ClinicalTrials.gov 2016. *A Study to Compare the Efficacy of Guselkumab to Fumaric Acid Esters for the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis (POLARIS): NCT02951533*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02951533>, abgerufen am: 04.10.2017.
13. ClinicalTrials.gov 2017. *A Study to Evaluate the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis (ECLIPSE): NCT03090100*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03090100?term=NCT03090100&rank=1>, abgerufen am: 05.11.2017.
14. Darjani A. et al. 2014. *Quality of Life in Psoriatic Patients: A Study Using the Short Form-36*. International journal of preventive medicine 5 (9), S. 1146–1152.
15. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 2014a. *A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants with Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis: 2014-000719-15*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000719-15/DE>, abgerufen am: 04.10.2017.
16. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 2014b. *A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants with Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis with Randomized Withdrawal and Retreatment: 2014-000720-18*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000720-18/CZ>, abgerufen am: 04.10.2017.
17. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 2016. *A study of guselkumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: 2016-002135-15*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002135-15/DE>, abgerufen am: 04.10.2017.
18. European Medicines Agency (EMA) 2004. *Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis*. Verfügbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf, abgerufen am: 05.05.2017.

19. Feldman S. R. et al. 2016. *Development of a patient-reported outcome questionnaire for use in adults with moderate-to-severe plaque psoriasis: The Psoriasis Symptoms and Signs Diary*. Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery 20 (1), S. 19–26.
20. Feuerhahn J. et al. 2012. *Validation of the patient benefit index for the assessment of patient-relevant benefit in the treatment of psoriasis*. Archives of dermatological research 6 (304), S. 433–441.
21. Finlay A. Y. und Khan G. K. 1994. *Dermatology Life Quality Index (DLQI) — a simple practical measure for routine clinical use*. Clinical and Experimental Dermatology 19 (3), S. 210–216.
22. Food and Drug Administration (FDA) 2009. *Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims*. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM193282.pdf>, abgerufen am: 07.02.2017.
23. Fredriksson T. und Pettersson U. 1978. *Severe psoriasis - Oral Therapy with a New Retinoid*. Dermatologica 157 (4), S. 238–244.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf, abgerufen am: 07.02.2017.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2016-B-015*. Berlin, der 19. Mai 2016. Data on file.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. Oktober 2016, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 22.08.2016 B3, in Kraft getreten am 23.08.2016: VerfahrO*.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ixekizumab*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf, abgerufen am: 18.08.2017.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab: (Neubewertung aufgrund neuer*

- wissenschaftlicher Erkenntnisse*). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_TrG.pdf, abgerufen am: 18.08.2017.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017c. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2017-B-032*. 08. Mai 2017. Data on file.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017d. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2017-B-032*. 19.09.2017. Data on file.
31. Higgins J. P. und Green S. 2011. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]: Kap. 9.5.1 What is heterogeneity?* Verfügbar unter: <http://handbook.cochrane.org/>, abgerufen am: 08.02.2017.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017a. *Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf, abgerufen am: 19.07.2017.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017b. *Secukinumab (Plaque-Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse): IQWiG-Berichte - Nr. 515*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1811/2017-03-01Nutzenbewertung-IQWiG_Secukinumab-D-276.pdf, abgerufen am: 25.10.2017.
34. Janssen 2017a. *Analysen für die Nutzenbewertung von Guselkumab in der Studie CNTO1959PSO3008 (POLARIS)*. Data on file.
35. Janssen 2017b. *Fachinformation Tremfya® (Guselkumab)* Stand November 2017. Data on file.
36. Janssen 2017c. *Meta-Analyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 für die Nutzenbewertung von Guselkumab*. Data on file.
37. Janssen 2017d. *Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung von Guselkumab in der Studie CNTO1959PSO3001 (VOYAGE1)*. Data on file.
38. Janssen 2017e. *Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung von Guselkumab in der Studie CNTO1959PSO3002 (VOYAGE2)*. Data on file.
39. Janssen Research & Development, LLC 2014a. *Studienprotokoll Studie CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1) – A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis*. Data on file.
40. Janssen Research & Development, LLC 2014b. *Studienprotokoll Studie CNTO1959PSO3002 (VOYAGE 2) - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of*

Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis with Randomized Withdrawal and Retreatment. Data on file.

41. Janssen Research & Development, LLC 2015a. *Statistical Analysis Plan Studie CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1) – A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis.* Data on file.
42. Janssen Research & Development, LLC 2015b. *Statistical Analysis Plan Studie CNTO1959PSO3002 (VOYAGE 2) - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis.* Data on file.
43. Janssen Research & Development, LLC 2016a. *Studienbericht Studie CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1) – A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis.* Data on file.
44. Janssen Research & Development, LLC 2016b. *Studienbericht Studie CNTO1959PSO3002 (VOYAGE 2) - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis with Randomized Withdrawal and Retreatment.* Data on file.
45. Kyriakou A. et al. 2014. *The agreement among the different ways of measuring NAPSI and their correlation with DLQI.* Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 12 (11), S. 1051–1053.
46. Manhart R. und Rich P. 2015. *Nail psoriasis.* Clinical and experimental rheumatology 33 (Suppl 93), S. S7-13.
47. Mathias S. D. et al. 2016. *Measurement properties of a patient-reported outcome measure assessing psoriasis severity: The psoriasis symptoms and signs diary.* The Journal of dermatological treatment 27 (4), S. 322–327.
48. Mattei P. L. et al. 2014. *Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): The correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies.* Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 28 (3), S. 333–337.
49. Nast A. et al. 2011. *S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris: Update 2011.* Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 9 (Suppl 2), S. S1-104.
50. Ortonne J. P. et al. 2013. *A 24-week randomized clinical trial investigating the efficacy and safety of two doses of etanercept in nail psoriasis.* British Journal of Dermatology 168 (5), S. 1080–1087.

51. PharmNet.Bund 2014a. *A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants with Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis: 2014-000719-15*. Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.10.2017.
52. PharmNet.Bund 2014b. *A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants with Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis with Randomized Withdrawal and Retreatment: 2014-000720-18*. Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.10.2017.
53. PharmNet.Bund 2016. *A study of guselkumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: 2016-002135-15*. Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 04.10.2017.
54. Puig L. 2015. *PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 29 (4), S. 645–648.
55. Puzenat E. et al. 2010. *What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 24 (Suppl 2), S. 10–16.
56. Reich K. et al. 2017. *Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparatorecontrolled VOYAGE 2 trial*. J Am Acad Dermatol 76 (3), S. 418–431.
57. Revicki D. A. et al. 2008. *Relationship between Clinical Response to Therapy and Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis*. Dermatology 216, S. 260–270.
58. Rich P. und Scher R. K. 2003. *Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis*. J Am Acad Dermatol 49 (2), S. 206–212.
59. Ryan C. et al. 2014. *Research gaps in psoriasis: Opportunities for future studies*. J Am Acad Dermatol 70 (1), S. 146–167.
60. Shikiar R. et al. 2003. *Validity and reliability of patient reported outcomes used in psoriasis: results from two randomized clinical trials*. Health and quality of life outcomes 1, S. 53.
61. Shikiar R. et al. 2006. *The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study*. Health and quality of life outcomes 4, S. 71.
62. Usslar K. von 2012. *Entwicklung der Items für den Fragebogen "Patient Benefit Index 2.0" zu patientenrelevanten Therapiezielen und -nutzen*. Verfügbar unter: ediss.sub.uni-hamburg.de/volltexte/2013/6010/pdf/Dissertation.pdf, abgerufen am: 05.09.2017.
63. Ware J. E. 2000. *SF-36 Health Survey Update*. Spine 25 (24), S. 3130–3139.
64. Ware J. E., Jr. und Sherbourne C. D. 1992. *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection*. Medical care 30 (6), S. 473–483.

65. White I. et al. 2011. *Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice*. *Statistics in Medicine* 30, S. 377–399.
66. WHO ICTRP 2014a. *A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis VOYAGE 1: NCT02207231*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207231>, abgerufen am: 04.10.2017.
67. WHO ICTRP 2014b. *A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis With Randomized Withdrawal and Retreatment VOYAGE 2: NCT02207244*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207244>, abgerufen am: 04.10.2017.
68. WHO ICTRP 2016. *A study of guselkumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: EUCTR2016-002135-15*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002135-15, abgerufen am: 04.10.2017.
69. Wong S. S.-L. et al. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. *Journal of the Medical Library Association* : JMLA 94 (4), S. 451–455.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.02.2017	
Zeitsegment	November 2016	
Suchfilter	Keine Filter angewendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	guselkumab.mp.	21
2	(CNTO1959 or CNTO 1959).mp.	2
3	exp interleukin-23/	52
4	il23*.mp.	19
5	(interleukin* adj "23*").mp.	162
6	(il adj „23*“).mp.	128
7	(IL-23p19 or IL23P19).mp.	10
8	exp Psoriasis/	1961
9	psoria*.mp.	4824
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	215
11	8 or 9	4824
12	10 and 11	102
13	remove duplicates from 12	98

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.02.2017	
Zeitsegment	1988 to 2017 Woche 05	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp guselkumab/	147
2	(CNTO1959 or CNTO 1959).mp.	34
3	exp interleukin 23/	9993
4	(interleukin* adj "23*").mp.	11751
5	(il adj "23*").mp.	7674
6	("alpha subunit p19" or „subunit alpha p19“).mp.	2
7	(IL-23p19 or IL23P19).mp.	644
8	exp psoriasis/	61520
9	psoria*.mp.	66744
10	"random*".tw.	1188342
11	"double-blind*".tw.	158241
12	placebo*.mp.	353748
13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	12486
14	8 or 9	67544
15	10 or 11 or 12	1379351
16	13 and 14 and 15	402

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.02.2017	
Zeitsegment	1946 to Present	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (82) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	guselkumab.mp.	46
2	(CNTO1959 or CNTO 1959).mp.	1
3	exp interleukin-23/	3403
4	il23*.mp.	1238
5	(interleukin* adj “23*”).mp.	2674
6	(il adj “23*”).mp.	4713
7	(“alpha subunit p19“ or “subunit alpha p19“).mp.	2
8	(IL-23p19 or IL23P19).mp.	376
9	exp Psoriasis/	36469
10	psoria*.mp.	48477
11	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	821204
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	6830
13	9 or 10	67544
14	11 and 12 and 13	114
15	remove duplicates from 14	104

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov

Datenbank:	clinicaltrials.gov
Homepage:	www.ClinicalTrials.gov
Suchstrategie:	(Guselkumab OR CNTO1959 OR "CNTO 1959")
Filter:	Targeted Search: "Intervention / Treatment"
Recherche vom:	18.09.2017
Treffer:	21

Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Datenbank:	EU-CTR
Homepage:	www.clinicaltrialsregister.eu
Suchstrategie:	(Guselkumab OR CNTO1959 OR "CNTO 1959")
Filter:	Keine
Recherche vom:	18.09.2017
Treffer:	10

Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund

Datenbank:	PharmNet.Bund
Homepage:	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Suchstrategie:	Guselkumab OR CNTO1959 OR "CNTO 1959"
Filter:	Suche nach: "Product name/code"; "Active substance"; "Textfelder"; "Title"
Recherche vom:	18.09.2017
Treffer:	7

Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Datenbank:	WHO ICTRP
Homepage:	http://apps.who.int/trialsearch/
Suchstrategie:	Guselkumab OR CNTO1959 OR "CNTO 1959"
Filter:	keine
Recherche vom:	24.02.2017
Treffer:	20

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Gordon K.B. et al. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2015, 373 (2): 136-144. (X-PLORE)	Teilpopulation A: andere Vergleichstherapie (Placebo, Adalimumab) Teilpopulation B: andere Dosierung von Guselkumab
2	Blauvelt A. et al. Correction: Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2017, 76 (3): 405-417.	Korrektur zur eingeschlossenen Publikation von Blauvelt et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2017, 76 (3): 405-417.
3	Gras, J. (2017): Guselkumab. Anti-IL-23 antibody Antipsoriatic. In: <i>Drugs of the Future</i> 42 (2), S. 81–86, zuletzt geprüft am 09.10.2017	Teilpopulation A: Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation Teilpopulation B: Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung*	Ausschluss in Teilpopulation A/Ausschlussgrund	Ausschluss in Teilpopulation B/Ausschlussgrund
<i>clinicaltrials.gov</i>			
1	Centocor, Inc.. clinicaltrials.gov: A Study of the Safety and How the Body Affects a Drug (CNTO 1959) in Healthy Volunteers and in Patients With Psoriasis. 04-09-2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00925574	andere Vergleichstherapie	andere Vergleichstherapie
2	Janssen Inc. clinicaltrials.gov: A Study to Evaluate CNTO 1959 in the Treatment of Patients With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. 02-08-2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01483599	andere Vergleichstherapie	andere Dosierung
3	Janssen Pharmaceutical K.K.. clinicaltrials.gov: A Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (What the Body Does to the Drug), and Pharmacodynamics (What the Drug Does to the Body) of CNTO 1959 Following a Single Subcutaneous (Under the Skin) Administration in Japanese Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. 04.09.2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01484587	andere Vergleichstherapie	andere Vergleichstherapie

4	Janssen Research & Development, LLC..clinicaltrials.gov: A Study of the Effectiveness and Safety of Ustekinumab (STELARA) and CNTO 1959 Administered Under the Skin of Patients With Active Rheumatoid Arthritis, Despite Existing Methotrexate Therapy. 12.05.2016 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01645280	andere Vergleichstherapie	andere Population
5	Janssen Pharmaceutical K.K.. clinicaltrials.gov: A Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of CNTO 1959, a Human Anti-IL 23 Monoclonal Antibody in Participants With Palmoplantar Pustulosis. 20-11.2015. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01845987	andere Vergleichstherapie	andere Vergleichstherapie
6	Janssen Research & Development, LLC. clinicaltrials.gov: A Study to Assess the Pharmacokinetic Comparability of Guselkumab (CNTO1959) When Delivered by 2 Different Devices and as 2 Formulations in Healthy Participants. 11-03-2014. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01866007	andere Population	andere Population
7	Janssen Research & Development, LLC. clinicaltrials.gov: An Exploratory Genetic Study in Participants With Psoriasis. 03-11-2014. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02155192	keine Intervention	keine Intervention
8	Janssen Research & Development, LLC. clinicaltrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis and an Inadequate Response to Ustekinumab. 12-09-2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02203032	andere Vergleichstherapie	anderes Studiendesign
9	Janssen Research & Development, LLC. clinicaltrials.gov: Efficacy and Safety Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Active Psoriatic Arthritis (PsA). 10-04-2017. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02319759	andere Population	andere Population

10	Janssen Pharmaceutical K.K.. clinicaltrials.gov: An Efficacy and Safety of CNTO 1959 (Guselkumab) in Participants With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. 04-10-2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02325219	andere Vergleichstherapie	andere Vergleichstherapie
11	Janssen Pharmaceutical K.K.. clinicaltrials.gov: An Efficacy and Safety Study of CNTO1959 (Guselkumab) in the Treatment of Participants With Generalized Pustular Psoriasis or Erythrodermic Psoriasis. 20-06-2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02343744	andere Population	andere Population
12	Janssen Research & Development, LLC. clinicaltrials.gov: Pharmacokinetic Study to Evaluate the Effect of a Single Dose of Guselkumab (CNTO 1959) on CYP 450 Enzyme Activities After Subcutaneous Administration in Participants With Psoriasis. 20-09-2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02397382	andere Vergleichstherapie	andere Vergleichstherapie
13	Janssen Research & Development, LLC. clinicaltrials.gov: A Study to Characterize the Elimination of Guselkumab Glycoform Variants in Healthy Participants. 12-04-2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02570373	andere Population	andere Population
14	Janssen Pharmaceutical K.K.. clinicaltrials.gov: An Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Palmoplantar Pustulosis. 05.10.2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02641730	andere Vergleichstherapie	andere Vergleichstherapie
15	Janssen Research & Development, LLC. clinicaltrials.gov: Efficacy and Safety Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis. 06-09-2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02905331	andere Vergleichstherapie	andere Vergleichstherapie
16	Janssen Research & Development, LLC. clinicaltrials.gov: A Study to Evaluate the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. 04-10-2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03090100	andere Vergleichstherapie	

17	Janssen Research & Development, LLC. clinicaltrials.gov: A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants With Active Psoriatic Arthritis. 04-10-2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03158285	andere Population	andere Population
18	Janssen Research & Development, LLC. clinicaltrials.gov: A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants With Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated With Biologic Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) Alpha Agent(s). 04.10.2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03162796	andere Population	andere Population
<i>WHO ICTRP</i>			
-	-	-	-
<i>EU CTR</i>			
-	-	-	-
<i>PharmNet.Bund</i>			
-	-	-	-
a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: Last updated (<i>clinicaltrials.gov</i>) EU CTR: EU Clinical Trials Register; WHO ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-188 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-188 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-188 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CNTO1959PSO3008 (POLARIS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziele:</p> <p><u>Primäre Ziele:</u></p> <p>Vergleich der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester (Fumaderm® initial / Fumaderm®, FAE) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis ohne bisherige systemische Therapie.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <p>Vergleich des Behandlungseffekts, hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QoL) und weiteren patientenberichteten Outcomes (PRO), von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis ohne bisherige systemische Therapie.</p> <p>Hypothesen:</p> <p><u>Primäre Hypothese:</u></p> <p>Eine Behandlung mit Guselkumab ist FAE, gemessen anhand des Anteils der Patienten, die eine Verbesserung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) um mindestens 90% (bezeichnet als PASI 90-Response) zu Woche 24 erreichen, überlegen.</p> <p><u>Sekundäre Hypothesen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Behandlung mit Guselkumab ist FAE, gemessen anhand des Anteils der Patienten, die eine Verbesserung des PASI um mindestens 75% (bezeichnet als PASI 75-Response) zu Woche 24 erreichen, überlegen. • Eine Behandlung mit Guselkumab ist FAE, gemessen anhand des Anteils der Patienten, die einen Dermatology Life Quality Index (DLQI) von 0 oder 1 zu Woche 24 erreichen, überlegen.
Methoden		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, Open-Label, aktiv-kontrollierte Phase IIIb-Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1, die in Deutschland mit einem verblindeten Endpunkterheber durchgeführt wurde..
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Der statistische Analyseplan (SAP) beinhaltet die folgenden relevanten Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Gesundheitstechnologiebewertung (health technology assessment, HTA) wurde ebenfalls im SAP spezifiziert. Es wurde kein separater SAP zur Verfügung gestellt • Eine Per-protocol Analyse wurde für die primären und wichtigen sekundären Endpunkte durchgeführt • Es wurde keine „treatment failure“ Imputation angewendet • Die folgenden Sicherheitsendpunkte wurden definiert und für die statistischen Analysen zu Woche 24 in Bezug auf HTA herangezogen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Patienten mit jeglichem UE nach Therapiebeginn (treatment emergent adverse event, TEAE) ○ Anteil der Patienten mit schwerwiegenden TEAE ○ Anteil der Patienten mit TEAE, die zum Studienabbruch führten ○ Anteil der Patienten mit jeglichem TEAE, schwerwiegenden TEAE, TEAE, die zum Studienabbruch führten, nach Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Bezeichnungen (PT) • Die Time-to-Event-Analysen für die binären Endpunkte PASI 75/90/100-Response, DLQI 0/1 Response, jegliche TEAE, schwerwiegende TEAE und TEAE, die zum Studienabbruch führten wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode und dem Cox Proportional Hazard Models durchgeführt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen ab 18 Jahren • Diagnose der Plaque-Psoriasis mindestens sechs Monate vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • PASI >10 oder Body Surface Area (BSA) >10% zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline • DLQI >10 zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline • Geeignet für eine systemische Therapie der Psoriasis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die topische Therapie der Psoriasis wurde vom Prüfarzt als unzureichend betrachtet aufgrund: <ul style="list-style-type: none"> ○ unzureichendes Ansprechen, Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber topischen Therapien in der Anamnese des Patienten (vom Patienten dokumentiert oder berichtet) ○ und / oder der Krankheitsschwere zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline • Geeignet für die Therapie mit Fumaderm[®] gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) • Fumaderm[®] wurde nach Ansicht des Prüfarztes als eine geeignete Therapieoption angesehen • Die Anwendung von Verhütungsmitteln durch Männer oder Frauen sollte nach den lokalen Richtlinien für die Anwendung von Verhütungsmitteln in klinischen Studien geschehen. Vor der Randomisierung mussten die Patientinnen folgende Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht gebärfähige Patientinnen mussten in der Prämenarche oder in der Postmenopause oder permanent sterilisiert oder anderweitig nicht schwanger werden können ○ Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten eine äußerst wirkungsvolle Methode zur Kontrazeption (Ausfallrate <1% im Jahr bei konsistenter und korrekter Anwendung) ○ Patientinnen mussten zustimmen für mindestens 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine äußerst wirkungsvolle Methode zur Kontrazeption zu verwenden. Patientinnen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, sollten eine zusätzliche Methode zur Geburtenkontrolle verwenden <p>Anmerkung: Wenn sich nach Beginn der Studie die Gebärfähigkeit (z.B. eine Patientin erfährt nach ihrer Prämenarche ihre Menarche) oder sich das Schwangerschaftsrisiko geändert hat, musste die Patientin eine äußerst wirkungsvolle Methode zur Kontrazeption beginnen, wie in den Einschlusskriterien beschrieben</p> <p>Wenn der Reproduktionsstatus unklar war, mussten zusätzliche Bewertungen in Betracht gezogen werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten zum Zeitpunkt des Screenings und zu Woche 0 einen negativen Urin-Schwangerschaftstest haben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen mussten zustimmen, während der Studie und mindestens 12 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation von einer Eizellspende abzusehen • Während der Studie, und für ein Minimum eines Spermatogenese Zyklus (definiert als ca. 90 Tage) nach der Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation, mussten männliche Patienten folgende Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sexuell aktive männliche Patienten mit einer gebärfähigen Partnerin mussten zustimmen, während der Studie und mindestens 12 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation eine Barriere-Methode zur Verhütung anzuwenden ○ Sexuell aktive männliche Patienten mit einer schwangeren Partnerin mussten während der Studie und mindestens 12 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation ein Kondom benutzen ○ Männliche Patienten mussten zustimmen, während der Studie und mindestens 12 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation von einer Samenspende abzusehen • Patienten mussten folgende Tuberkulose (TB)-Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine anamnestisch bekannte latente TB (mit Ausnahme einer derzeit behandelten TB, einer TB deren Behandlung vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation begonnen wird oder einer dokumentierten innerhalb von fünf Jahren vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation adäquat behandelten TB) oder aktive TB vor Screening ○ Keine Anzeichen oder Symptome einer aktiven TB in der Anamnese und / oder bei der körperlichen Untersuchung ○ Kein enger Kontakt mit einer Person mit einer aktiven TB. Andernfalls genaue fachärztliche Untersuchung und, falls erforderlich, angemessene Behandlung einer latenten TB vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ○ Negativer QuantiFERON®-TB Gold Test oder negativer Tuberkulin-Hauttest innerhalb von zwei Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation. Bei neuem positiven Testergebnis, Ausschluss der aktiven TB bei adäquat behandelter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>latenter TB vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Röntgen-Thorax innerhalb von drei Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation bei einem qualifizierten Radiologen ohne Anzeichen einer aktuellen, aktiven oder früheren, inaktiven TB • Patienten mussten zustimmen, keinen Lebendimpfstoff (Viren oder Bakterien) während der Studie oder innerhalb von drei Monaten nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation zu erhalten • Patienten mussten zustimmen, keine Bacille Calmette-Guérin (BCG)-Impfung während der Studie oder innerhalb von zwölf Monaten nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation zu erhalten • Folgende Laborwerte bei Screening (für außerhalb des Normbereichs liegende Laborwerte war ein Wiederholungstest erlaubt): <ul style="list-style-type: none"> ○ Blutparameter liegen im Normalbereich ○ Serum Kreatinin \leq1-fach höher als die Obergrenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal, ULN) ○ Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), gamma-GT, Gesamt-Bilirubin und alkalische Phosphatase \leq2-fach höher als die ULN • Patienten dürfen keinen positiven Nachweis von Proteinen oder Glukose im Urin haben (Dipstick Test). Falls es Anzeichen auf Proteine und/ oder Glukose im Urintest gibt, muss die Urinprobe zentral analysiert werden. In diesem Fall dürfen Protein- und Glukoselevel den Spurenbereich z. B. \leq(+) nicht überschreiten. Ein Wiederholungstest (zentrale Urinanalyse) ist erlaubt • Patienten mussten zustimmen, längere Sonnenexposition, Solarium oder andere Ultraviolett (UV)-Strahlung während der Studie zu meiden • Patienten mussten gewillt und in der Lage sein, die Verbote und Restriktionen einzuhalten • Patienten mussten gewillt sein, den Vorschriften und Einschränkungen des Protokolls zu folgen • Unterschriebene Einverständniserklärung zur Bestätigung, dass das Ziel und das Verfahren der Studie verstanden wurden und dass der Patient bereit war, an der Studie teilzunehmen <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten haben bereits eine systemischen Therapien für Psoriasis erhalten, unter anderen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Konventionelle systemische Therapie (z. B. Methotrexat, Ciclosporin, Fumarsäureester und Acitretin) ○ Apremilast und Tofacitinib ○ Therapeutische Wirkstoffe, die den Tumornekrosefaktor (TNF) senken (unter anderen Infliximab, Adalimumab oder Etanercept) ○ Therapeutische Wirkstoffe, die direkt gegen Interleukin (IL)-12, IL-17 oder IL-23 gerichtet sind, (unter anderem Ustekinumab, Tildrakizumab (MK3222), Secukinumab (AIN457), Ixekizumab (LY2439821) oder Brodalumab (AMG827)) ○ Alpha-4 Integrin Antagonisten (unter anderen Natalizumab) • Anamnestisch bekannte Anzeichen oder Symptome einer schweren, progressiven oder unkontrollierten Leber- oder Niereninsuffizienz, signifikante kardiale, vaskuläre, pneumologische, gastrointestinale, endokrine, neurologische, hämatologische, rheumatologische, psychiatrische oder metabolische Krankheiten • Anamnestisch bekannte Malignität innerhalb von fünf Jahren vor Screening (mit Ausnahme eines adäquat behandelten nicht-melanozytären Hautkarzinoms oder eines behandelten zervikalen in situ Karzinoms ohne Anzeichen eines Rezidivs über mindestens drei Monate vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation) • Anamnestisch bekannte lymphoproliferative Krankheit, einschließlich Lymphom; anamnestisch bekannte monoklonale Gammopathien unklarer Signifikanz (MGUS) oder Anzeichen und Symptome, die auf die mögliche lymphoproliferative Krankheit wie Lymphadenopathie oder Splenomegalie hindeuten • Organtransplantation (mit Ausnahme einer Hornhauttransplantation mindestens drei Monate vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation) • Anamnese einer infizierten Gelenkprothese oder Antibiotikatherapie gegen eine vermutete Infektion der Gelenkprothese, falls diese noch nicht entfernt oder ersetzt wurde • Schwere Infektion (z. B. Sepsis, Pneumonie oder Pyelonephritis) oder Hospitalisierung wegen einer Infektion oder i. v. Antibiotika-Behandlung einer Infektion innerhalb von zwei Monaten vor Screening • Herpes Zoster innerhalb von zwei Monaten vor Screening
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> • Derzeitige medikamenteninduzierte Psoriasis (z. B. ein neues Auftreten der Psoriasis oder eine Verschlechterung der Psoriasis aufgrund von Betablockern, Kalziumkanalblockern oder Lithium) • Andere Psoriasis-Arten als Plaque-Psoriasis (z. B. erythrodermische Psoriasis, Psoriasis guttata oder Psoriasis pustulosa) • Anamnestisch bekannte chronische oder wiederkehrende Infektionskrankheit, u.a. chronische Niereninfektion, chronische Atemwegsinfektion (z. B. Bronchiektasie), rezidivierende Harnwegsinfektion (z. B. rezidivierende Pyelonephritis, chronische, nicht-remittierende Blasenentzündung), Pilzinfektion (mukokutane Candidiasis) oder eine offene, nässende oder infizierte Hautwunde oder Geschwüre • Bekannte Allergien, Hypersensibilitäten oder Intoleranzen auf Guselkumab oder seine Trägerstoffe • Jegliche Kontraindikation gegen Fumaderm® initial / Fumaderm® gemäß der lokalen Verschreibungsinformation • Erhalt von Phototherapie (u.a. Psoralen und Ultraviolett-A-Licht (PUVA), Schmalband-Ultraviolett-B-Licht (UVB), Balneophototherapie) innerhalb von vier Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Verabreichung topischer Medikamente oder Behandlungen, die die Psoriasis beeinflussen könnten (z. B. Kortikosteroide, Dithranol, Calcipotriol, topische Vitamin-D3-Derivate, Retinoide, Tazaroten, Methoxsalen, Pimecrolimus, Tacrolimus oder topische traditionelle taiwanische, koreanische oder chinesische Medizin) innerhalb von zwei Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Erhalt oder geplanter Erhalt eines Lebendimpfstoffes (Viren oder Bakterien) innerhalb von drei Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Erhalt einer BCG Impfung innerhalb von zwölf Monaten vor Screening • Bekannte Intoleranz oder Überempfindlichkeit gegen jegliche Biologika; bekannte Allergien oder klinisch signifikante Reaktionen auf Murine, chimäre oder Humanproteine, monoklonale Antikörper oder Antikörperfragmente • Anamnese einer aktiven granulomatösen Infektion, einschließlich Histoplasmose oder Kokzidioidomykose vor Screening • Röntgen-Thorax innerhalb von drei Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation, der auf eine Malignität oder aktuell aktive Infektion, einschließlich TB, hinwies
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese mit einer nichttuberkulösen mykobakteriellen oder opportunistischen Infektion (z. B. Zytomegalievirus, Pneumocystis, Aspergillose) • Anhaltendes unklares (wiederholtes Testen) Interferon-Gamma-Bluttestergebnisse (Interferon-Gamma-Release-Assays, IGRA), z. B. QuantiFERON®-TB Gold Testergebnisse • Humane Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion (positive Serologie für HIV-Antikörper) • Positiver Test auf Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion oder positive Serologie für Hepatitis-C-Virus (HCV)-Antikörper beim Screening • Erhalt jeglicher Studienmedikationen (eingeschlossen investigative Impfungen) oder der Gebrauch eines invasiven investigativen Medizinprodukts innerhalb von drei Monaten vor der geplanten ersten Verabreichung der Studienmedikation, oder nimmt derzeit an einer anderen Studie teil • Schwangerschaft, Stillzeit oder Planung einer Schwangerschaft (bei männlichen und weiblichen Patienten) während der Studie oder innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation • Bekannter Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten zwölf Monate • Patienten waren nicht in der Lage oder nicht gewillt, sich mehreren Venenpunktionen aufgrund schlechter Verträglichkeit oder eines schlechten Venenzugangs zu unterziehen • Lebt in einer Einrichtung • Jede Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes, von einer Studienteilnahme ausschließen oder die eine korrekte Studiendurchführung beeinträchtigen könnte • Große Operation (z. B. unter Vollnarkose) innerhalb von acht Wochen vor Screening, unvollständige Erholung nach einer Operation oder geplante Operation während der Studienteilnahme; Patienten mit einem geplanten chirurgischen Eingriff unter Lokalanästhesie konnten an der Studie teilnehmen • Mitarbeiter oder Familienmitglied des Sponsors oder des Prüfarztes oder Mitarbeiter und Familienmitglieder der Mitarbeiter des Prüfzentrums mit direkter Beteiligung an dieser Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie war Janssen-Cilag GmbH, Deutschland.</p> <p>Die Studie wurde in Deutschland durchgeführt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patienten wurden nach einem 1:1 Randomisierungsschema einer von zwei Behandlungsgruppen zugeteilt:</p> <p>Gruppe I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Guselkumab 100 mg subkutane Injektion (s.c.) zu Woche 0, 4, 12 und 20 mittels vorgefüllten 1 ml-Einwegspritzen <p>Gruppe II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fumaderm initial[®] / Fumaderm[®] Tabletten mit individueller täglicher Dosierung (morgens-mittags-abends) gemäß SmPC, die eigenständig zuhause unzerkaut während oder direkt nach der Mahlzeit mit Wasser eingenommen wurden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Einnahme von Fumaderm initial[®] zu Woche 0 (0-0-1), 1 (1-0-1) und 2 (1-1-1) (insgesamt 40 Tabletten Fumaderm initial[®]) ○ Nach der Einnahme von Fumaderm initial[®] folgt die Einnahme von Fumaderm[®], beginnend mit einer Tablette pro Tag am Abend; Die Dosis kann bis maximal 3×2 Tabletten pro Tag (2-2-2) erhöht werden: ab Woche 2/3 (0-0-1), 4 (1-0-1), 5 (1-1-1), 6 (1-1-2), 7 (2-1-2), 8 (2-2-2) • Die Eindosierung von Fumaderm[®] wurde beendet / unterbrochen / reduziert wenn einer der folgenden Gründe eintrat: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die maximale Dosierung von täglich 3×2 Tabletten (2-2-2) wurde erreicht ○ Erreichen des therapeutischen Ziels: Der Patient erreichte eine PASI 90-Response ○ Unverträglichkeit: Wenn Patienten Nebenwirkungen berichteten (z.B. Gastrointestinale Beschwerden oder Rötung) konnte die Eindosierung von Fumaderm[®] nach Ermessen der Prüfarztes beendet / unterbrochen / reduziert werden. Es konnte notwendig sein die Dosis von Fumaderm[®] zu reduzieren, um die Verträglichkeit wieder zu erhöhen. Zusätzliche Visiten zu Sicherheit / Verträglichkeit konnten angesetzt werden, falls notwendig. Nach dem Nachlassen der Nebenwirkungen / der Erhöhung der Verträglichkeit liegt es im Ermessen der Prüfarztes die Dosierung von Fumaderm[®] (wieder) zu erhöhen, gemäß den oben gemachten Angaben. ○ Laborergebnisse: Es liegt im Ermessen des Prüfarztes die Eindosierung von Fumaderm[®] aufgrund von Laborergebnissen zu beenden /

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unterbrechen / reduzieren. Es könnte angemessen / notwendig sein die Dosierung zu reduzieren. Zusätzliche Visiten zu Sicherheit / Verträglichkeit konnten angesetzt werden. Einige Laborergebnisse erfordern eine Reduzierung von Fumaderm[®] oder die Beendigung der Einnahme von Fumaderm[®].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhalt / Reduzierung von Fumaderm[®] <ul style="list-style-type: none"> ○ Nach dem Erreichen des therapeutischen Ziels (PASI 90-Response), lag es im Ermessen des Prüfarztes die Dosis von Fumaderm[®] gemäß der erforderlichen Erhaltungsdosis zu reduzieren. Es wurde empfohlen die Nachhaltigkeit der PASI 90-Response an den darauffolgenden Visiten zu verifizieren bevor die Dosis von Fumaderm[®] reduziert wurde außer eine Reduzierung war erforderlich aufgrund von Befunden zur Sicherheit oder Unverträglichkeit. Die Fumaderm[®] Dosis konnte erhalten oder weiter erhöht werden um ein höhere Wirksamkeit zu erzielen (bis maximal 3×2 Tabletten täglich) solange das Nutzen-Risiko-Verhältnis als positiv erachtet wurde. Die Gründe die Dosis von Fumaderm[®] nach dem Erreichen einer PASI 90-Response zu beenden / unterbrechen / reduzieren, mussten dokumentiert werden. Ließ die Wirksamkeit nach der Reduzierung der Dosis von Fumaderm[®] nach, konnte die Dosis gemäß der oben beschriebenen Dosierung wieder erhöht werden. ○ Die Reduzierung der Dosis von Fumaderm[®]- aufgrund von Nebenwirkungen (z.B. Gastrointestinalen Probleme, Rötung, Laborergebnisse) lag im Ermessen des Prüfarztes. Es wurde empfohlen die Dosis um nicht mehr als eine Tablette pro Woche zu verringern. Jedoch lag die Entscheidung beim Prüfarzt die Dosis auch schneller zu reduzieren. Die Gründe für einer Reduzierung musste dokumentiert werden. Nach dem Nachlassen der Nebenwirkungen konnte die Dosis von Fumaderm[®] gemäß der oben beschriebenen Dosierung wieder erhöht werden. Zusätzliche Visiten zu Sicherheit / Verträglichkeit konnten angesetzt werden. Einige Laborergebnisse konnten eine Reduzierung der Dosis von Fumaderm[®] oder eine Beendigung der Fumaderm[®]- Behandlung erforderlich machen.
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Fumarsäureester zu Woche 24:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response <p>Wichtige sekundäre Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Fumarsäureester zu Woche 24:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response • Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 <p>Weitere sekundäre Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Fumarsäureester zu Woche 24:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response • Veränderung des gesamten Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD)-Symptom-Scores zur Baseline • Veränderung des Numerical Rating Scale Scores der PSSD-Komponenten Itch, Pain und Scaling zur Baseline • Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 • Anteil der Patienten mit einem Investigator's Global Assessment (IGA)-Score von 0 (clear) • Veränderung des BSA mit psoriatischer Beteiligung zur Baseline • Veränderung im DLQI-Score zur Baseline • Anteil der Patienten mit einem Scalp Specific Investigator's Global Assessment (ssIGA)-Score von 0 (absence of disease) bei Patienten mit Kopfhaut-Psoriasis und einem ss-IGA-Score von ≥ 2 zu Baseline • Veränderung im SF-36 (Physical Component Summary (PCS) und Mental Component Summary (MCS)) zur Baseline <p>Sicherheitsparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE), unter anderem die folgenden Sicherheitsparameter während der 24-wöchigen Behandlung für die (frühe) Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG): <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Patienten mit jeglichem TEUE ○ Anteil der Patienten mit schwerwiegenden TEUE ○ Anteil der Patienten mit TEUE, die zum Studienabbruch führten ○ Anteil der Patienten mit jeglichem TEUE, schwerwiegenden TEUE, TEUE, die zum

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienabbruch führten, nach Systemorganklassen (SOC) oder bevorzugten Bezeichnungen (PT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Laborparameter • Vitalparameter • Körperliche Untersuchung <p>Optimierung der Ergebnisqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selektion qualifizierter Untersucher und geeigneter Studienzentren • Review der Protokoll-Prozeduren mit Untersuchern und Mitarbeitern der Studienzentren vor Studienbeginn • Regelmäßige Monitoring-Besuche durch den Sponsor • Direkte Übermittlung der klinischen Labordaten vom zentralen Labor an die Datenbank des Sponsors • Zurverfügungstellung einer schriftlichen Instruktion für das Sammeln, den Umgang, die Speicherung und die Übermittlung der Daten • Zurverfügungstellung einer Anleitung für das Ausfüllen der elektronischen Prüfbögen (electronic Case Report Form, eCRF), die von den Mitarbeitern der Studienzentren vor Studienbeginn geprüft wurde • Regelmäßige Datenkontrolle und Bereinigung aller Diskrepanzen während der Studie und bis zum Datenbankschluss • Nach Ablage der Studiendaten in die Datenbank werden die Daten auf ihre Exaktheit und Übereinstimmung mit den Datenquellen geprüft
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlbestimmung (mittels eines dreifachen Prüfverfahrens) basiert auf den Daten der Guselkumab-Phase II-Studie (CNTO1959PSO2001) und unpublizierten Daten des deutschen Psoriasis-Registers (PsoBest):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response unter Guselkumab bzw. FAE in Woche 24 wird auf 60% bzw. 25% geschätzt. • Der Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response unter Guselkumab bzw. FAE zu Woche 24 wird auf 80% bzw. 45% geschätzt. • Der Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 unter Guselkumab bzw. FAE zu Woche 24 wird auf 60% bzw. 30% geschätzt. <p>Darauf basierend wurden insgesamt etwa 114 Patienten geschätzt, die nach einem 1:1 Randomisierungsschema</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Behandlung mit Guselkumab 100 mg (n=57) oder FAE (n=57) zu Woche 0 zugeteilt wurden, um ausreichende Power für die folgenden Endpunkte sicherzustellen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Power von $\geq 97\%$ für die Aufdeckung der Überlegenheit von Guselkumab gegenüber FAE bezüglich des Anteils der Patienten mit einer PASI 90-Response zum (zweiseitigem) Signifikanzniveau von 5% • Eine Power von $\geq 98\%$ für die Aufdeckung der Überlegenheit von Guselkumab gegenüber FAE bezüglich des Anteils der Patienten mit einer PASI 75-Response zum (zweiseitigem) Signifikanzniveau von 5% • Eine Power von $\geq 90\%$ für die Aufdeckung der Überlegenheit von Guselkumab gegenüber FAE bezüglich des Anteils der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zum (zweiseitigem) Signifikanzniveau von 5%
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es sind keine Zwischenanalysen geplant.</p> <p>Die Studie konnte aus folgenden Gründen vorzeitig abgebrochen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn der Prüfarzt der Meinung ist, dass Gründe gegen die Sicherheit oder Verträglichkeit vorliegen (z. B. AE) • Wenn die Patientin schwanger wird • Wenn bei dem Patient eine maligne Erkrankung diagnostiziert wird, mit Ausnahme von nicht mehr als 2 lokalen Basalzelltumoren, die ohne Rezidiv oder Resterkrankung behandelt werden können • Wenn eine aktive TB diagnostiziert wird • Wenn der Patient Symptome hat, die durch Follow-up Beurteilungsbögen und/oder durch körperliche Untersuchungen auf eine aktive TB schließen lassen, oder mit einem TB Patienten in Kontakt war und sich keinen weiteren Untersuchung unterziehen lassen kann oder will • Wenn der Röntgenthorax auf eine aktive TB schließen lässt, und/oder ein positiver IGRA vorliegt, es sei denn eine aktive TB kann ausgeschlossen werden und eine angemessene Behandlung für eine latente TB kann vor der nächsten Behandlung mit der Studienmedikation eingeleitet werden • Wenn ein Patient mit latenter TB die Therapie vorzeitig abbricht oder der Therapie nicht Folge leistet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ein Patient eine vorschriftswidrige Behandlung der Psoriasis beginnt (außer diese wurde vom Medical Monitor zugelassen) • Wenn der Patient die Einverständniserklärung zurückzieht • Wenn der Patient nicht in der Lage ist die Studien Visiten einzuhalten oder dem Studienprotokoll Folge zu leisten • Wenn der Patient eine allergische Reaktion entwickelt • Wenn der Patient eine Reaktion hat, die in Myalgie und/ oder Arthralgie mit Fieber und / oder Ausschlag resultiert, welche 1-14 Tage nach der Injektion mit der Studienmedikation entsteht • Wenn sich bei mit FAE behandelten Patienten Laborparameter ergeben, die den Abbruch der Behandlung nach SmPC nötig machen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die zufällige Zuteilung der Patienten zu einer der zwei Behandlungsgruppen basierte auf einem vom Sponsor bereitgestellten computergenerierten Randomisierungsschemas
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Für die Randomisierung wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines interaktiven web-basierten eCRF. Jedem Patienten wurde ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen. Der Prüfarzt hatte keinen Zugang zu den Behandlungs-codes
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte vor der Studie durch oder unter Aufsicht des Sponsors
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Da es sich um eine Open-Label Studie handelt, wurde keine Verblindung vorgesehen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 24 wurden anhand einer Häufigkeitstabelle zusammengefasst. Die grafische Darstellung erfolgte anhand eines Balkendiagramms • Zum Vergleich des primären Endpunkts wurde ein zweiseitiger Chi-Quadrat-Test zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt. Zusätzlich wurde für jede Behandlungsgruppe und für den Unterschied zwischen den beiden Armen ein zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall (KI) des Anteils berechnet • Zusätzlich wurden das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) sowie die Risikodifferenz und die jeweiligen 95%-KI berechnet. Außerdem wurde eine Time-to-Event-Analyse durchgeführt mit Angabe der medianen Zeit bis zum Erreichen einer PASI 90-Response inklusive 95%-KI, ermittelt anhand der Kaplan-Meier (KM) Methode. Das Hazard Ratio (HR) inklusive 95%-KI, wurde anhand des Cox Proportional Hazard Models ermittelt <p>Wichtige sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Analysen wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer zugeteilten Behandlungsgruppe herangezogen, unabhängig davon, ob sie die zugeteilte Behandlung erhielten (ITT-Population) • Die Anzahl und der Anteil der Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ mit einer PASI 75-Response ○ mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24 wurden anhand einer Häufigkeitstabelle zusammengefasst. Die grafische Darstellung erfolgte anhand eines Balkendiagramms • Für den primären Vergleich wurde für die aufgeführten Endpunkte ein zweiseitiger Chi-Quadrat-Test zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt. Zusätzlich wurde für jede Behandlungsgruppe ein zweiseitiges 95%-KI des Anteils berechnet. • Zusätzliche wurden die Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) sowie die Risikodifferenz und die jeweiligen 95%-KI berechnet. Außerdem wurde eine Time-to-Event-Analyse durchgeführt mit Angabe der medianen Zeit bis zum Erreichen <ul style="list-style-type: none"> ○ einer PASI 75-Response ○ eines DLQI –Scores von 0 oder 1 inklusive 95%-KI, ermittelt anhand der Kaplan-Meier (KM) Methode Das Hazard Ratio (HR)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>inklusive 95%-KI, wurde anhand des Cox Proportional Hazard Models ermittelt</p> <p>Weitere wichtige sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Analysen wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer zugeteilten Behandlungsgruppe herangezogen, unabhängig davon, ob sie die zugeteilte Behandlung erhielten (ITT-Population) • Die Anzahl und der Anteil der Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ mit einer PASI 100-Response ○ mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 ○ mit einem IGA-Score von 0 ○ mit einem ss-IGA-Score von 0 bei Patienten mit einem ss-IGA-Score von ≥ 2 zu Baseline <p>zu Woche 24 wurden anhand einer Häufigkeitstabelle zusammengefasst. Die grafische Darstellung erfolgte anhand eines Balkendiagramms</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für den primären Vergleich wurde ein zweiseitiger Chi-quadrat-Test zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt. Zusätzlich wurde für jede Behandlungsgruppe ein zweiseitiges 95%-KI des Anteils berechnet. • Zusätzliche wurden für die wichtigen sekundären binären Endpunkte die Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) sowie die Risikodifferenz und die jeweiligen 95%-KI berechnet. Außerdem wurde eine Time-to-Event-Analyse durchgeführt mit Angabe der medianen Zeit bis zum Erreichen <ul style="list-style-type: none"> ○ einer PASI 100-Response <p>inklusive 95%-KI, ermittelt anhand der Kaplan-Meier (KM) Methode. Das Hazard Ratio (HR) inklusive 95%-KI, wurde anhand des Cox Proportional Hazard Models ermittelt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Veränderung <ul style="list-style-type: none"> ○ des gesamten Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD)-Symptom-Scores ○ des Numerical Rating Scale Scores der PSSD-Komponenten Itch, Pain und Scaling ○ der Body Surface Area (BSA) mit psoriatischer Beteiligung ○ im SF-36 (Physical Component Summary (PCS) und Mental Component Summary (MCS)) <p>zur Baseline wurde anhand des Wertes zu Baseline und zu Woche 24 errechnet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Explorative statistische Auswertungen der Veränderung zur Baseline basieren auf dem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ANCOVA Model mit der Behandlungsgruppe als fixen Faktor und dem Baseline-Wert als Kovariable Sicherheitsparameter <ul style="list-style-type: none"> Für die Analyse wurden Patienten herangezogen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (As-treated), unabhängig davon, zu welcher Behandlung sie zugeteilt wurden Sicherheitsparameter wurden nach Anteil der Patienten mit UE, Kategorien der UE, Änderungen von Labor- und Vitalparametern pro Behandlungsgruppe zusammengefasst
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für die primären und wichtigen sekundären Endpunkte wurden für folgende Kategorien durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> Demografische Baseline Merkmale <ul style="list-style-type: none"> Geschlecht (männlich, weiblich) Alter zu Baseline (<45 Jahre, ≥45 Jahre bis <65 Jahre, ≥65 Jahre) PASI-Score zu Baseline (<20, ≥20)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	Anzahl aller randomisierten Patienten: n=119 <ul style="list-style-type: none"> Guselkumab: n=60 F AE: n=59
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: Dezember 2016 Geplantes Studienende: February 2018 Die Studiendauer beträgt insgesamt 35 Wochen mit einer dreiwöchigen Screeningphase, einer 24-wöchigen Open-Label Behandlungsphase und einer anschließenden 8-wöchigen Follow-up Phase
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

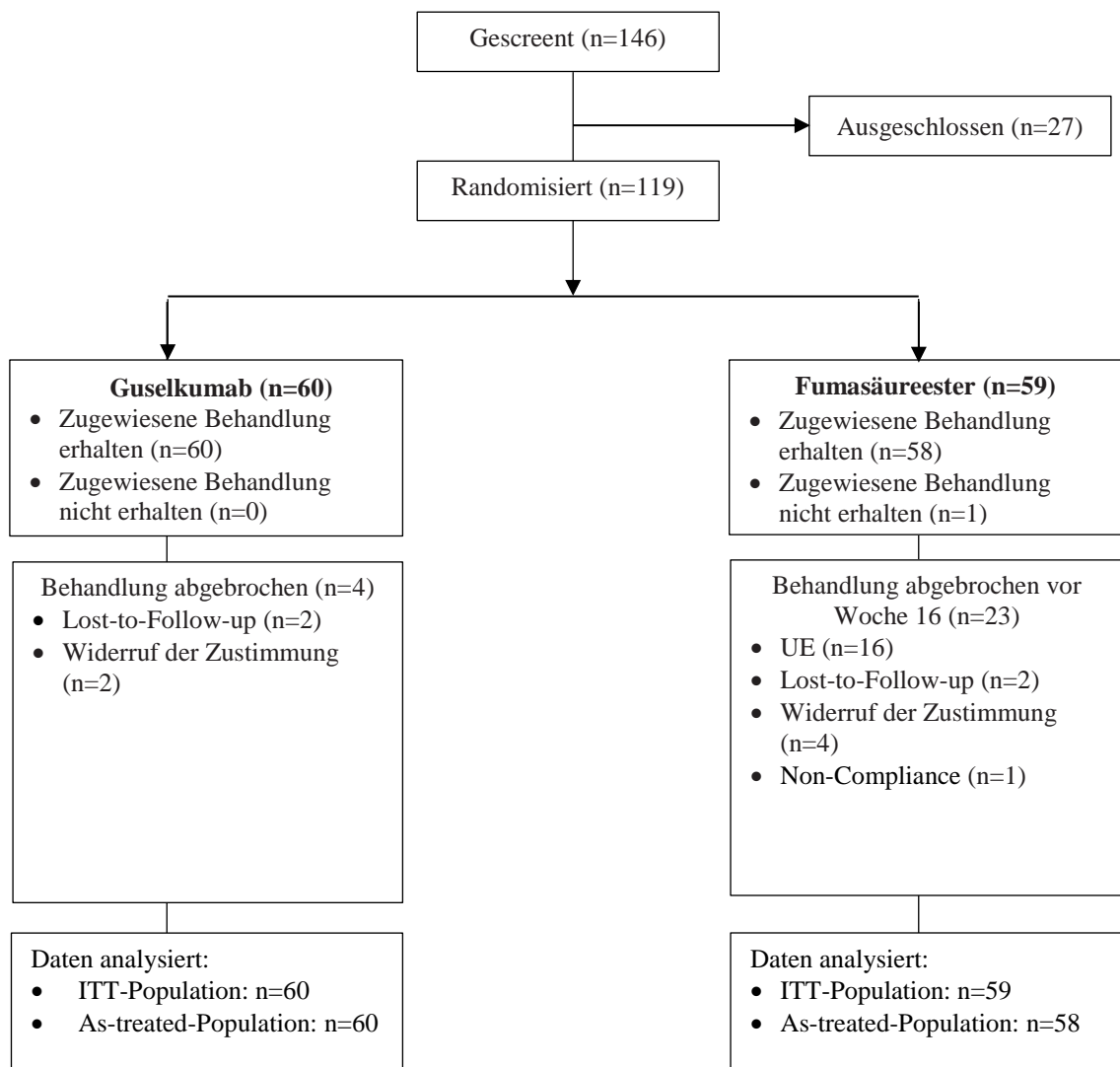


Abbildung 4-48: Flow Chart Studie CNT01959PSO3008 (POLARIS)

Tabelle 4-189 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziele:</p> <p><u>Primäre Ziele:</u> Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Guselkumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Wirksamkeit von Guselkumab gegenüber Adalimumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis • Bewertung des Behandlungseffekts von Guselkumab hinsichtlich zusätzlicher Anzeichen und Symptome der Psoriasis sowie hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität <p>Hypothesen:</p> <p><u>Primäre Hypothese:</u> Eine Behandlung mit Guselkumab ist Placebo, gemessen anhand des Anteils der Patienten, die einen Investigator's Global Assessment (IGA)-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) und eine Verbesserung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) um mindestens 90% (bezeichnet als PASI 90-Response) zu Woche 16 erreichen, überlegen.</p> <p><u>Sekundäre Hypothesen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Behandlung mit Guselkumab ist Adalimumab, gemessen anhand des Anteils der Patienten, die einen IGA-Score von 0 (clear) zu Woche 24 erreichen, überlegen; und • Eine Behandlung mit Guselkumab ist Adalimumab, gemessen anhand des Anteils der Patienten, die einen IGA-Score von 0 (clear) zu Woche 48 erreichen, überlegen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktivkontrollierte Phase III-Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1:2.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab zwei Änderungen im Protokoll:</p> <p><u>12. Februar 2015:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung zusätzlicher Zeitpunkte zur Messung des Antikörpers • Entfernung der Auswertung der gesundheitsökonomischen Outcomes aus dem sekundären Ziel • Body Surface Area (BSA)-Auswertung wurde zu Woche 48 entfernt; körperliche Untersuchung zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Woche 148 wurde ergänzt und zu Woche 60, 68 und 76 entfernt; Gewichtsmessung zu Woche 160 wurde ergänzt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up Visiten und Zeitrahmen für Studienteilnehmer, die vor der letzten planmäßigen Injektion die Studienmedikation abgebrochen haben, wurden überarbeitet • Ergänzung eines Ausschlusskriteriums, das Mitarbeiter des Sponsors von einer Studienteilnahme ausschloss • Änderung des Zeitpunkts ab dem Malariamittel verwendet werden konnten (Woche 48 statt Woche 52) • Änderung des Zeitpunkts der Visite bei Patienten, die nach Woche 48 die Studienteilnahme abgebrochen haben (Woche 148 statt Woche 160) <p><u>17. Februar 2016:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klärung der Selbstmedikation der Studienmedikation für die Visiten von Woche 52 bis Woche 160, die durch die Studienteilnehmer im Studienzentrum verabreicht werden sollten, nachdem alle anderen Studienprozeduren und Evaluationen abgeschlossen waren
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen ab 18 Jahren bzw. volljährig entsprechend der gesetzlichen Regelungen in den an der Studie teilnehmenden Ländern • Diagnose der Plaque-Psoriasis (mit oder ohne Psoriasis Arthritis) mindestens sechs Monate vor der Verabreichung der Studienmedikation • PASI ≥ 12 zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline • IGA ≥ 3 zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline • BSA $\geq 10\%$ zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline • Geeignet für eine Photo- oder systemische Therapie der Psoriasis (therapienaiv oder vorbehandelt) • Geeignet für die Therapie mit Adalimumab (HUMIRA[®]) nach Ansicht des Prüfarztes gemäß des zugelassenen Anwendungsgebiets von HUMIRA[®] im jeweiligen Land • Vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation mussten die Patientinnen folgende Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht gebärfähige Patientinnen mussten in der Prämenarche oder in der Postmenopause oder permanent sterilisiert sein oder anderweitig nicht schwanger werden können ○ Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten eine adäquate Methode zur Kontrazeption im Einklang mit den lokalen Richtlinien anwenden • Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten zum Zeitpunkt des Screenings und zu Woche 0 einen negativen Urin-Schwangerschaftstest haben • Patientinnen mussten zustimmen, während der Studie und mindestens fünf Monate nach der letzten Verabreichung von Adalimumab oder mindestens zwölf Wochen nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der letzten Verabreichung von Guselkumab von einer Eizellspende abzusehen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sexuell aktive männliche Patienten ohne Vasektomie mit einer gebärfähigen Partnerin mussten zustimmen, während der Studie und mindestens fünf Monate nach der letzten Verabreichung von Adalimumab oder mindestens zwölf Wochen nach der letzten Verabreichung von Guselkumab eine Barriere-Methode zur Verhütung anzuwenden. Alle männlichen Patienten mussten zustimmen, während der Studie und mindestens fünf Monate nach der letzten Verabreichung von Adalimumab oder mindestens zwölf Wochen nach der letzten Verabreichung von Guselkumab von einer Samenspende abzusehen • Patienten mussten folgende Tuberkulose (TB)-Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine anamnestisch bekannte latente TB (mit Ausnahme einer derzeit behandelten TB, einer zu behandelnden TB vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation oder einer dokumentierten innerhalb von fünf Jahren vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation adäquat behandelten TB) oder aktive TB ○ Keine Zeichen oder Symptome einer aktiven TB in der Anamnese und/oder bei der körperlichen Untersuchung ○ Kein enger Kontakt mit einer Person mit einer aktiven TB. Andernfalls genaue fachärztliche Untersuchung und, falls erforderlich, angemessene Behandlung einer latenten TB vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ○ Negativer QuantiFERON[®]-TB Gold Test oder negativer Tuberkulin-Hauttest innerhalb von zwei Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation. Bei neuem positiven Testergebnis, Ausschluss der aktiven TB bei adäquat behandelter latenter TB vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ○ Ein Röntgen-Thorax innerhalb von drei Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ohne Anzeichen einer aktuellen, aktiven oder früheren, inaktiven TB • Patienten mussten zustimmen, keinen Lebendimpfstoff (Viren oder Bakterien) während der Studie oder innerhalb von drei Monaten nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation zu erhalten • Patienten mussten zustimmen, keine Bacille Calmette-Guérin (BCG)-Impfung während der Studie oder innerhalb von zwölf Monaten nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation zu erhalten • Folgende Laborwerte bei Screening (für außerhalb des Normbereichs liegende Laborwerte war ein Wiederholungstest erlaubt): <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämoglobin ≥ 10 g/dl ○ Leukozyten $\geq 3,5 \times 10^3/\mu\text{l}$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Neutrophile $\geq 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ○ Thrombozyten $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ ○ Serum Kreatinin $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ○ Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und alkalische Phosphatase ≤ 2-fach höher als die Obergrenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal, ULN) <ul style="list-style-type: none"> ● Patienten mussten zustimmen, längere Sonnenexposition, Solarium oder andere Ultraviolett (UV)-Strahlung während der Studie zu meiden ● Patienten mussten gewillt und in der Lage sein, die Verbote und Restriktionen einzuhalten ● Patienten mussten gewillt sein, die Studienmedikation eigenständig zuhause zu verabreichen ● Unterschriebene Einverständniserklärung zur Bestätigung, dass das Ziel und das Verfahren der Studie verstanden wurden und dass der Patient bereit war, an der Studie teilzunehmen <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Anamnestisch bekannte Zeichen oder Symptome einer schweren, progressiven oder unkontrollierten renalen, kardialen, vaskulären, pneumologischen, gastrointestinalen, endokrinen, neurologischen, hämatologischen, rheumatologischen, psychiatrischen oder metabolischen Krankheit ● Instabile kardiovaskuläre Erkrankung, definiert als eine neu aufgetretene klinische Verschlechterung (z. B. instabile Angina, beschleunigtes Vorhofflimmern) innerhalb der letzten drei Monate, oder ein Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Herzerkrankung innerhalb der letzten drei Monate ● Aktuelle Malignität oder anamnestisch bekannte Malignität innerhalb von fünf Jahren vor Screening (mit Ausnahme eines adäquat behandelten nicht-melanozytären Hautkarzinoms oder eines behandelten zervikalen in situ Karzinoms ohne Anzeichen eines Rezidivs über mindestens drei Monate vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation) ● Anamnestisch bekannte lymphoproliferative Krankheit einschließlich Lymphom, monoklonale Gammopathien unklarer Signifikanz (MGUS) oder Zeichen und Symptome, die auf die mögliche lymphoproliferative Krankheit wie Lymphadenopathie oder Splenomegalie hindeuten ● Anamnestisch bekannte chronische oder wiederkehrende Infektionskrankheit, z. B. chronische Niereninfektion, chronische Atemwegsinfektion (z. B. Bronchiektasie), rezidivierende Harnwegsinfekte (z. B. rezidivierende Pyelonephritis, chronische, nicht-remittierende Blasenentzündung), Pilzinfektion oder eine offene, nässende oder infizierte Hautwunde oder Geschwüre ● Derzeitige oder frühere Hyposensibilisierung aufgrund anaphylaktischer Reaktionen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Organtransplantation (mit Ausnahme einer Hornhauttransplantation mindestens drei Monate vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation) • Anamnese einer infizierten Gelenkprothese oder Antibiotikatherapie gegen eine vermutete Infektion der Gelenkprothese, falls diese noch nicht entfernt oder ersetzt wurde • Schwere Infektion (z. B. Sepsis, Pneumonie oder Pyelonephritis) oder Hospitalisierung wegen einer Infektion oder i. v. Antibiotika-Behandlung einer Infektion innerhalb von zwei Monaten vor Screening • Herpes Zoster innerhalb von zwei Monaten vor Screening • Schwangerschaft, Stillzeit oder Planung einer Schwangerschaft (bei männlichen und weiblichen Patienten) innerhalb von fünf Monaten nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation • Andere Psoriasis-Arten als Plaque-Psoriasis (z. B. erythrodermische Psoriasis, Psoriasis guttata oder Psoriasis pustulosa) • Derzeitige medikamenteninduzierte Psoriasis (z. B. ein neues Auftreten der Psoriasis oder eine Verschlechterung der Psoriasis aufgrund von Betablockern, Kalziumkanalblockern oder Lithium) • Vorherige Verabreichung von Guselkumab oder Adalimumab • Jegliche Kontraindikation gegen Adalimumab gemäß der lokalen Verschreibungsinformation • Ungeeignet für eine Anti-Tumornekrosefaktor-alpha (Tumor Necrosis Factor alpha, TNFα)-Therapie aus folgenden Gründen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anamnestisch bekannte demyelinisierende Erkrankungen z. B. Multiple Sklerose oder Sehnerventzündung ○ Bekannte oder Verdacht auf Intoleranz oder Überempfindlichkeit gegen Anti-TNFα Medikamente (z. B. Lupus-ähnliches Syndrom, Serumkrankheit) ○ Anamnestisch bekannte oder derzeitige Herzinsuffizienz einschließlich medizinisch kontrollierte Herzinsuffizienz • Erhalt jeglicher ausgeschlossenen biologischen Anti-TNFα-Therapien außer Adalimumab innerhalb von drei Monaten oder fünf Halbwertszeiten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist • Erhalt eines therapeutischen Wirkstoffs, der direkt gegen Interleukin (IL)-12, IL-17 oder IL-23 gerichtet ist, innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation (z. B. Ustekinumab, Tildrakizumab (MK3222), Secukinumab (AIN457), Ixekizumab (LY2439821) oder Brodalumab (AMG827)) • Erhalt von Natalizumab, Belimumab oder einer B- oder T-Zellen modulierenden Therapie (z. B. Rituximab, Alemtuzumab, Abatacept oder Visilizumab) innerhalb

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von zwölf Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhalt systemischer Immunsuppressiva (z. B. Methotrexat (MTX), Azathioprin, Ciclosporin, 6-Thioguanin, Mercaptopurin, Mycophenolat-Mofetil, Tacrolimus) oder Anakinra innerhalb von vier Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Erhalt von Phototherapie oder systemischer Behandlungen, die die Psoriasis oder die IGA-Auswertungen beeinflussen könnten (z. B. orale oder injizierbare Kortikosteroide, Retinoide, 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D3 und Analoga, Psoralen, Sulfasalazin, Hydroxyurea, Derivate der Fumarsäure, pflanzliche Behandlungen oder traditionelle taiwanische, koreanische oder chinesische Medizin) innerhalb von vier Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Verabreichung topischer Medikamente oder Behandlungen, die die Psoriasis oder die IGA-Auswertungen beeinflussen könnten (z. B. Kortikosteroide, Dithranol, Calcipotriol, topische Vitamin-D3-Derivate, Retinoide, Tazaroten, Methoxsalen, Trimethylpsoralen, Pimecrolimus, Tacrolimus oder topische traditionelle taiwanische, koreanische oder chinesische Medizin) innerhalb von zwei Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Derzeitige oder vorherige Verabreichung von Lithium, Antimalariamitteln, intramuskulärem (IM) Gold innerhalb von vier Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Erhalt einer experimentellen Antikörper- oder biologischen Therapie innerhalb der letzten sechs Monate; Erhalt einer experimentellen Therapie oder eines neuen Prüfpräparats innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist); derzeitige Teilnahme an einer anderen Studie zur Untersuchung eines Prüfpräparats oder einer Prüfprozedur • Erhalt oder geplanter Erhalt eines Lebendimpfstoffes (Viren oder Bakterien) innerhalb von drei Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • BCG Impfung innerhalb von zwölf Monaten vor Screening • Bekannte Intoleranz oder Überempfindlichkeit gegen jegliche Biologika; bekannte Allergien oder klinisch signifikante Reaktionen auf Murine, chimäre oder Humanproteine, monoklonale Antikörper oder Antikörperfragmente • Bekannte Allergien, Überempfindlichkeit oder Intoleranz gegen Guselkumab oder dessen Hilfsstoffe gemäß der Prüferinformation oder gegen Adalimumab oder dessen Hilfsstoffe • Anamnese einer aktiven granulomatösen Infektion, einschließlich Histoplasmosis oder Kokzidioidomykose vor Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Röntgen-Thorax innerhalb von drei Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation, der auf eine Malignität oder aktuell aktive Infektion, einschließlich TB, hinwies • Anamnese mit einer nichttuberkulösen mykobakteriellen oder opportunistischen Infektion (z. B. Zytomegalievirus, Pneumocystis, Aspergillose) • Anhaltende unklare QuantiFERON®-TB Gold Testergebnisse • Humane Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion (positive Serologie für HIV-Antikörper) • Positiver Test auf Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion oder positive Serologie für Hepatitis-C-Virus (HCV)-Antikörper beim Screening • Große Operation (z. B. unter Vollnarkose) innerhalb von acht Wochen vor Screening, unvollständige Erholung nach einer Operation oder geplante Operation während der Studienteilnahme (60 Wochen), Patienten mit einem geplanten chirurgischen Eingriff unter Lokalanästhesie konnten an der Studie teilnehmen • Bekannter Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten zwölf Monate • Patienten waren nicht in der Lage oder nicht gewillt, sich mehreren Venenpunktionen aufgrund schlechter Verträglichkeit oder eines schlechten Venenzugangs zu unterziehen • Lebt in einer Einrichtung • Jede Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes von einer Studienteilnahme ausschließen oder die eine korrekte Studiendurchführung beeinträchtigen könnte • Mitarbeiter oder Familienmitglied des Sponsors oder des Prüfarztes oder Mitarbeiter des Prüfzentrums mit direkter Beteiligung an dieser Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie war Janssen Research & Development, LLC.</p> <p>Die Studie wurde an 101 Studienzentren in zehn Ländern durchgeführt: Kanada (11), USA (27), Ungarn (6), Polen (7), Russland (12), Deutschland (14), Spanien (5), Australien (7), Südkorea (6), Taiwan (6).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patienten wurden nach einem 2:1:2 Randomisierungsschema einer von drei Behandlungsgruppen zugeteilt:</p> <p>Gruppe I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Guselkumab 100 mg zu Woche 0, 4 und 12, danach alle acht Wochen (q8w) bis zu Woche 44 • Placebo zu Guselkumab zu Woche 16 • Placebo zu Adalimumab (zwei 0,8 ml Injektionen) zu Woche 0, gefolgt von einer 0,8 ml Injektion zu Woche 1, 3 und 5, danach alle zwei Wochen (q2w) bis zu Woche 47 zur Aufrechterhaltung der Verblindung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gruppe II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo zu Guselkumab zu Woche 0, 4 und 12 • Placebo zu Adalimumab (zwei 0,8 ml Injektionen) zu Woche 0, gefolgt von einer 0,8 ml Injektion zu Woche 1, 3 und 5, danach q2w bis zu Woche 15 zur Aufrechterhaltung der Verblindung • Danach Crossover mit Guselkumab 100 mg zu Woche 16 und 20, danach q8w bis Woche 44, zusätzlich Placebo zu Adalimumab zu Woche 17, 19, 21 und 23, danach q2w bis zu Woche 47 <p>Gruppe III:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab 80 mg zu Woche 0 (zwei 40 mg/0,8 ml Injektionen) und 40 mg zu Woche 1, 3, 5, danach q2w bis zu Woche 47 • Placebo zu Guselkumab zu Woche 0, 4, 12, 16 und 20, danach q8w bis zu Woche 44 <p>Das Prüfpräparat wurde zu Woche 0 von den Patienten eigenständig im Studienzentrum verabreicht, während die nachfolgenden Verabreichungen von den Patienten eigenständig zuhause stattfanden.</p> <p>In der Open-Label-Behandlungsphase (ab Woche 48 bis Woche 148) erhielten alle Patienten Guselkumab 100 mg zu Woche 52 und 60, danach q8w bis zu Woche 148.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Co-primäre Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Placebo zu Woche 16:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) • Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response <p>Wichtige sekundäre Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Placebo zu Woche 16:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Scores zur Baseline • Anteil der Patienten mit einem Scalp Specific IGA (ss-IGA)-Score von 0 (absence of disease) oder 1 (very mild disease) und einer mindestens zweigradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem ss-IGA-Score von ≥ 2 zu Baseline • Veränderung des gesamten Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD)-Symptom-Scores zur Baseline <p>Wichtige sekundäre Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Adalimumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) zu Woche 24 • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) zu Woche 24

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 24 • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) zu Woche 48 • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) zu Woche 48 • Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 48 • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 24 bei randomisierten Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von >0 zu Baseline <p>Weitere sekundäre Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Placebo und Adalimumab vs. Placebo zu Woche 16:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) und Anteil der Patienten mit einem IGA Score von ≤2 (mild oder besser) • Anteil der Patienten mit einer PASI 100-, PASI 75- und PASI 50-Response • Prozentuale Verbesserung der PASI-Response zur Baseline • Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 bei randomisierten Patienten mit einem DLQI-Score von ≥2 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des DLQI-Scores um mindestens fünf Punkte • Prozentuale Verbesserung des Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI)-Scores zur Baseline bei randomisierten Patienten mit einem NAPSI-Score von >0 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem Fingernail Physician's Global Assessment (f-PGA)-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) und einer mindestens eingradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem f-PGA-Score von ≥2 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 bei randomisierten Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von >0 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von 0 bei randomisierten Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von >0 zu Baseline • Veränderung des Numerical Rating Scale Scores der PSSD-Komponenten zur Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem Numerical Rating Scale Score der PSSD-Komponenten von 0 bei randomisierten Patienten mit einem Numerical Rating Scale Score der entsprechenden PSSD-Komponente von >0 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet (hf-PGA)-Score von 0 (clear) oder 1 (almost clear) und einer mindestens zweigradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem hf-PGA-Score von ≥ 2 zu Baseline <p>Weitere sekundäre Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Adalimumab zu Woche 24 und 48:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer PASI 75- und PASI 100-Response • Anteil der Patienten mit einem ss-IGA-Score von 0 (absence of disease) oder 1 (very mild disease) und einer mindestens zweigradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem ss-IGA-Score von ≥ 2 zu Baseline • Prozentuale Verbesserung des NAPSI-Scores zur Baseline bei randomisierten Patienten mit einem NAPSI-Score von >0 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem f-PGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) und einer mindestens eingradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem f-PGA-Score von ≥ 2 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem hf-PGA-Score von 0 (clear) oder 1 (almost clear) und mit einer mindestens zweigradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem hf-PGA-Score von ≥ 2 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 bei randomisierten Patienten mit einem DLQI-Score von ≥ 2 zu Baseline • Veränderung des gesamten PSSD-Symptom-Scores zur Baseline • Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 48 bei randomisierten Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von >0 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von 0 bei randomisierten Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von >0 zu Baseline • Veränderung des Numerical Rating Scale Scores der PSSD-Komponenten zur Baseline • Anteil der Patienten mit einem Numerical Rating Scale Score der PSSD-Komponenten von 0 bei randomisierten Patienten mit einem Numerical Rating Scale Score der entsprechenden PSSD-Komponente von >0 zu Baseline <p>Sicherheitsparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Früherkennung einer aktiven TB • Allergische Reaktionen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Reaktion an der Injektionsstelle • Klinische Laborparameter • Schwangerschaftstest • Elektrokardiogramm (EKG) • Körperliche Untersuchung • Größe und Gewicht • Vitalparameter <p>Optimierung der Ergebnisqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überwachung der Sicherheit der Studien in regelmäßigen Abständen durch ein unabhängiges externes Datenüberwachungskomitee (DMC) während des Studienverlaufs • Selektion qualifizierter Untersucher und geeigneter Studienzentren • Review der Protokoll-Prozeduren mit Untersuchern und Mitarbeitern der Studienzentren vor Studienbeginn • Regelmäßige Monitoring-Besuche durch den Sponsor oder von ihm beauftragte Personen • Ablage der studienbezogenen Monitoring-Leitlinien (Monitoring-Plan) im (Trial) Master-File • Regelmäßige Datenkontrolle und Bereinigung aller Diskrepanzen während der Studie und bis zum Datenbankschluss
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlbestimmung basiert auf den Daten der Guselkumab-Studie CNTO1959PSO2001:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) zu Woche 16 betrug 10% in der Placebo- und 70% bis 80% in der Guselkumab-Gruppe. Der Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 16 betrug 5% in der Placebo- und 55% bis 65% in der Guselkumab-Gruppe • Der Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) zu Woche 24 oder 48 betrug 50% in der Guselkumab- und 30% in der Adalimumab-Gruppe • Der Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) zu Woche 24 oder 48 betrug 75% in der Guselkumab- und 60% in der Adalimumab-Gruppe • Der Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 16 betrug 82% in der Guselkumab- und 70% in der Adalimumab-Gruppe <p>Darauf basierend wurden insgesamt etwa 750 Patienten geschätzt, die nach einem 2:1:2 Randomisierungsschema der Behandlung mit Guselkumab 100 mg q8w (n=300), Placebo (n=150) oder Adalimumab (n=300) zu Woche 0 zugeteilt wurden, um ausreichende Power für die folgenden Endpunkte sicherzustellen:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Eine Power >99% zur Aufdeckung signifikanter Unterschiede bezüglich der co-primären Endpunkte (siehe 6a) zwischen Guselkumab vs. Placebo zu Woche 16 zum Signifikanzniveau 0,05 • Eine Power >99% zur Aufdeckung signifikanter Unterschiede bezüglich des Anteils der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) zwischen Guselkumab vs. Adalimumab zu Woche 24 oder 48 zum Signifikanzniveau 0,05 • Eine Power ≥97% zur Aufdeckung signifikanter Unterschiede bezüglich des Anteils der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) zwischen Guselkumab vs. Adalimumab zu Woche 24 oder 48 zum Signifikanzniveau 0,05 • Eine Power ≥90% zur Aufdeckung eines Unterschieds von zwölf Prozentpunkten bezüglich des Anteils der Patienten mit einer PASI 75-Response zwischen Guselkumab vs. Adalimumab zu Woche 16 zum Signifikanzniveau 0,05
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die zufällige Zuteilung der Patienten zu einer der drei Behandlungsgruppen basierte auf einem vom Sponsor bereitgestellten computergenerierten Randomisierungsschemas
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Permutierte Blockrandomisierung mit Stratifizierung nach den Studienzentren wurde verwendet
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zentral mithilfe eines interaktiven Web Response Systems (Interactive Web Response System, IWRS). Jedem Patienten wurde ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen Das Studienpersonal hatte keinen Zugang zu Medikationsnummern oder Behandlungscodes
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zu Woche 0 im Prüfzentrum, sobald der Patient die Voraussetzungen zur Studienteilnahme erfüllt hatte
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten, Prüfarzte und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen in den Studienzentren waren bezüglich der Studienmedikation verblindet Patienten in den Behandlungsgruppen I (Guselkumab) und III (Adalimumab) erhielten in den entsprechenden Wochen der Doppelblindphase zwischen der Verabreichung des jeweiligen aktiven Wirkstoffs Placebo-Injektionen zum Vergleichspräparat zur Aufrechterhaltung der Verblindung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation wurde in vorgefüllten 1 ml-Einwegspritzen zur Verfügung gestellt (Guselkumab 100 mg/ml und Adalimumab 40 mg/0,8ml). Die Spritzen mit aktivem Wirkstoff (Guselkumab 100 mg und Adalimumab 40 mg) waren im Aussehen mit den jeweiligen Placebo-Spritzen identisch
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Co-primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Analysen wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer zugeteilten Behandlungsgruppe herangezogen, unabhängig davon, ob sie die zugeteilte Behandlung erhielten (ITT-Population) • Die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) und einer PASI 90-Response zu Woche 16 wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst • Zum Vergleich der co-primären Endpunkte wurde ein zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Chi-Quadrat Test zum Signifikanzniveau 0,05, stratifiziert nach Studienzentren (gepoolt), durchgeführt • Die co-primären Endpunkte wurden als nicht signifikant betrachtet, falls einer der Vergleiche zum zweiseitigen Alpha-Niveau 0,05 nicht signifikant war <p>Wichtige sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die folgenden Endpunkte wurde auf <u>Nicht-Unterlegenheit</u> von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab zu Woche 16 getestet: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) ○ Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response ○ Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response • Für die folgenden Endpunkte wurde auf <u>Überlegenheit</u> von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab getestet: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) zu Woche 24 ○ Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) zu Woche 48 ○ Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) zu Woche 24 ○ Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) zu Woche 48 ○ Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 24 ○ Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 48 ○ Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 24 • Zur Erhaltung des globalen Signifikanzniveaus 0,05 erfolgten die Analysen in einer vorab festgelegten Reihenfolge. Der Test auf Überlegenheit wurde nur bei nachgewiesener Nicht-Unterlegenheit durchgeführt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Der Grenzwert der Nicht-Unterlegenheit wurde als 10% definiert, welcher der Differenz des Anteils der Patienten hinsichtlich der Endpunkte in der Guselkumab- und Adalimumab-Gruppe zu Woche 16 entsprach • Zum Test auf Nicht-Unterlegenheit von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab wurde ein einseitiger CMH Gauß-Test zum Signifikanzniveau 0,025, adjustiert nach Studienzentren (gepoolt), durchgeführt • Die Differenz zwischen den Behandlungen einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls (KI) wurde angegeben • Zum Test auf Überlegenheit wurde ein zweiseitiger CMH-Test, stratifiziert nach Studienzentren (gepoolt), zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt • Für die folgenden kontinuierlichen wichtigen sekundären Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Placebo wurde ein Varianzanalyse-Modell (ANOVA), stratifiziert nach Studienzentren (gepoolt), durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline zu Woche 16 ○ Veränderung des gesamten PSSD-Symptom-Scores zu Woche 16 <p>Sicherheitsparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Analyse wurden Patienten herangezogen, die mindestens eine (partielle oder komplette) Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (As-treated), unabhängig davon, zu welcher Behandlung sie zugeteilt wurden • Sicherheitsparameter wurden nach Anteil der Patienten mit UE, Kategorien der UE, Änderungen von Labor- und Vitalparametern pro Behandlungsgruppe zusammengefasst
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für die co-primären und wichtigen sekundären Endpunkte wurden für folgende Kategorien durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demografische Baseline Merkmale <ul style="list-style-type: none"> ○ Geschlecht (männlich, weiblich) ○ Ethnische Herkunft ○ Alter zu Baseline (<45 Jahre, ≥45 Jahre bis <65 Jahre, ≥65 Jahre) ○ Gewicht zu Baseline (≤90 kg, >90 kg) ○ Gewicht zu Baseline (Quartile) ○ Body-Mass-Index (BMI) (normal (<25), übergewichtig (≥25 bis <30), adipös (≥30)) • Krankheitsspezifische Baseline Charakteristika <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter bei Diagnose (<25 Jahre, ≥25 Jahre) ○ Dauer der Psoriasis (<15 Jahre, ≥15 Jahre) ○ PASI-Score zu Baseline (<20, ≥20) ○ IGA-Score zu Baseline (<4, =4) ○ BSA-Auswertung zu Baseline (<20%, ≥20%) ○ DLQI-Score zu Baseline (<10, ≥10) ○ Psoriasis-Arthritis (ja, nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Medizinische Vorbehandlung der Psoriasis: <ul style="list-style-type: none"> ○ Phototherapie (ultraviolett-B-Strahlung (UVB) oder Psoralen plus ultraviolett-A-Strahlung (PUVA)) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ Nicht-biologische systemische Therapien (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ Nicht-biologische systemische Therapien oder Biologika (wie oben definiert) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ Anti-TNFα Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ IL-12/23-Hemmer (Ustekinumab oder Briakinumab) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ IL-17-Hemmer (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ Patienten mit inadäquater Response auf, Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber einer der drei nicht-biologischen systemischen Therapien (PUVA, MTX oder Ciclosporin) ○ Patienten mit inadäquater Response auf, Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber einer der drei biologischen systemischen Therapien (Etanercept, Infliximab oder Ustekinumab) ○ Patienten mit inadäquater Response auf, Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber Etanercept <p>Die Differenz bezüglich jedes Subgruppenmerkmals zwischen Guselkumab und Placebo bzw. Adalimumab wurde im Prozentsatz und dem dazugehörigen 95%-KI angegeben. Der p-Wert wurde ebenfalls angegeben</p> <p>Die Subgruppenanalysen wurden nicht nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 4-49 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl aller randomisierten Patienten: n=837 <ul style="list-style-type: none"> • Guselkumab: n=329 • Placebo: n=174 • Adalimumab: n=334 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: n=836 <ul style="list-style-type: none"> • Guselkumab: n=329 • Placebo: n=174 • Adalimumab: n=333

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: n=837 <ul style="list-style-type: none"> • Guselkumab: n=329 • Placebo: n=174 • Adalimumab: n=334
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Patienten, die die Studienteilnahme bis Woche 16 abgebrochen haben: <u>Guselkumab: n=7 (2,1%)</u> <ul style="list-style-type: none"> • UE: n=4 (1,2%) • Lost-to-Follow-up: n=1 (0,3%) • Non-Compliance: n=2 (0,6%) <u>Placebo: n=7 (4%)</u> <ul style="list-style-type: none"> • UE: n=2 (1,1%) • Mangelnde Wirksamkeit: n=2 (1,1%) • Lost-to-Follow-up: n=1 (0,6%) • Widerruf der Zustimmung: n=2 (1,1%) <u>Adalimumab: n=10 (3,0%)</u> <ul style="list-style-type: none"> • UE: n=2 (0,6%) • Mangelnde Wirksamkeit: n=1 (0,3%) • Lost-to-Follow-up: n=1 (0,3%) • Widerruf der Zustimmung: n=4 (1,2%) • Non-Compliance: n=1 (0,3%) • Protokollverletzung: n=1 (0,3%) Patienten, die die Studienteilnahme bis Woche 48 abgebrochen haben: <u>Guselkumab: n=28 (8,5%)</u> <ul style="list-style-type: none"> • UE: n=10 (3,0%) • Mangelnde Wirksamkeit: n=3 (0,9%) • Lost-to-Follow-up: n=3 (0,9%) • Widerruf der Zustimmung: n=4 (1,2%) • Non-Compliance: n=5 (1,5%) • Protokollverletzung: n=1 (0,3%) • Andere Gründe: n=2 (0,6%) <u>Placebo → Guselkumab (Crossslover): n=3 (1,8%)</u> <ul style="list-style-type: none"> • UE: n=1 (0,6%) • Lost-to-Follow-up: n=1 (0,6%) • Widerruf der Zustimmung: n=1 (0,6%) <u>Adalimumab: n=52 (15,6%)</u> <ul style="list-style-type: none"> • UE: n=11 (3,3%) • Schwangerschaft: n=1 (0,3%) • Mangelnde Wirksamkeit: n=12 (3,6%) • Lost-to-Follow-up: n=6 (1,8%) • Widerruf der Zustimmung: n=14 (4,2%) • Non-Compliance: n=4 (1,2%)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Protokollverletzung: n=1 (0,3%) • Andere Gründe: n=3 (0,9%)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienbeginn: 03. Dezember 2014 Abschluss von Studienwoche 48: 27. April 2016 Geplantes Studienende: Juli 2018</p> <p>Die Studiendauer beträgt insgesamt 160 Wochen mit einer vierwöchigen Screeningphase, einer 48-wöchigen Doppelblindphase und einer anschließenden 112-wöchigen Open-Label-Behandlungsphase mit Guselkumab</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet
a: nach CONSORT 2010		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

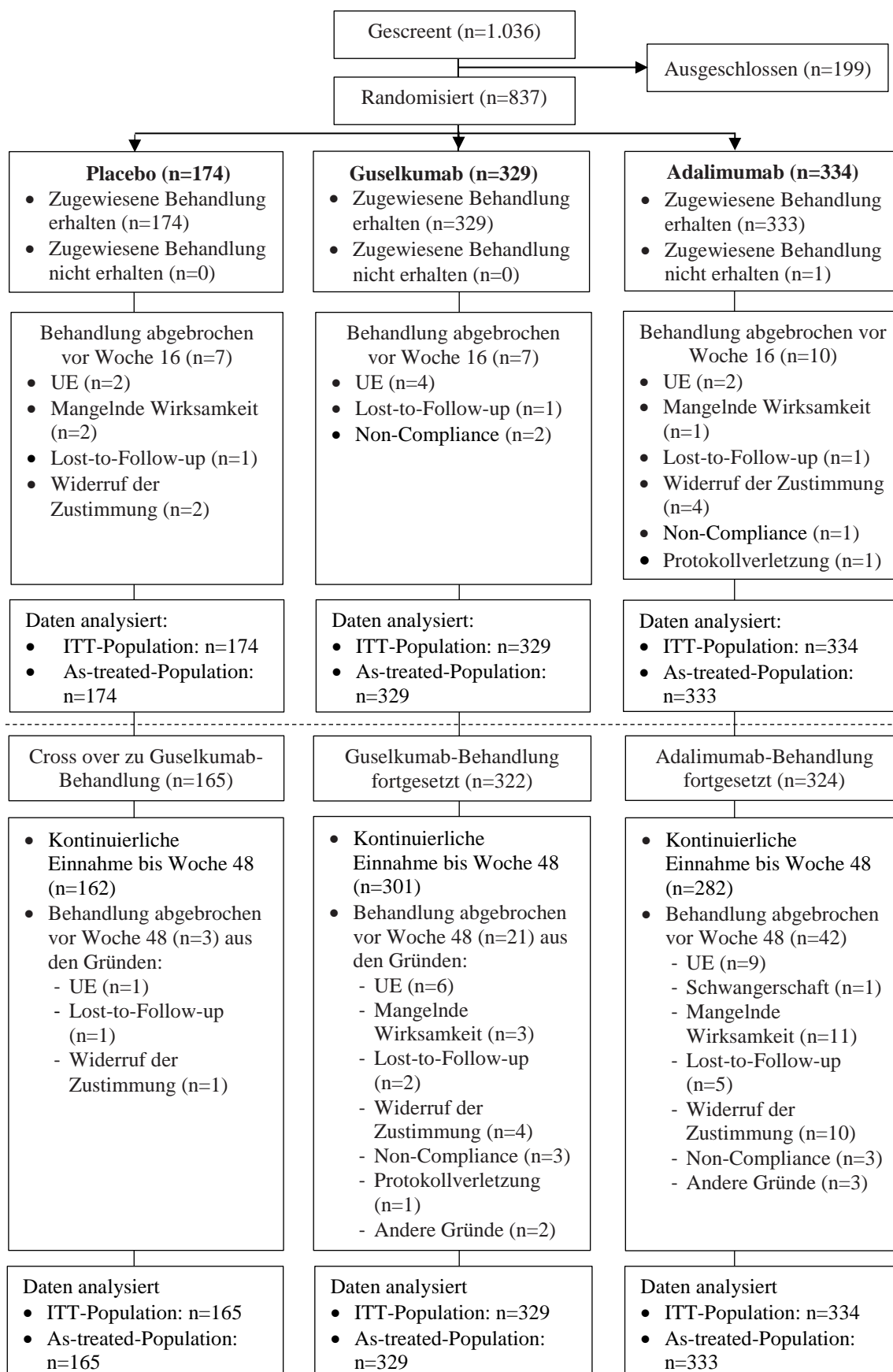


Abbildung 4-49: Flow Chart Studie CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1)

Tabelle 4-190 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CNTO1959PSO3002 (VOYAGE 2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziele:</p> <p><u>Primäre Ziele:</u> Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Guselkumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Wirksamkeit von Guselkumab gegenüber Adalimumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis • Bewertung der anhaltenden Response auf die fortgesetzte Guselkumab-Behandlung mit 100 mg alle acht Wochen (q8w) im Vergleich zum Behandlungsabbruch • Bewertung des Behandlungseffekts von Guselkumab hinsichtlich zusätzlicher Anzeichen und Symptome der Psoriasis sowie hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität und gesundheitsökonomischer Outcomes <p>Hypothesen:</p> <p><u>Primäre Hypothese:</u> Eine Behandlung mit Guselkumab ist Placebo, gemessen anhand des Anteils der Patienten, die einen Investigator's Global Assessment (IGA)-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) und eine Verbesserung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) um mindestens 90% (bezeichnet als PASI 90-Response) zu Woche 16 erreichen, überlegen.</p> <p><u>Sekundäre Hypothesen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Behandlung mit Guselkumab ist Adalimumab, gemessen anhand des Anteils der Patienten, die einen IGA-Score von 0 (clear) zu Woche 24 erreichen, überlegen; und • Eine fortgesetzte Behandlung mit Guselkumab ist dem Behandlungsabbruch, gemessen an der Zeit bis zum Nachlassen der PASI 90-Response bis zu Woche 48, überlegen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktivkontrollierte Phase III-Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1:1. Die Studie bestand aus insgesamt drei Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bis zu Woche 24: placebo- und aktivkontrollierte Behandlungsphase • Ab Woche 28 bis zu Woche 72: (randomisierter) Behandlungsabbruch und wieder aufgenommene Guselkumab-Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ab Woche 76: Open-Label-Behandlungsphase mit Guselkumab
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab ein substanzielles Amendment im Protokoll: <u>25. Juni 2015:</u> Beschränkung des Gebrauchs von Begleitmedikation gegen Psoriasis bis zu Woche 76 anstatt zu Woche 48“.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen ab 18 Jahren bzw. volljährig entsprechend der gesetzlichen Regelungen in den an der Studie teilnehmenden Ländern • Diagnose der Plaque-Psoriasis (mit oder ohne Psoriasis Arthritis) mindestens sechs Monate vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • PASI ≥ 12 zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline • IGA ≥ 3 zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline • BSA $\geq 10\%$ zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline • Geeignet für eine Photo- oder systemische Therapie der Psoriasis (therapienaiv oder vorbehandelt) • Geeignet für eine Therapie mit Adalimumab (HUMIRA[®]) nach Ansicht des Prüfarztes gemäß des zugelassenen Anwendungsgebiets von HUMIRA[®] im jeweiligen Land • Vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation mussten die Patientinnen folgende Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht gebärfähige Patientinnen mussten in der Prämenarche oder in der Postmenopause oder permanent sterilisiert sein oder anderweitig nicht schwanger werden können ○ Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten eine adäquate Methode zur Kontrazeption im Einklang mit den lokalen Richtlinien anwenden • Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten zum Zeitpunkt des Screenings und zu Woche 0 einen negativen Urin-Schwangerschaftstest haben • Patientinnen mussten zustimmen, während der Studie und mindestens fünf Monate nach der letzten Verabreichung von Adalimumab oder mindestens zwölf Wochen nach der letzten Verabreichung von Guselkumab von einer Eizellspende abzusehen • Sexuell aktive männliche Patienten ohne Vasektomie mit einer gebärfähigen Partnerin mussten zustimmen, während der Studie und mindestens fünf Monate nach der letzten Verabreichung von Adalimumab oder mindestens zwölf Wochen nach der letzten Verabreichung von Guselkumab eine Barriere-Methode zur Verhütung anzuwenden. Alle männlichen Patienten mussten zustimmen, während der Studie und mindestens fünf Monate nach der letzten Verabreichung von Adalimumab oder mindestens zwölf Wochen nach der letzten Verabreichung von Guselkumab von einer Samenspende abzusehen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mussten folgende Tuberkulose (TB)-Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine anamnestisch bekannte latente TB (mit Ausnahme einer derzeit behandelten TB, einer zu behandelnden TB vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation oder einer dokumentierten, innerhalb von fünf Jahren vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation adäquat behandelten TB) oder aktive TB ○ Keine Zeichen oder Symptome einer aktiven TB in der Anamnese und/oder bei der körperlichen Untersuchung ○ Kein enger Kontakt mit einer Person mit einer aktiven TB. Andernfalls genaue fachärztliche Untersuchung und, falls erforderlich, angemessene Behandlung der latenten TB vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ○ Negativer QuantiFERON[®]-TB Gold Test oder negativer Tuberkulin-Hauttest innerhalb von zwei Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation. Bei neuem positiven Testergebnis, Ausschluss der aktiven TB bei adäquat behandelter latenter TB vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ○ Ein Röntgen-Thorax innerhalb von drei Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ohne Anzeichen einer aktuellen, aktiven oder früheren, inaktiven TB • Patienten mussten zustimmen, keinen Lebendimpfstoff (Viren oder Bakterien) während der Studie oder innerhalb von drei Monaten nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation zu erhalten • Patienten mussten zustimmen, keine Bacille Calmette-Guérin (BCG)-Impfung während der Studie oder innerhalb von zwölf Monaten nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation zu erhalten • Die Laborwerte der Patienten mussten folgende Grenzwerte erfüllen (für außerhalb des Normbereichs liegende Laborwerte war ein einzelner Wiederholungstest erlaubt): <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämoglobin ≥ 10 g/dl ○ Leukozyten $\geq 3,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ○ Neutrophile $\geq 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ○ Thrombozyten $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ ○ Serum Kreatinin $\leq 1,5$ mg/dl ○ Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und alkalische Phosphatase ≤ 2-fach höher als die Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal, ULN) • Patienten mussten zustimmen, längere Sonneneinstrahlung, Solarium oder andere Ultraviolett (UV)-Strahlung während der Studie zu meiden • Patienten mussten gewillt und in der Lage sein, die Verbote und Restriktionen einzuhalten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mussten gewillt sein, die Studienmedikation eigenständig zuhause zu verabreichen • Unterschriebene Einverständniserklärung zur Bestätigung, dass das Ziel und das Verfahren der Studie verstanden wurden und dass der Patient bereit war, an der Studie teilzunehmen <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnestisch bekannte oder aktuelle Zeichen oder Symptome einer schweren, progressiven oder unkontrollierten renalen, kardialen, vaskulären, pneumologischen, gastrointestinalen, endokrinen, neurologischen, hämatologischen, rheumatologischen, psychiatrischen oder metabolischen Krankheit • Instabile kardiovaskuläre Erkrankung, definiert als eine neu aufgetretene klinische Verschlechterung (z. B. instabile Angina, schweres Vorhofflimmern) innerhalb der letzten drei Monate, oder ein Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Herzerkrankung innerhalb der letzten drei Monate • Aktuelle oder anamnestisch bekannte Malignität innerhalb von fünf Jahren vor Screening (mit Ausnahme eines adäquat behandelten nicht-melanozytärer Hautkrebs oder eines behandelten zervikalen in situ Karzinoms ohne Anzeichen eines Rezidivs über mindestens drei Monate vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation) • Anamnestisch bekannte lymphoproliferative Krankheit einschließlich Lymphom, monoklonale Gammopathien unklarer Signifikanz (MGUS) oder Zeichen und Symptome, die auf eine mögliche lymphoproliferative Krankheit hindeuten, wie Lymphadenopathie oder Splenomegalie • Anamnestisch bekannte chronische oder wiederkehrende Infektionskrankheit, z. B. chronische Niereninfektion, chronische Atemwegsinfektion (z. B. Bronchiektasie), rezidivierende Harnwegsinfekte (z. B. rezidivierende Pyelonephritis, chronische, nicht-remittierende Blasenentzündung), Pilzinfektion oder eine offene, nässende oder infizierte Hautwunde oder Geschwüre • Derzeitige oder frühere Hyposensibilisierung aufgrund anaphylaktischer Reaktionen • Organtransplantation (mit Ausnahme einer Hornhauttransplantation mindestens drei Monate vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation) • Anamnese einer infizierten Gelenkprothese oder Antibiotikatherapie gegen eine vermutete Infektion der Gelenkprothese, falls diese noch nicht entfernt oder ersetzt wurde • Schwere Infektion (z. B. Sepsis, Pneumonie oder Pyelonephritis) oder Hospitalisierung wegen einer Infektion oder i. v. Antibiotika-Behandlung einer Infektion innerhalb von zwei Monaten vor Screening • Herpes Zoster innerhalb von zwei Monaten vor Screening • Schwangerschaft, Stillzeit oder Planung einer Schwangerschaft (bei männlichen und weiblichen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten) innerhalb von fünf Monaten nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere Psoriasis-Arten als Plaque-Psoriasis (z. B. erythrodermische Psoriasis, Psoriasis guttata oder Psoriasis pustulosa) • Derzeitige medikamenteninduzierte Psoriasis (z. B. ein neues Auftreten der Psoriasis oder eine Verschlechterung der Psoriasis aufgrund von Betablockern, Kalziumkanalblockern oder Lithium) • Vorherige Verabreichung von Guselkumab oder Adalimumab • Jegliche Kontraindikation gegen Adalimumab gemäß der lokalen Verschreibungsinformation • Ungeeignet für eine Anti-Tumornekrosefaktor-alpha- (Tumor Necrosis Factor alpha, TNFα)-Therapie aus folgenden Gründen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anamnestisch bekannte demyelinisierende Erkrankungen z. B. Multiple Sklerose oder Sehnerventzündung ○ Bekannte oder Verdacht auf Intoleranz oder Überempfindlichkeit gegen Anti-TNFα Medikamente (z. B. Lupus-ähnliches Syndrom, Serumkrankheit) ○ Anamnestisch bekannte oder derzeitige Herzinsuffizienz einschließlich medizinisch kontrollierter Herzinsuffizienz • Erhalt jeglicher ausgeschlossenen biologischen Anti-TNFα-Therapie außer Adalimumab innerhalb von drei Monaten oder fünf Halbwertszeiten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation, je nachdem, welcher Zeitraum länger war • Erhalt eines therapeutischen Wirkstoffs, der direkt gegen Interleukin (IL)-12, IL-17 oder IL-23 gerichtet ist, innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation (z. B. Ustekinumab, Tildrakizumab (MK3222), Secukinumab (AIN457), Ixekizumab (LY2439821) oder Brodalumab (AMG827)) • Einnahme von Natalizumab, Belimumab oder einer B- oder T-Zellen modulierenden Therapie (z. B. Rituximab, Alemtuzumab, Abatacept oder Visilizumab) innerhalb von zwölf Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Erhalt systemischer Immunsuppressiva (z. B. Methotrexat (MTX), Azathioprin, Ciclosporin, 6-Thioguanin, Mercaptopurin, Mycophenolat-Mofetil, Tacrolimus) oder Anakinra innerhalb von vier Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Erhalt von Phototherapie oder systemischer Behandlungen, die die Psoriasis oder die IGA-Auswertungen beeinflussen könnten (z. B. orale oder injizierbare Kortikosteroide, Retinoide, 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D3 und Analoga, Psoralen, Sulfasalazin, Hydroxyurea, Derivate der Fumarsäure, pflanzliche Behandlungen oder traditionelle taiwanesishe,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>koreanische oder chinesische Medizin) innerhalb von vier Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verabreichung topischer Medikamente oder Behandlungen, die die Psoriasis oder die IGA-Auswertungen beeinflussen könnten (z. B. Kortikosteroide, Dithranol, Calcipotriol, topische Vitamin-D3-Derivate, Retinoide, Tazaroten, Methoxsalen, Trimethylpsoralen, Pimecrolimus, Tacrolimus oder traditionelle taiwanesishe, koreanische oder chinesische Medizin) innerhalb von zwei Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Derzeitige oder vorherige Verabreichung von Lithium, Antimalariamitteln, intramuskulärem (IM) Gold innerhalb von vier Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Erhalt einer experimentellen Antikörper- oder biologischen Therapie innerhalb der letzten sechs Monate; Erhalt einer experimentellen Therapie oder eines neuen Prüfpräparats innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation (je nachdem, welcher Zeitraum länger war); gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie zur Untersuchung eines Prüfpräparats oder einer Prüfprozedur • Erhalt oder geplanter Erhalt eines Lebendimpfstoffes (Viren oder Bakterien) innerhalb von drei Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • BCG Impfung innerhalb von zwölf Monaten vor Screening • Bekannte Intoleranz oder Überempfindlichkeit gegen jegliche Biologika; bekannte Allergien oder klinisch signifikante Reaktionen auf murine, chimäre oder Humanproteine, monoklonale Antikörper oder Antikörperfragmente • Bekannte Allergien, Überempfindlichkeit oder Intoleranz gegen Guselkumab oder dessen Hilfsstoffe gemäß der Prüferinformation oder gegen Adalimumab oder dessen Hilfsstoffe • Anamnese einer aktiven granulomatösen Infektion, einschließlich Histoplasmosis oder Kokzidioidomykose vor Screening • Röntgen-Thorax innerhalb von drei Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation, der auf eine Malignität oder aktuell aktive Infektion, einschließlich TB, hinwies • Anamnese mit einer nichttuberkulösen mykobakteriellen oder opportunistischen Infektion (z. B. Zytomegalievirus, Pneumocystis, Aspergillose) • Anhaltend unklare QuantiFERON®-TB Gold Testergebnisse • Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion (positive Serologie für HIV-Antikörper) • Positiver Test auf Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion oder positive Serologie für Hepatitis-C-Virus (HCV)-Antikörper beim Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Große Operation (z. B. unter Vollnarkose) innerhalb von acht Wochen vor Screening, unvollständige Erholung nach einer Operation oder geplante Operation während der Studienteilnahme, Patienten mit einem geplanten chirurgischen Eingriff unter Lokalanästhesie konnten an der Studie teilnehmen • Bekannter Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten zwölf Monate • Patienten waren nicht in der Lage oder nicht gewillt, sich mehreren Venenpunktionen aufgrund schlechter Verträglichkeit oder eines schlechten Venenzugangs zu unterziehen • Lebt in einer Einrichtung • Jede Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes von einer Studienteilnahme ausschließen oder die eine korrekte Studiendurchführung hätte beeinträchtigen können • Mitarbeiter oder Familienmitglied des Sponsors oder des Prüfarztes oder Mitarbeiter des Prüfzentrums mit direkter Beteiligung an dieser Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie war Janssen Research & Development, LLC.</p> <p>Die Studie wurde an 115 Studienzentren in neun Ländern durchgeführt: Kanada (10), USA (31), Tschechische Republik (7), Polen (18), Russland (11), Deutschland (10), Spanien (9), Australien (6), Südkorea (13).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Von Woche 0 bis zu Woche 24 (placebo- und aktivkontrollierte Phase):</u></p> <p>Die Patienten wurden nach einem 2:1:1 Randomisierungsschema einer von drei Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Verabreichung der Studienmedikation (Guselkumab, Placebo zu Guselkumab, Adalimumab und Placebo zu Adalimumab) erfolgte subkutan mittels vorgefüllter Einmalspritzen.</p> <p>Gruppe I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Guselkumab 100 mg zu Woche 0, 4, 12 und 20 • Placebo zu Guselkumab zu Woche 16 • Placebo zu Adalimumab (zwei 0,8 ml Injektionen) zu Woche 0, gefolgt von einer 0,8 ml Injektion zu Woche 1, 3 und 5, danach alle zwei Wochen (q2w) bis zu Woche 23 zur Aufrechterhaltung der Verblindung <p>Gruppe II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo zu Guselkumab zu Woche 0, 4 und 12 • Placebo zu Adalimumab (zwei 0,8 ml Injektionen) zu Woche 0, gefolgt von einer 0,8 ml Injektion zu Woche 1,

		<p>3 und 5, danach q2w bis zu Woche 15 zur Aufrechterhaltung der Verblindung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Danach Crossover mit Guselkumab 100 mg zu Woche 16 und 20, zusätzlich Placebo zu Adalimumab zu Woche 17, 19, 21 und 23 <p>Gruppe III:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab 80 mg zu Woche 0 (zwei 40 mg/0,8 ml Injektionen) und 40 mg zu Woche 1, 3, 5, danach q2w bis zu Woche 23 • Placebo zu Guselkumab zu Woche 0, 4, 12, 16 und 20 <p>Das Prüfpräparat wurde zu Woche 0 von den Patienten eigenständig im Studienzentrum verabreicht, während die nachfolgenden Verabreichungen bis zu Woche 23 von den Patienten eigenständig zuhause stattfanden.</p> <p><u>Von Woche 28 bis zu Woche 72 (Behandlungsabbruch und (Wieder-)Aufnahme der Behandlung):</u></p> <p>Patienten, die zu Woche 0 Guselkumab zugeteilt worden waren (Gruppe I), wurden gemäß des Kriteriums PASI 90-Response weiter mit Guselkumab 100 mg behandelt oder re-randomisiert:</p> <p>Gruppe Ia (PASI 90-Non-Responder zu Woche 28):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Guselkumab 100 mg zu Woche 28 und 36, danach q8w • Placebo zu Guselkumab zu Woche 32 und 40, danach q8w bis zu Woche 72 <p>Die PASI 90-Responder wurden entweder weiter mit Guselkumab 100 mg q8w oder mit Placebo behandelt:</p> <p>Gruppe Ib (Re-Randomisierung zu Guselkumab):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Guselkumab 100 mg zu Woche 28 und 36, danach q8w • Placebo zu Guselkumab zu Woche 32 und 40, danach q8w bis zu Woche 72 <p>Gruppe Ic (Re-Randomisierung zu Placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo zu Guselkumab zu Woche 28, danach q4w entweder bis zum Nachlassen der PASI-Response zu Woche 28 um mindestens 50% vor Woche 72 oder bis zu Woche 72 ohne Nachlassen der PASI-Response zu Woche 28 um mindestens 50% • Bei Patienten ohne Beibehaltung einer mindestens 50%igen PASI-Response bis zu Woche 72, Guselkumab-Behandlung 100 mg wieder aufgenommen bei der entsprechenden Visite vier Wochen später, danach q8w bis zu Woche 72, zusätzlich Placebo bis zu Woche 72 zur Aufrechterhaltung der Verblindung <p>Patienten, die zu Woche 0 Placebo zugeteilt und zu Woche 16 und 20 im Crossover mit Guselkumab 100 mg behandelt worden waren (Gruppe II), wurden gemäß des Kriteriums PASI 90-Response mit Guselkumab 100 mg oder Placebo weiter behandelt:</p> <p>Gruppe IIa (PASI 90-Non-Responder zu Woche 28):</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Guselkumab 100 mg zu Woche 28 und 36, danach q8w • Placebo zu Guselkumab zu Woche 32 und 40, danach q8w bis zu Woche 72 <p>Gruppe IIb (PASI 90-Responder zu Woche 28):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo zu Guselkumab zu Woche 28, danach q4w entweder bis zum Nachlassen der PASI-Response zu Woche 28 um mindestens 50% vor Woche 72 oder bis zu Woche 72 ohne Nachlassen der PASI-Response zu Woche 28 um mindestens 50% • Bei Patienten ohne Beibehaltung einer mindestens 50%igen PASI-Response bis zu Woche 72, Guselkumab-Behandlung 100 mg bei der entsprechenden Visite vier Wochen später, danach q8w bis zu Woche 72, zusätzlich Placebo bis zu Woche 72 zur Aufrechterhaltung der Verblindung <p>Patienten, die zu Woche 0 Adalimumab zugeteilt worden waren (Gruppe III), wurden gemäß des Kriteriums PASI 90-Response mit Guselkumab 100 mg oder Placebo weiter behandelt:</p> <p>Gruppe IIIa (PASI 90-Non-Responder zu Woche 28):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Guselkumab 100 mg zu Woche 28 und 32, danach q8w bis zu Woche 72 • Placebo zu Guselkumab zu Woche 36 und 44, danach q8w bis zu Woche 68 <p>Gruppe IIIb (PASI 90-Responder zu Woche 28):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo zu Guselkumab zu Woche 28, danach q4w entweder bis zum Nachlassen der PASI -Response zu Woche 28 um mindestens 50% vor Woche 72 oder bis zu Woche 72 ohne Nachlassen der PASI -Response zu Woche 28 um mindestens 50% • Bei Patienten ohne Beibehaltung einer mindestens 50%igen Response bis zu Woche 72, Guselkumab-Behandlung 100 mg bei der entsprechenden Visite vier Wochen später, danach q8w bis zu Woche 72, zusätzlich Placebo bis zu Woche 72 zur Aufrechterhaltung der Verblindung <p><u>Von Woche 76 bis zu Woche 160 (Open-Label-Behandlungsphase)</u></p> <p>In der Open-Label-Behandlungsphase erhielten alle Patienten Guselkumab 100 mg q8w von Woche 76 bis zu Woche 148.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Co-primäre Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Placebo zu Woche 16:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) • Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response <p>Wichtige sekundäre Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Placebo zu Woche 16:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Scores zur Baseline • Anteil der Patienten mit einem Scalp Specific IGA (ss-IGA)-Score von 0 (absence of disease) oder 1 (very mild disease) und einer mindestens zweigradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem ss-IGA-Score von ≥ 2 zu Baseline • Veränderung des gesamten Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD)-Symptom-Scores zur Baseline <p>Wichtige sekundäre Endpunkte zum Vergleich zwischen fortgesetzter Guselkumab-Behandlung vs Behandlungsabbruch mit Guselkumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Nachlassen der PASI 90-Response bis zu Woche 48 <p>Wichtige sekundäre Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Adalimumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) zu Woche 24 • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) zu Woche 24 • Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 24 • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 24 bei randomisierten Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von ≥ 1 zu Baseline <p>Weitere sekundäre Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab vs Placebo und Adalimumab vs. Placebo zu Woche 16:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0 (clear) und Anteil der Patienten, die einen IGA Score von ≤ 2 (mild oder besser) • Anteil der Patienten mit einer PASI 100-, PASI 75- und PASI 50-Response • Prozentuale Verbesserung der PASI-Response zur Baseline • Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 bei randomisierten Patienten mit einem DLQI-Score von ≥ 2 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des DLQI-Scores um mindestens fünf Punkte • Prozentuale Verbesserung des Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI)-Scores zur Baseline bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>randomisierten Patienten mit einem NAPSI-Score von >0 zu Baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem Fingernail Physician's Global Assessment (f-PGA)-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) und einer mindestens eingradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem f-PGA-Score von ≥ 2 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 bei randomisierten Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von >0 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von 0 bei randomisierten Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von >0 zu Baseline • Veränderung des Numerical Rating Scale Scores der PSSD-Komponenten zur Baseline • Anteil der Patienten mit einem Numerical Rating Scale Score der PSSD-Komponenten von 0 bei randomisierten Patienten mit einem Numerical Rating Scale Score der entsprechenden PSSD-Komponente von >0 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet (hf-PGA)-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) und einer mindestens zweigradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem hf-PGA-Score von ≥ 2 zu Baseline • Veränderung der Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (SF-36) Physical/Mental Componente Summary (PCS/MCS) zur Baseline • Veränderung der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) zur Baseline • Veränderung im Work Limitations Questionnaire (WLQ) zur Baseline <p>Weitere sekundäre Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab- vs. Adalimumab zu Woche 24:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer PASI 75- und PASI 100-Response • Anteil der Patienten mit einem ss-IGA-Score von 0 (absence of disease) oder 1 (very mild disease) und einer mindestens zweigradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem ss-IGA-Score von ≥ 2 zu Baseline • Prozentuale Verbesserung des NAPSI-Scores zur Baseline bei randomisierten Patienten mit einem NAPSI-Score von >0 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem f-PGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) und einer mindestens eingradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem f-PGA-Score von ≥ 2 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem hf-PGA-Score von 0 (clear) oder 1 (almost clear) und einer mindestens zweigradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem hf-PGA-Score von ≥ 2 zu Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 bei randomisierten Patienten mit einem DLQI-Score von ≥ 2 zu Baseline • Veränderung des gesamten PSSD-Symptom-Scores zur Baseline • Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von 0 bei randomisierten Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von >0 zu Baseline • Veränderung des Numerical Rating Scale Scores der PSSD-Komponenten zur Baseline • Anteil der Patienten mit einem Numerical Rating Scale Score der PSSD-Komponenten von 0 bei randomisierten Patienten mit einem Numerical Rating Scale Score der entsprechenden PSSD-Komponente von >0 zu Baseline <p>Weitere sekundäre Endpunkte zum Vergleich zwischen fortgesetzter Guselkumab-Behandlung vs Behandlungsabbruch mit Guselkumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) zu Woche 48 • Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 48 • Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 76 <p>Sicherheitsparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis (UE) • Früherkennung einer aktiven TB • Allergische Reaktion • Reaktion an der Injektionsstelle • Klinische Laborparameter • Schwangerschaftstest • Elektrokardiogramm (EKG) • Körperliche Untersuchung • Größe und Gewicht • Vitalparameter <p>Optimierung der Ergebnisqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überwachung der Sicherheit der Studie in regelmäßigen Abständen durch ein unabhängiges externes Datenüberwachungskomitee (DMC) während des Studienverlaufs • Selektion qualifizierter Untersucher und geeigneter Studienzentren • Review der Protokoll-Prozeduren mit Untersuchern und Mitarbeitern der Studienzentren vor Studienbeginn • Regelmäßige Monitoring-Besuche durch den Sponsor oder von ihm beauftragte Personen • Ablage der studienbezogenen Monitoring-Leitlinien (Monitoring-Plan) im (Trial) Master-File

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Regelmäßige Datenkontrolle und Bereinigung aller Diskrepanzen während der Studie und bis zum Datenbankschluss
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlbestimmung basiert auf den Daten der Guselkumab-Studie CNTO1959PSO2001:</p> <ul style="list-style-type: none"> Der Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) zu Woche 16 betrug 10% in der Placebo- und 70% bis 80% in der Guselkumab-Gruppe. Der Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 16 betrug 5% in der Placebo- und 55% bis 65% in der Guselkumab-Gruppe Der Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) bzw. 0 (clear) oder 1 (minimal) zu Woche 24 betrug jeweils 50% und 75% in der Guselkumab- und jeweils 30% und 60% in der Adalimumab-Gruppe Der Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 48 betrug 80% in der Gruppe mit Guselkumab-Behandlung 100 mg q8w und 65% in der Gruppe mit Behandlungsabbruch Der Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 16 betrug 82% in der Guselkumab- und 70% in der Adalimumab-Gruppe <p>Darauf basierend wurden insgesamt etwa 1.000 Patienten geschätzt, die nach einem 2:1:1 Randomisierungsschema der Guselkumab-Behandlung 100 mg q8w (n=500), Placebo- (n=250) oder Adalimumab-Behandlung (n=250) zu Woche 0 zugeteilt werden sollten, um ausreichende Power für die folgenden Endpunkte sicherzustellen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Eine Power >99% zur Aufdeckung signifikanter Unterschiede bezüglich der co-primären Endpunkte (siehe 6a) zwischen Guselkumab und Placebo zu Woche 16 zum Signifikanzniveau 0,05 Eine Power ≥98% zur Aufdeckung signifikanter Unterschiede bezüglich des Anteils der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) bzw. 0 (clear) oder 1 (minimal) zwischen Guselkumab und Adalimumab zu Woche 24 zum Signifikanzniveau 0,05 Unter der Annahme, dass etwa 70% der Patienten, die zu Woche 0 der Guselkumab-Gruppe zugeteilt worden waren, PASI 90-Responder waren und zu Woche 28 in einem Verhältnis von 1:1 entweder in die Gruppe der fortgesetzten Guselkumab-Behandlung oder in die Gruppe mit Behandlungsabbruch randomisiert wurden, betrug die Power ≥90% zur Aufdeckung einer 15-Prozentpunktdifferenz in der PASI 90-Responderate zu Woche 48 zwischen den beiden Gruppen zum Signifikanzniveau 0,05 Eine Power ≥90% zur Aufdeckung eines Unterschieds von zwölf Prozentpunkten bezüglich des Anteils der Patienten mit einer PASI 75-Response zwischen Guselkumab und Adalimumab zu Woche 16 zum Signifikanzniveau 0,05

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die zufällige Zuteilung der Patienten zu einer der drei Behandlungsgruppen basierte auf einem vom Sponsor bereitgestellten computergenerierten Randomisierungsschema
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Permutierte Blockrandomisierung mit Stratifizierung nach Studienzentren wurde verwendet
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zentral mithilfe eines interaktiven Web Response Systems (Interactive Web Response System, IWRS). Jedem Patienten wurde ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen Das Studienpersonal hatte keinen Zugang zu Medikationsnummern oder Behandlungscodes
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zu Woche 0 im Prüfzentrum, sobald der Patient die Voraussetzungen zur Studienteilnahme erfüllt hatte
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten, Prüfarzte und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen in den Studienzentren waren bezüglich der Studienmedikation verblindet. Patienten in den Behandlungsgruppen I (Guselkumab) und III (Adalimumab) erhielten in den entsprechenden Wochen der Doppelblindphase zwischen der Verabreichung des jeweiligen aktiven Wirkstoffs Placebo-Injektionen zum Vergleichspräparat zur Aufrechterhaltung der Verblindung. Patienten in der Behandlungsgruppe II (Placebo) erhielten Placebo-Injektionen zu beiden aktiven Wirkstoffen, jeweils in den entsprechenden Wochen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation wurde in vorgefüllten 1 ml-Einwegspritzen zur Verfügung gestellt (Guselkumab 100 mg/ml und Adalimumab 40 mg/ml). Die Spritzen mit aktivem Wirkstoff (Guselkumab 100 mg und Adalimumab 40 mg) waren im Aussehen mit den jeweiligen Placebo-Spritzen identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Co-primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> Für die Analysen wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer zugeteilten Behandlungsgruppe herangezogen, unabhängig davon, ob sie die zugeteilte Behandlung erhielten (ITT-Population) Die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) und einer PASI 90-Response zu Woche 16 wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst

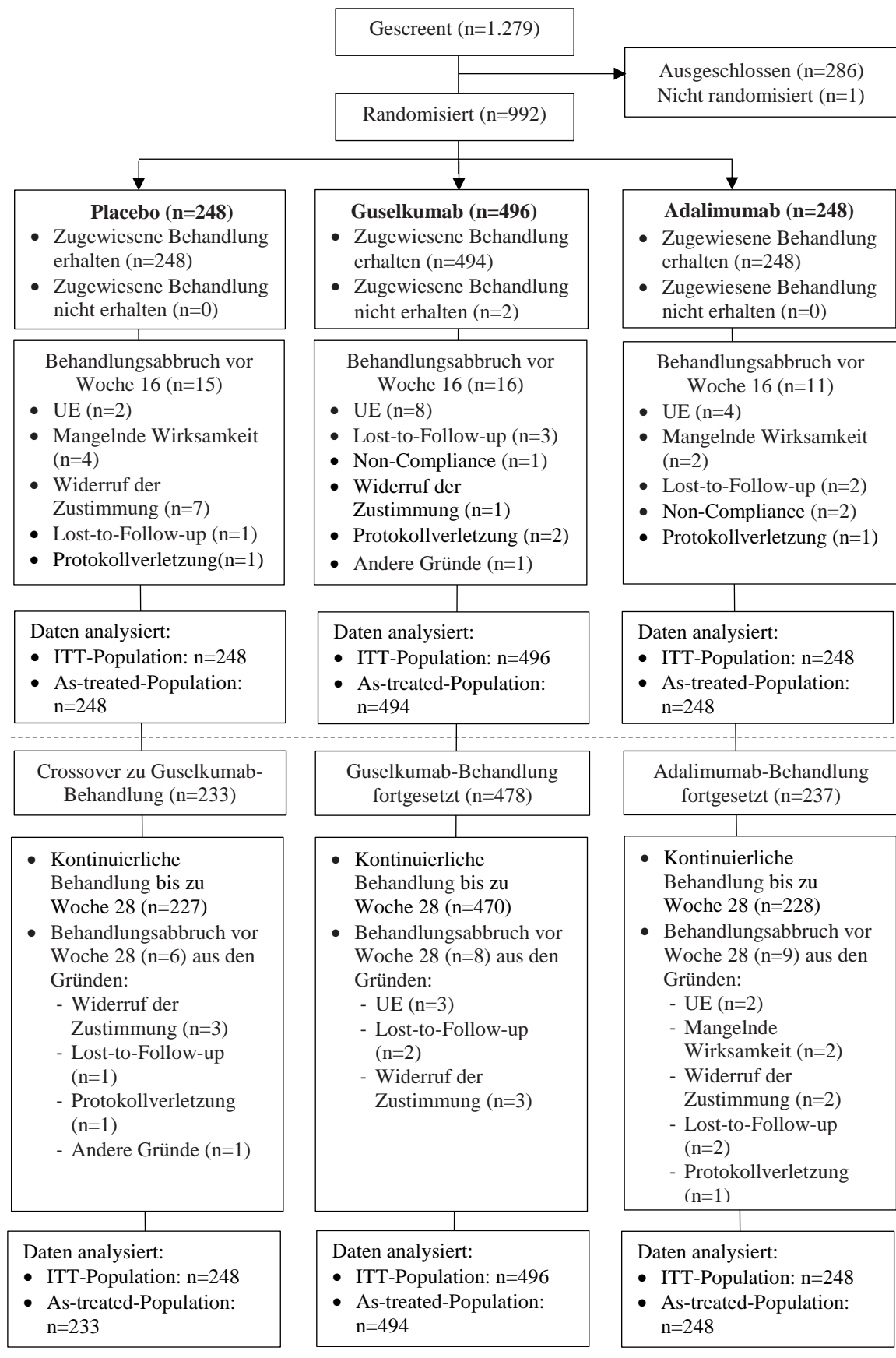
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zum Vergleich der co-primären Endpunkte wurde ein zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Chi-Quadrat Test zum Signifikanzniveau 0,05, stratifiziert nach Studienzentren (gepoolt), durchgeführt • Die co-primären Endpunkte wurden als nicht signifikant betrachtet, wenn einer der beiden Vergleiche zum zweiseitigen Alpha-Niveau 0,05 nicht signifikant war <p>Wichtige sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die folgenden Endpunkte wurde auf <u>Nicht-Unterlegenheit</u> von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab getestet: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) zu Woche 16 ○ Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 16 ○ Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 16 • Für die folgenden Endpunkte wurde auf <u>Überlegenheit</u> von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab zu Woche 24 getestet: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) ○ Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) ○ Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response ○ Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 • Zum Test auf Überlegenheit wurde ein zweiseitiger CMH-Test, stratifiziert nach den gepoolten Studienzentren, zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt • Zum Test auf Nicht-Unterlegenheit von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab wurde ein einseitiger CMH Gauß-Test zum Signifikanzniveau 0,025, adjustiert nach Studienzentren (gepoolt), durchgeführt • Der Grenzwert der Nicht-Unterlegenheit wurde als 10% definiert, welcher der Differenz des Anteils der Patienten hinsichtlich der Endpunkte in der Guselkumab- und Adalimumab-Gruppe zu Woche 16 entsprach • Die Differenz zwischen den Behandlungen einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls (KI) wurde angegeben • Für die folgenden kontinuierlichen wichtigen sekundären Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Placebo zu Woche 16 wurde ein Varianzanalyse-Modell (ANOVA), stratifiziert nach Studienzentren (gepoolt), durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des DLQI-Scores zur Baseline ○ Veränderung des PSSD-Symptom-Scores zur Baseline • Für den folgenden Time-to-Event Endpunkt zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Placebo zu Woche 48 wurde ein Log-Rank Test, stratifiziert nach den gepoolten Studienzentren, zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt:

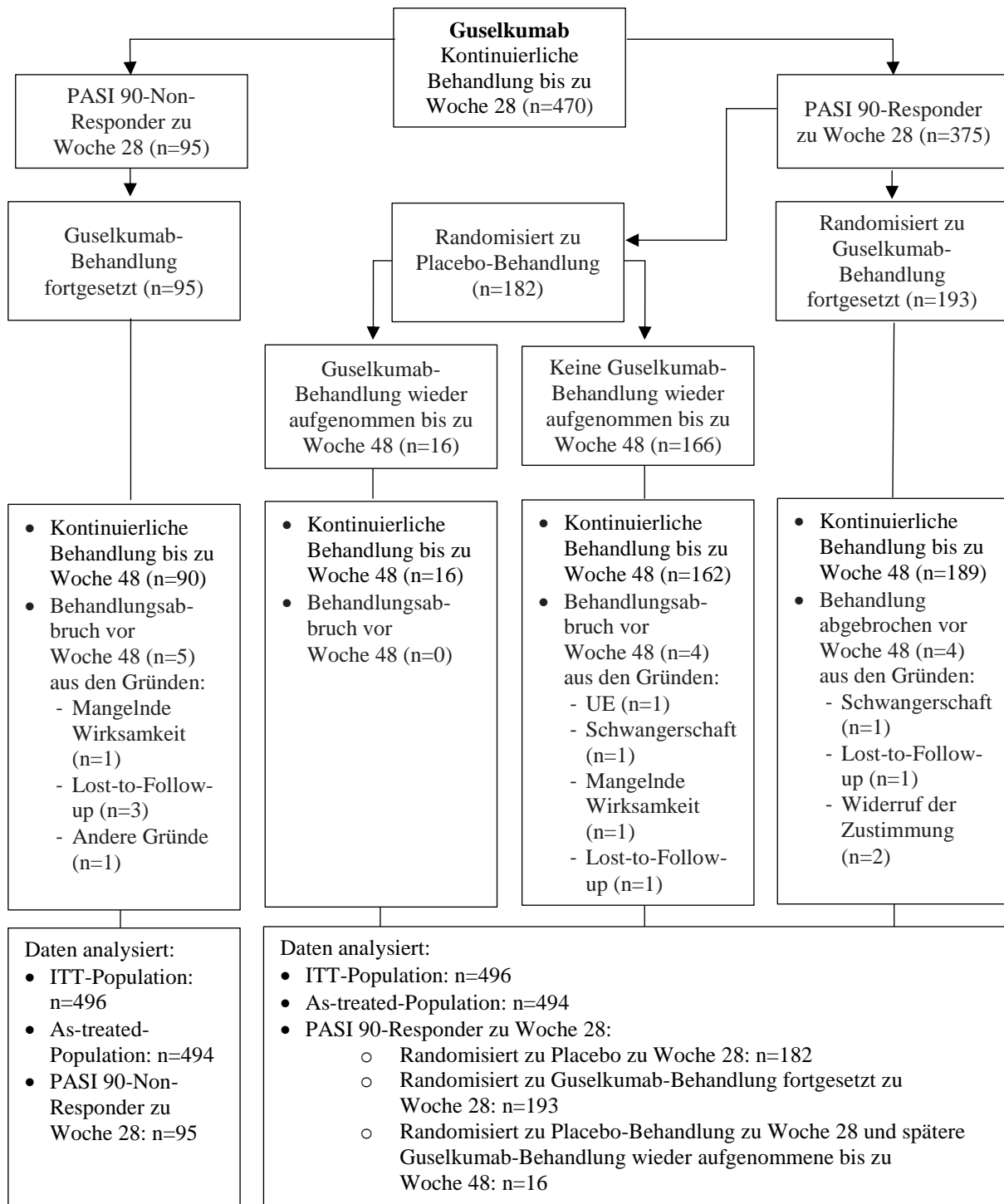
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zum Nachlassen der PASI 90-Response <p>Sicherheitsparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Analyse wurden Patienten herangezogen, die mindestens eine (partielle oder komplette) Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (As-treated), unabhängig davon, zu welcher Behandlung sie zugeteilt wurden • Sicherheitsparameter wurden nach Anteil der Patienten mit UE, Kategorien der UE, Änderungen von Labor- und Vitalparametern pro Behandlungsgruppe zusammengefasst • Für die Adjustierung der unterschiedlichen Weiterbehandlungsdauer der Behandlungsgruppen, wurden die Inzidenzraten pro hundert Patientenjahre auch für die SUE und für schwere Infektionen angegeben
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für die co-primären und wichtigen sekundären Endpunkte wurden zu Woche 16 für folgende Kategorien durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demografische Baseline Merkmale <ul style="list-style-type: none"> ○ Geschlecht (männlich, weiblich) ○ Ethnische Herkunft ○ Alter zu Baseline (<45 Jahre, ≥45 Jahre bis <65 Jahre, ≥65 Jahre) ○ Gewicht zu Baseline (≤90 kg, >90 kg) ○ Gewicht zu Baseline (Quartile) ○ Body-Mass-Index (BMI) (normal (<25), übergewichtig (≥25 bis <30), adipös (≥30)) • Krankheitsspezifische Baseline Charakteristika <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter bei Diagnose (<25 Jahre, ≥25 Jahre) ○ Dauer der Psoriasis (<15 Jahre, ≥15 Jahre) ○ Baseline PASI-Score (<20, ≥20) ○ Baseline IGA-Score (<4, =4) ○ Baseline BSA-Wert (<20%, ≥20%) ○ Baseline DLQI-Score (<10, ≥10) ○ Psoriasis-Arthritis (ja, nein) • Medizinische Vorbehandlung der Psoriasis: <ul style="list-style-type: none"> ○ Phototherapie (ultraviolett-B-Strahlung (UVB) oder Psoralen plus ultraviolett-A-Strahlung (PUVA)) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ Nicht-biologische systemische Therapien (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ Nicht-biologische systemische Therapien oder Biologika (wie oben definiert) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten)

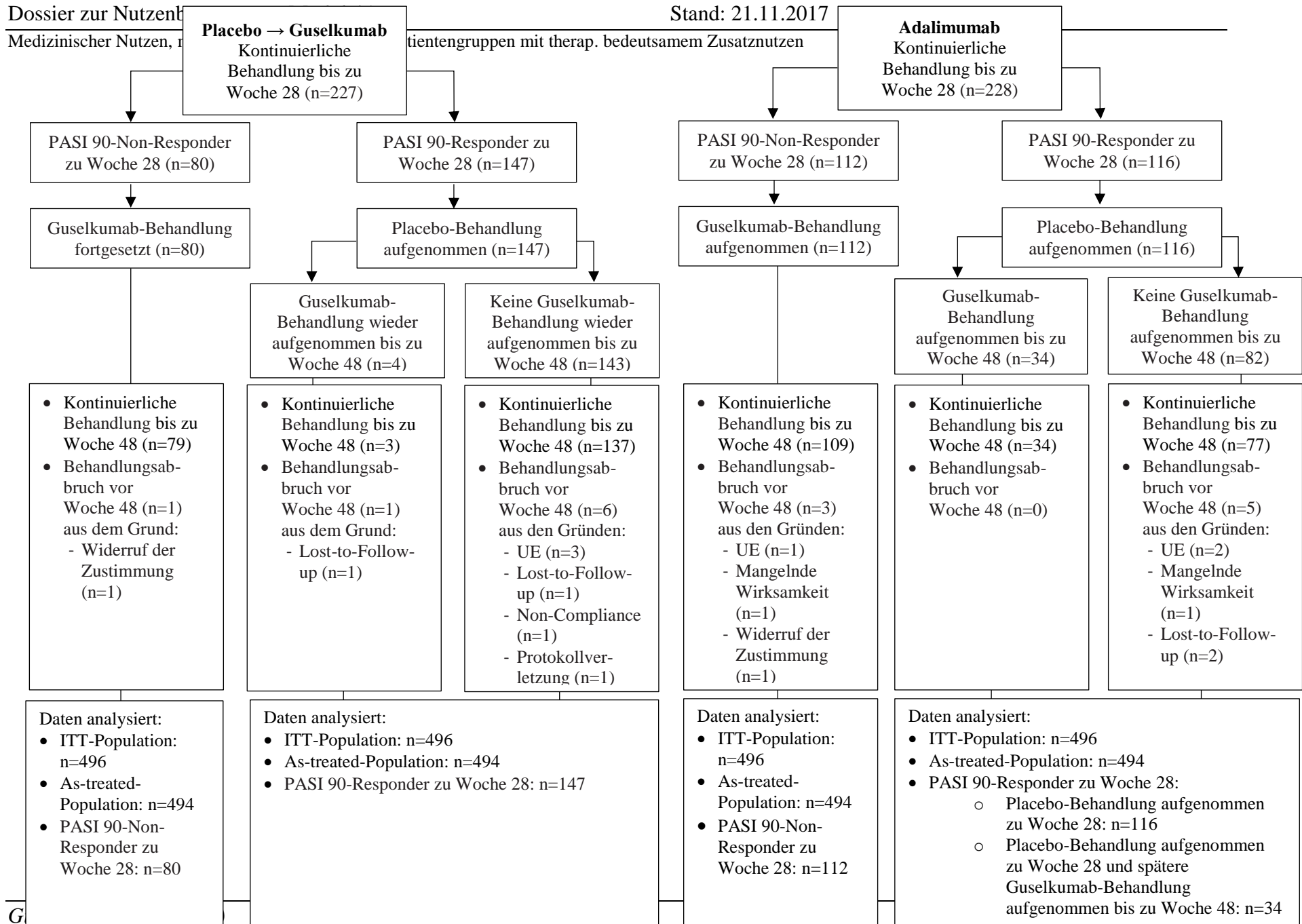
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Anti-TNFα Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ IL-12/23-Hemmer (Ustekinumab oder Briakinumab) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ IL-17-Hemmer (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ Patienten mit inadäquater Response auf, Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber einer der drei nicht-biologischen systemischen Therapien (PUVA, MTX oder Ciclosporin) ○ Patienten mit inadäquater Response auf, Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber einer der drei biologischen systemischen Therapien (Etanercept, Infliximab oder Ustekinumab) ○ Patienten mit inadäquater Response auf, Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber Etanercept <p>Die Differenz bezüglich jedes Subgruppenmerkmals zwischen Guselkumab und Placebo bzw. Adalimumab wurde im Prozentsatz und dem dazugehörigen 95%-KI angegeben. Der p-Wert wurde ebenfalls angegeben</p> <p>Die Subgruppenanalysen wurden nicht nach Studienzentren (gepoolt) stratifiziert</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 4-50 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Anzahl aller randomisierten Patienten: n=992</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Guselkumab: n=496 ● Placebo: n=248 ● Adalimumab: n=248 <p>b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: n=990</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Guselkumab: n=494 ● Placebo: n=248 ● Adalimumab: n=248 <p>c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: n=992</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Guselkumab: n=496 ● Placebo: n=248 ● Adalimumab: n=248
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Patienten, die die Studienteilnahme bis zu Woche 16 abgebrochen haben:</p> <p><u>Guselkumab: n=18 (3,6%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● UE: n=9 (1,8%) ● Lost-to-Follow-up: n=3 (0,6%) ● Widerruf der Zustimmung: n=1 (0,2%) ● Non-Compliance: n=1 (0,2%)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Protokollverletzung: n=3 (0,6%) • Andere Gründe: n=1 (0,2%) <p><u>Placebo: n=15 (6,0%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: n=2 (0,8%) • Mangelnde Wirksamkeit: n=4 (1,6%) • Lost-to-Follow-up: n=1 (0,4%) • Widerruf der Zustimmung: n=7 (2,8%) • Protokollverletzung: n=1 (0,4%) <p><u>Adalimumab: n=11 (4,4%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: n=4 (1,6%) • Mangelnde Wirksamkeit: n=2 (0,8%) • Lost-to-Follow-up: n=2 (0,8%) • Non-Compliance: n=2 (0,8%) • Protokollverletzung: n=1 (0,4%) <p>Patienten, die die Studienteilnahme bis zu Woche 48 abgebrochen haben ohne Abschluss der 12-wöchigen Sicherheitsnachbeobachtungsphase:</p> <p><u>Guselkumab: n=31 (6,3%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lost-to-Follow-up: n=11 (2,2%) • Widerruf der Zustimmung: n=17 (3,4%) • Andere Gründe: n=3 (0,6%) <p><u>Placebo : n=22 (8,9%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lost-to-Follow-up: n=5 (2,0%) • Widerruf der Zustimmung: n=17 (6,9%) <p><u>Adalimumab: n=19 (7,7%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lost-to-Follow-up: n=9 (3,6%) • Widerruf der Zustimmung: n=9 (3,6%) • Andere Gründe: n=1 (0,4%)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienbeginn: 03. November 2014 Abschluss von Studienwoche 48: 19. Mai 2016 Geplantes Studienende: Juni 2018</p> <p>Die Studiendauer beträgt insgesamt 160 Wochen mit einer 24-wöchigen und einer 44-wöchigen Behandlungsphase, (einschließlich zweier vierwöchiger Übergangsphasen zwischen den Wochen 24 und 28 sowie 72 und 76), einer 72-wöchigen offenen Guselkumab-Behandlungsphase und einer 12-wöchigen Sicherheitsnachbeobachtungsphase.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.







G

Abbildung 4-50: Flow Chart Studie CNTO1959PSO3002 (VOYAGE 2)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-191 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CNTO1959PSO3008 (POLARIS)

Studie: CNTO1959PSO3008 (POLARIS)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll Studie CNTO1959PSO3008 (POLARIS) – Multicenter, Randomized, Open-Label, Efficacy Assessor-blinded, Active Comparator-controlled Phase 3b Study to Compare the Efficacy of Guselkumab to Fumaric Acid Esters (Fumaderm® initial/ Fumaderm®) for Adult Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis who are Candidates for and Naive to Systematic Treatment. Data on File: (Janssen Research & Development, LLC 2014a)	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Eine 24-Wochen, randomisierte, aktivkontrollierte, multizentrische, offene Studie mit der verblindeten Erhebung der Wirksamkeit von Guselkumab verglichen mit Fumarsäureester (Fumaderm® initial/ Fumaderm®) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.
Alle Patienten wurden randomisiert und einem der beiden Behandlungsarme zugeordnet (A).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung (1:1) erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz war beschrieben und geeignet (A).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral mithilfe eines interaktiven Web Response Systems (Interactive Web Response System, IWRS). Jedem Patienten wurde ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen. Das Studienpersonal hatte keinen Zugang zu Medikationsnummern oder Behandlungs-codes (A).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Unter den vorgegebenen Rahmenbedingungen war ein verblindetes Studiendesign aufgrund der typischen Nebenwirkungen von Fumarsäureester (GI-Symptome und Rötung, Lymphopenie), von denen die meisten Patienten betroffen sind, nicht möglich. Daher waren weder der Patient noch der Prüfarzt verblindet. Die Endpunkte BSA, IGA, ss-IGA, und PASI wurden jedoch von einem verblindeten Endpunkterheber bewertet (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Unter den vorgegebenen Rahmenbedingungen war ein verblindetes Studiendesign aufgrund der typischen Nebenwirkungen von Fumarsäureester (GI-Symptome und Rötung, Lymphopenie), von denen die meisten Patienten betroffen sind, nicht möglich. Daher waren weder der Patient noch der Prüfarzt verblindet. Die Endpunkte DLQI, PSSD, SF-36, BSA, IGA, ss-IGA, PASI wurden jedoch von einem verblindeten Endpunkterheber bewertet (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5 ist ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene zugunsten von Guselkumab unwahrscheinlich. Die Studie CNTO1959PSO3008 (POLARIS) wurde anhand adäquater Randomisierungsmethoden durchgeführt. Potentielle Aspekte, welche die Studienergebnisse verzerren könnten, sind zwar gegeben, stellen aber keinen ausreichenden Grund dar, die Qualität der erhobenen Daten in Frage zu stellen (fehlende Verblindung von Patienten und Prüfarzt). Somit wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (A).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des PASI erfolgte durch einen verblindeten Endpunkterheber. Randomisierung, Patientenakten und CRF wurden bis zum Studienende streng vertraulich gehalten und waren dem verblindeten Endpunkterheber nicht zugänglich. Patienten und verblindete Endpunkterheber wurden angewiesen von jeglicher Diskussion über Themen, welche die Studie betreffen, Abstand zu nehmen. Janssen Cilag hat vor dem ersten Screening spezielle PASI-Trainings für jeden der von ihnen ernannten verblindeten Endpunkterhebern angeboten (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. (A).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4 ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PASI als niedrig eingestuft, weil der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden kann und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren nicht vorliegen (A).

Endpunkt: Dermatology Life Quality Index (DLQI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei diesem subjektiv erhobenen Endpunkt ist der Endpunkterheber der Patient selbst. Da die Patienten in der POLARIS Studie nicht verblindet waren, liegt keine verblindete Endpunkterhebung bezüglich des DLQI vor (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. (A).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4 ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts DLQI als niedrig eingestuft, das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Potentielle Aspekte, welche die Ergebnisse verzerren könnten, sind zwar gegeben, stellen aber keinen ausreichenden Grund dar, die Qualität der erhobenen Daten in Frage zu stellen (fehlende Verblindung) (A).

Endpunkt: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (SF-36)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei diesem subjektiv erhobenen Endpunkt ist der Endpunkterheber der Patient selbst. Da die Patienten in der POLARIS Studie nicht verblindet waren, liegt keine verblindete Endpunkterhebung bezüglich des SF-36 vor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. (A).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4 ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts SF-36 als niedrig eingestuft, das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Potentielle Aspekte, welche die Ergebnisse verzerren könnten, sind zwar gegeben, stellen aber keinen ausreichenden Grund dar, die Qualität der erhobenen Daten in Frage zu stellen (fehlende Verblindung) (A).

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Der Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit wurde in der POLARIS Studie nicht verblindet erhoben (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten, die entsprechend ihrer Zuteilung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (As-treated) analysiert wurden. (A).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patientinnen erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Designs für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 4-192 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1)

Studie: CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht Studie CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1) – A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis Data on File: (Janssen Research & Development, LLC 2016a)	A
Studienprotokoll Studie CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1) – A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis Data on File: (Janssen Research & Development, LLC 2014a)	B
Statistical Analysis Plan Studie CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1) – A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis Data on File: (Janssen Research & Development, LLC 2015a)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Es handelte sich um eine randomisierte Studie (A).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz war beschrieben und geeignet (A).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral mithilfe eines interaktiven Web Response Systems (Interactive Web Response System, IWRS). Jedem Patienten wurde ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen.
Das Studienpersonal hatte keinen Zugang zu Medikationsnummern oder Behandlungs-codes (A).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, daher erfolgte Verblindung der Patienten (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, daher erfolgte Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A, B, C).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5 ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1) wurde anhand adäquater Randomisierungsmethoden durchgeführt. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Psoriasis Area and Severity Index (PASI)****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A).

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. (A, C).

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.5 ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PASI als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PASI als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. (A, C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.5 ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts NAPSİ als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts NAPSİ als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. (A, C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.5 ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PSSD als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PSSD als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Dermatology Life Quality Index (DLQI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. (A, C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.5 ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts DLQI als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts DLQI als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A).

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten, die entsprechend ihrer Zuteilung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (As-treated) analysiert wurden (A, C).

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.5 ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5%. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit als niedrig eingestuft (A, B, C).

Tabelle 4-193 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CNTO1959PSO3002 (VOYAGE 2)

Studie: CNTO1959PSO3002 (VOYAGE 2)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht Studie CNTO1959PSO3002 (VOYAGE 2) – A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis with Randomized Withdrawal and Retreatment Data on File: (Janssen Research & Development, LLC 2016b)	A
Studienprotokoll Studie CNTO1959PSO3002 (VOYAGE 2) - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis with Randomized Withdrawal and Retreatment Data on File: (Janssen Research & Development, LLC 2014b)	B
Statistical Analysis Plan Studie CNTO1959PSO3002 (VOYAGE 2) - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis Data on File: (Janssen Research & Development, LLC 2015b)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Es handelt sich um eine zentral randomisierte Studie (A).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (A).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral mithilfe eines interaktiven Web Response Systems (Interactive Web Response System, IWRS). Jedem Patienten wurde ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen. Das Studienpersonal hatte keinen Zugang zu Medikationsnummern oder Behandlungs-codes (A).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, daher erfolgte Verblindung von den Patienten (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, daher erfolgte Verblindung von behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A, B, C).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5 ist das Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie CNTO1959PSO3002 (VOYAGE 2) wurde anhand adäquater Randomisierungsmethoden durchgeführt. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, und die Endpunkterheber wurden verblindet (A).

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde die ITT-Population berücksichtigt. Diese schloss alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A, C).

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.5 ist das Verzerrungspotenzials des Endpunkts PASI als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PASI als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI)**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, und die Endpunkterheber wurden verblindet (A).

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden (A, C).

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.5 ist das Verzerrungspotenzials des Endpunkts NAPSİ als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts NAPSİ als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, und die Endpunkterheber wurden verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden (A, C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.5 ist das Verzerrungspotenzials des Endpunkts PSSD als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die

behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PSSD als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Dermatology Life Quality Index (DLQI)**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, und die Endpunkterheber wurden verblindet (A).

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden (A, C).

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.5 ist das Verzerrungspotenzials des Endpunkts DLQI als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts DLQI als niedrig eingestuft (A, B, C).

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, und die Endpunkterheber wurden verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden (A, C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.5 ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts SF-36 als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts SF-36 als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**9. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, und die Endpunkterheber wurden verblindet (A).

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten, die entsprechend ihrer Zuteilung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (As-treated) analysiert wurden (A, C).

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.5 ist das Verzerrungspotenzials des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5%. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit als niedrig eingestuft (A, B, C).

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
