

IQWiG-Berichte – Nr. 621

**Guselkumab
(Plaque-Psoriasis) –
Addendum zum Auftrag A17-60**

Addendum

Auftrag: A18-24
Version: 1.0
Stand: 27.04.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Guselkumab (Plaque-Psoriasis) – Addendum zum Auftrag A17-60

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

09.04.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-24

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Natalia Wolfram
- Charlotte Guddat
- Virginia Seiffart
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Guselkumab, Psoriasis, Nutzenbewertung, NCT02951533, NCT02207231, NCT02207244

Keywords: Guselkumab, Psoriasis, Benefit Assessment, NCT02951533, NCT02207231, NCT02207244

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Relevante Teilpopulation der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2	2
2.2 Patientencharakteristika und endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial ...	2
2.3 Ergebnisse	5
2.3.1 Eingeschlossene Endpunkte	5
2.3.2 Verzerrungspotenzial.....	8
2.3.3 Ergebnisse.....	11
2.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	23
2.3.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	23
2.3.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	24
2.3.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	28
2.4 Zusammenfassung.....	29
3 Literatur	31
Anhang A – Ergebnisse, Woche 24 (Fragestellung B)	32
A.1 – Kaplan-Meier-Kurven	32
A.2 – Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PSSD	33
A.3 – Fehlende Werte.....	34
A.4 – Nebenwirkungen, Woche 28	35
A.5 Ergänzende Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt hf-PGA 0	39
Anhang B – Ergebnisse (ergänzend dargestellt), Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1)	41
B.1 – Ergebnisse.....	41
B.2 – Kaplan-Meier-Kurven.....	46
B.3 – Ergebnisse für den Endpunkt hf-PGA 0	46

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B)	3
Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B)	6
Tabelle 3: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B)	9
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B)	12
Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B)	15
Tabelle 6: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (Morbidität [NAPSI], dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B)	17
Tabelle 7: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (Morbidität [NAPSI], Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B)	18
Tabelle 8: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B)	19
Tabelle 9: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 28 (Fragestellung B)	20
Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B)	25
Tabelle 11: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab	28
Tabelle 12: Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	30
Tabelle 13: Fehlende Werte für dichotome Endpunkte zu Morbidität – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B)	34
Tabelle 14: Häufige UEs (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 28 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1)	35
Tabelle 15: Häufige UEs (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 28 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 2)	36
Tabelle 16: Alle SUEs (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 28 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1)	37
Tabelle 17: Alle SUEs (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 28 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 2)	38

Tabelle 18: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Hände und Füße zu Studienbeginn (Morbidity [hf-PGA 0], dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B).....	39
Tabelle 19: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Hände und Füße zu Studienbeginn (Morbidity [hf-PGA 0], Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B).....	40
Tabelle 20: Ergebnisse (Mortalität, Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1).....	41
Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1).....	43
Tabelle 22: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (Morbidity [NAPSI], dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1).....	44
Tabelle 23: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (Morbidity [NAPSI], Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1).....	45
Tabelle 24: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1).....	45
Tabelle 25: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Hände und Füße zu Studienbeginn (Morbidity [hf-PGA 0], dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1).....	46
Tabelle 26: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Hände und Füße zu Studienbeginn (Morbidity, (Morbidity [hf-PGA 0], Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1).....	47

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Remission (PASI 100) aus der Studie VOYAGE 1 bis Woche 24.....	32
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Remission (PASI 100) aus der Studie VOYAGE 2 bis Woche 24.....	32
Abbildung 3: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Inverse-Varianz-Methode) für den Endpunkt patientenbasierte Symptomatik (PSSD Symptom Score 0), Sensitivitätsanalyse ...	33
Abbildung 4: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Inverse-Varianz-Methode) für den Endpunkt patientenbasierte Symptomatik (PSSD Symptom Score 0), Sensitivitätsanalyse ...	33
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 100 aus der Studie VOYAGE 1 bis Woche 48	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DLQI	Dermatology Life Quality Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
hf-PGA	Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCS	Mental Component Summary
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PCS	Physical Component Summary
PSSD	Psoriasis Symptom and Sign Diary
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A-Licht
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SF-36	Short Form-36 Health Survey
ss-IGA	Scalp-specific Investigator's Global Assessment
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.04.2018 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A17-60 (Guselkumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Bewertung der Fragestellung B der Nutzenbewertung (erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA [Psoralen und Ultraviolett A-Licht] nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt) hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier Ergebnisse der Teilpopulationen der randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) VOYAGE 1 und VOYAGE 2 vorgelegt. Beide Studien wurden in die Bewertung eingeschlossen. Es war jedoch unklar, ob der pU bei der Bildung seiner Teilpopulationen ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt hat, bei denen vorherige systemische Therapien, entsprechend der Anforderung des G-BA, unzureichend angesprochen haben, nicht toleriert wurden oder kontraindiziert sind. Zudem schloss der pU bei der Bildung der Population unnötigerweise alle Patientinnen und Patienten mit einem Dermatology Life Quality Index (DLQI) ≤ 10 zu Studienbeginn aus. Dieser Zuschnitt der Studienpopulation wurde als eine hinreichende Annäherung an die für Fragestellung B relevante Population herangezogen, die Sicherheit der Aussagen auf Basis dieses Zuschnitts ist jedoch insgesamt reduziert. Eine ausführliche Begründung findet sich in der Dossierbewertung A17-60 [1].

Zudem hatte der pU in seinem Dossier keine Ergebnisse für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Scalp-specific Investigator's Global Assessment [ss-IGA] 0) und Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet [hf-PGA] 0) sowie häufige unerwünschte Ereignisse (UEs) zur Auswahl spezifischer UEs vorgelegt.

In seiner Stellungnahme legt der pU ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens vor, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [2-4]. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 sowie der Metaanalyse beider Studien zum Neuzuschnitt der Patientenpopulation B unter Berücksichtigung der Angaben in der Stellungnahme, inklusive der nachgereichten Daten zu den Endpunkten ss-IGA und hf-PGA für Patientenpopulation B beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Relevante Teilpopulation der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2

Bei den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien mit Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie oder Fototherapie infrage kommt und die entweder systemtherapienaiv waren oder bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt wurden. In den relevanten Studienarmen wurde Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab untersucht. Das Design dieser Studien und die Charakterisierung der Interventionen sind in der Dossierbewertung A17-60 dargestellt [1].

Für die Beantwortung der Fragestellung B sind lediglich Teilpopulationen der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 relevant. Diese umfassen die Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit systemischen Wirkstoffen unzureichend oder kontraindiziert ist, oder die diese nicht vertragen. Der pU gab in Modul 4 A an, die oben beschriebene Patientenpopulation in seine Bewertung eingeschlossen zu haben. Aus den Angaben in den Zusatzanalysen ging jedoch nicht hervor, ob sich die vom pU gebildete Teilpopulation aus allen vorbehandelten Patientinnen und Patienten zusammensetzt, die bereits eine systemische Therapie erhalten hatten und, gemäß Definition der Teilpopulation durch den G-BA, gleichzeitig die Vortherapie aus den oben genannten Gründen abgebrochen haben. Zudem schloss der pU bei der Bildung der Population unnötigerweise alle Patientinnen und Patienten mit einem DLQI ≤ 10 zu Studienbeginn aus.

Aus der Stellungnahme des pU [2] und der Diskussion in der mündlichen Anhörung [5] ergab sich, dass die vom pU gebildete Teilpopulation aus allen vorbehandelten Patientinnen und Patienten zusammensetzt wurde, die bereits eine systemische Therapie erhalten hatten. Die Gründe für Therapieabbruch gemäß Definition der Teilpopulation durch den G-BA hat der pU nicht berücksichtigt. Mit seiner Stellungnahme liefert der pU Ergebnisse für den neuen Zuschnitt der Teilpopulation der Studien. Der neue Zuschnitt der Teilpopulation bildet die Patientenpopulation für die Fragestellung B adäquat ab und wird nachfolgend bewertet. Die in der Dossierbewertung adressierten Unsicherheiten bei der Bildung der Teilpopulation sind durch den neuen Zuschnitt der Studienpopulation geeignet adressiert. Auf Basis der Metaanalyse beider Studien können daher maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.2 Patientencharakteristika und endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der vom pU in der Stellungnahme nachgereichten relevanten Teilpopulation.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B)

Studie Charakteristika Kategorie	Guselkumab	Adalimumab
VOYAGE 1	N = 170	N = 179
Alter [Jahre], MW (SD)	k. A. ^a	k. A. ^a
Geschlecht [w / m], %	27,1 / 72,9	23,5 / 76,5
Ethnie, n (%)		
weiß	137 (80,6)	144 (80,4)
andere ^b	33 (19,4)	35 (19,6)
Kopfhaut betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Gesicht und Hals betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Hände und Füße betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Fingernägel betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Genitalbereich betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Krankheitsdauer [Jahre], MW (SD)	k. A. ^c	k. A. ^c
PASI, MW (SD)	k. A.	k. A.
PASI ≥ 20, n (%)	73 (42,9)	105 (58,7)
DLQI, MW (SD)	k. A.	k. A.
DLQI ≥ 10, n (%)	119 (70,0)	137 (76,5)
IGA ^d , n (%)		
0 bis 3 (keine bis mittelschwer)	136 (80,0)	122 (68,2)
4 (schwer)	34 (20,0)	57 (31,8)
Erkrankung an Psoriasis-Arthritis, n (%)	37 (21,8)	36 (20,1)
Vorbehandlung mit, n (%)		
Fototherapie	122 (71,6)	119 (66,5)
nicht biologische systemische Therapie	163 (95,9)	173 (96,6)
Biologika	44 (25,9)	45 (25,1)
Therapieabbruch, n (%)	2 (1,2 ^e)	5 (2,8 ^e)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Guselkumab	Adalimumab
VOYAGE 2	N = 294	N = 138
Alter [Jahre], MW (SD)	k. A. ^f	k. A. ^f
Geschlecht [w / m], %	28,6 / 71,4	29,7 / 70,3
Ethnie, n (%)		
weiß	245 (83,3)	115 (83,3)
andere ^b	49 (16,7)	23 (16,7)
Kopfhaut betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Gesicht und Hals betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Hände und Füße betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Fingernägel betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Genitalbereich betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Krankheitsdauer [Jahre], MW (SD)	k. A. ^g	k. A. ^g
PASI, MW (SD)	k. A.	k. A.
PASI ≥ 20, n (%)	149 (50,7)	65 (47,1)
DLQI, MW (SD)	k. A.	k. A.
DLQI ≥ 10, n (%)	232 (78,9)	106 (76,8)
IGA ^d , n (%)		
0 bis 3 (keine bis mittelschwer)	229 (77,9)	111 (80,4)
4 (schwer)	65 (22,1)	27 (19,6)
Erkrankung an Psoriasis-Arthritis, n (%)	62 (21,1)	29 (21,0)
Vorbehandlung mit, n (%)		
Fototherapie	213 (72,4)	96 (69,6)
nicht biologische systemische Therapie	284 (96,6)	131 (94,9)
Biologika	65 (22,1)	26 (18,8)
Therapieabbruch, n (%)	3 (1,0 ^e)	5 (3,6 ^e)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B) (Fortsetzung)

a: Der pU legt ausschließlich kategoriale Angaben zum Alter [Jahre] vor. Guselkumab: < 45: 55,3 %; ≥ 45 bis < 65: 38,2 %; ≥ 65: 6,5 %. Adalimumab: < 45: 53,1 %; ≥ 45 bis < 65: 42,5 %; ≥ 65: 4,5 %. Das mittlere Alter in der Gesamtpopulation war 43,9 Jahre für Guselkumab und 42,9 Jahre für Adalimumab.
b: beinhaltet schwarz, asiatisch, multiple Herkunft und andere
c: Der pU legt ausschließlich kategoriale Angaben zur Krankheitsdauer [Jahre] vor. Guselkumab: < 15: 43,5 %; ≥ 15: 56,5 %. Adalimumab: < 15: 40,8 %; ≥ 15: 59,2 %. Die mittlere Krankheitsdauer in der Gesamtpopulation war 17,9 Jahre für Guselkumab und 17,0 Jahre für Adalimumab.
d: IGA erfasst die Einschätzung der Schwere der Anzeichen Rötung, Dicke und Abschuppung durch den Arzt. Zusammenfassung der Kategorien 0 bis 3 durch den pU, Angaben zu Einzelkategorien liegen nicht vor.
e: eigene Berechnung
f: Der pU legt ausschließlich kategoriale Angaben zum Alter [Jahre] vor. Guselkumab: < 45: 51,4 %; ≥ 45 bis < 65: 45,2 %; ≥ 65: 3,4 %. Adalimumab: < 45: 58,0 %; ≥ 45 bis < 65: 40,6 %; ≥ 65: 1,4 %. Das mittlere Alter in der Gesamtpopulation war 43,7 Jahre für Guselkumab und 43,2 Jahre für Adalimumab.
g: Der pU legt ausschließlich kategoriale Angaben zur Krankheitsdauer [Jahre] vor. Guselkumab: < 15: 38,4 %; ≥ 15: 61,6 %. Adalimumab: < 15: 48,6 %; ≥ 15: 51,4 %. Die mittlere Krankheitsdauer in der Gesamtpopulation war 17,9 Jahre für Guselkumab und 17,6 Jahre für Adalimumab.
DLQI: Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich

In beiden Studien war die Mehrheit der Teilnehmenden unter 45 Jahre alt, männlich und weiß. Die Krankheitscharakteristika der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation unterscheiden sich in einzelnen Merkmalen (Psoriasis Area Severity Index [PASI] ≥ 20 oder Investigator's Global Assessment) zwischen den Studienarmen innerhalb der jeweiligen Studie und zwischen den beiden Studien. Trotz dieser einzelnen Unterschiede werden die Studien ausreichend ähnlich für eine metaanalytische Zusammenfassung gesehen.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 wird jeweils als niedrig eingestuft. Dies ist ausführlich in der Dossierbewertung beschrieben [1].

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Eingeschlossene Endpunkte

Tabelle 2 zeigt, für welche Endpunkte der neu gebildeten Teilpopulation Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B)

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität	Remission (PASI 100) ^{a, b}	Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) ^b	Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) ^b	Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0) ^b	Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0) ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
VOYAGE 1 (24 / 28 ^c Wochen)	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	ja	nein ^e	ja	ja	ja
VOYAGE 2 (24 / 28 ^c Wochen)	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja
a: Verbesserung des Wertes um 100 % gegenüber Studienbeginn b: Für diesen Endpunkt werden Auswertungen über den Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis zu Woche 24 sowie über die Zeit bis zum 1. Ereignis herangezogen. c: Die Endpunkte zur Kategorie Nebenwirkungen wurden bis 28 Wochen beobachtet. d: keine verwertbaren Daten, siehe Ausführungen im Text e: Endpunkt nicht erhoben DLQI: Dermatology Life Quality Index; hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Symptom Inventory; PSSD:Psoriasis Symptom and Sign Diary; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus											

Mit seiner Stellungnahme legt der pU Ergebnisse zu allen für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte vor (zur Auswahl der Operationalisierungen und Auswertungen siehe [1]).

Die Ergebnisse für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (gemessen über hf-PGA 0) sind jedoch aufgrund eines großen Anteils der Patientinnen und Patienten, bei denen der Endpunkt im Studienverlauf nicht erhoben wurde, nicht verwertbar. Dies wird nachfolgend begründet:

Der Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0) wurde im Studienverlauf ausschließlich bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Hände und Füße zu

Studienbeginn beobachtet. Zum Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation liefert der pU keine Information, bezogen auf die Gesamtpopulation der Studien beträgt er etwa 30 % (VOYAGE 1) und 25 % (VOYAGE 2). Damit liegt für einen bedeutsamen Anteil der Teilpopulation keine Beobachtung vor. Diese Art der Endpunkterhebung erfasst lediglich positive oder unveränderte Krankheitsverläufe. Verschlechterungen oder Neuauftreten von Hauterscheinungen an den Händen und Füßen im Studienverlauf werden dagegen nicht erfasst. Die vom pU vorgelegten Analysen zum Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0) werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die gleiche Problematik wie für hf-PGA gilt auch für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) und Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0). Auch diese Endpunkte wurden im Studienverlauf ausschließlich bei Patientinnen und Patienten bei Vorliegen einer Psoriasis der Kopfhaut beziehungsweise der Nägel erfasst. Die Ergebnisse für diese beiden Endpunkte sind jedoch im Gegensatz zu dem Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0) verwertbar.

Zwar liefert der pU zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit der Psoriasis der Kopfhaut keine Informationen für die relevante Teilpopulation. Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studien beträgt der Anteil etwa 88 % (VOYAGE 1) und 84 % (VOYAGE 2). Der Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut wurde damit bei einem überwiegenden Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten erfasst. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt ist jedoch hoch (siehe Abschnitt 2.3.2).

Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn ist im Gegensatz zur Psoriasis der Kopfhaut geringer und beträgt jeweils 63 %. In der Diskussion der mündlichen Anhörung zum Wirkstoff Ixekizumab [6] wurde jedoch geäußert, dass das Neuauftreten der Nagelbeteiligung bei Patienten mit Plaque-Psoriasis eher selten ist. Literatur, die dies unterstützen würde, wurde jedoch nicht genannt. Der Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0) wird deswegen dargestellt, unter der Annahme, dass keine Verschlechterung der Nagelpsoriasis im Studienverlauf stattfindet.

Auch liefert der pU Ergebnisse für eine umfassende Auswahl spezifischer UEs. Die Daten des pU beinhalten häufige UEs und häufige schwerwiegende UEs (SUEs) (siehe Anhang A.4). Die häufigen Abbrüche wegen UEs getrennt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) wurden vom pU ausschließlich für die Studie VOYAGE 1 zur Verfügung gestellt, dies stellt die umfassende Identifikation spezifischer UEs aufgrund der insgesamt geringen Abbruchrate wegen UEs jedoch nicht infrage. Auf Basis der in der Dossierbewertung [1] beschriebenen Methodik werden keine weiteren spezifischen UEs identifiziert.

Kommentar zum Auswertungszeitpunkt

Der pU legt mit der Stellungnahme für die Studie VOYAGE 1 Ergebnisse zu Woche 24 und Woche 48 und für die Studie VOYAGE 2 die Ergebnisse zu Woche 24 vor. Wie auch in der Dossierbewertung [1] werden für die Bewertung des neuen Zuschnitts der Teilpopulation Ergebnisse für die Woche 24 herangezogen. Der Abgleich der Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 für die Woche 24 und Woche 48 für den neuen Zuschnitt zeigt, dass sich für die untersuchten Endpunkte keine bedeutenden Abweichungen zwischen den Auswertungen zeigen. Dementsprechend ist eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 24 (beziehungsweise für die Nebenwirkungen zu Woche 28) in der vorliegenden Situation auch für den neuen Zuschnitt der Teilpopulation ohne relevanten Informationsverlust möglich. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 werden ergänzend im Anhang B dargestellt.

2.3.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 3 beschreibt das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B)

Studie Zeitpunkt	Endpunkte											
	Studien- ebene	Gesamt- mortalität	Remission (PASI 100) ^{a,b}	Patientenberichtete Symptomatik (PSSD) ^b	Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) ^c	Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0) ^{b,c}	Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0) ^{b,c}	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
VOYAGE 1 24 / 28 ^e Wochen	N	N	N	H ^f	H ^g	N	– ^h	N	– ⁱ	N	N	N
VOYAGE 2 24 / 28 ^e Wochen	N	N	N	H ^f	H ^g	N	– ^h	N	N	N	N	N
a: Verbesserung des Wertes um 100 % gegenüber Studienbeginn b: Für diesen Endpunkt werden Auswertungen über den Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis zu Woche 24 sowie über die Zeit bis zum 1. Ereignis herangezogen und das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils bewertet. c: Die Auswertung umfasst nur Patientinnen und Patienten mit NAPSI > 0, ss-IGA > 0 bzw. hf-PGA > 0 zu Studienbeginn. e: Die Endpunkte zur Kategorie Nebenwirkungen wurden bis 28 Wochen beobachtet. f: Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis: hoher Anteil (> 15 %) ersetzter Werte; Zeit bis zum ersten Ereignis: möglicherweise hoher Anteil potenziell informativer Zensurierungen g: Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis: möglicherweise hoher Anteil (> 15 %) ersetzter Werte; Zeit bis zum ersten Ereignis: möglicherweise hoher Anteil tatsächlich nicht eingegangener Patientinnen und Patienten (zu Studienbeginn zensiert) h: keine verwertbaren Daten i: Endpunkt nicht erhoben DLQI: Dermatology Life Quality Index; H: hoch; hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; N: niedrig; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Symptom Inventory; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus												

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller Endpunkte wird bis auf die patientenberichtete Symptomatik (Psoriasis Symptom and Sign Diary [PSSD]) und die Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) jeweils als niedrig eingestuft.

Für die Auswertungen des PSSD 0 über den Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial wegen des hohen Anteils ersetzter Werte (> 15 %). Für die Auswertungen des PSSD über die Zeit bis zum Ereignis liegt ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial vor, das durch einen möglicherweise hohen Anteil potenziell informativer Zensierungen zu begründen ist.

Ebenfalls liegt ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) vor. Wie in Abschnitt 2.3.1 erläutert, erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Kopfhaut zu Studienbeginn. Diese Art der Endpunkterhebung erfasst lediglich positive oder unveränderte Krankheitsverläufe. Neuauftreten oder Verschlechterungen im Studienverlauf werden dagegen nicht erfasst. Zwar liefert der pU zum Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation in der Stellungnahme keine Informationen, bezogen auf die Gesamtpopulation der Studien beträgt er etwa 88 % (VOYAGE 1) und 84 % (VOYAGE 2). Der Endpunkt wurde damit bei dem überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten erfasst. Die Ergebnisse für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA) sind daher insgesamt verwertbar. Die Patientinnen und Patienten ohne Psoriasis der Kopfhaut werden durch den pU in der Auswertung über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis als Non-Responder ersetzt. In der Auswertung über die Zeit bis zum Ereignis werden diese Patientinnen und Patienten laut pU zu Studienbeginn zensiert [5]. Darüber hinaus fehlen in den Auswertungen des pU Werte bei 1,2 % der Patientinnen und Patienten des Guselkumab-Arms und 4,5 % des Adalimumab-Arms (siehe Anhang A.3), sodass auch für diese eine Ersetzung beziehungsweise Zensierung erfolgt. In der Auswertung über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis liegt der Anteil an ersetzten Werte insgesamt bei > 15 %, was zum hohen Verzerrungspotenzial führt. Der Anteil Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung über die Zeit bis Ereignis tatsächlich nicht eingegangen sind, ist hoch, was ebenfalls zum hohen Verzerrungspotenzial führt.

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (hf-PGA 0) liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.3.1), das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird deswegen nicht bewertet.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die Ergebnisse aus den Auswertungen über den Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis zu Woche 24 liegt für die patientenberichtete Symptomatik (PSSD) und Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteils an ersetzten Werten vor. Diese Problematik wird bei Vorliegen eines statistisch signifikanten Effektes durch eigene Sensitivitätsanalysen adressiert (siehe auch [1]). Die Durchführung dieser Analyse ist jedoch ausschließlich für die patientenberichtete Symptomatik (PSSD) möglich. Für ss-IGA liegen keine Informationen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Kopfhaut zu Studienbeginn vor, die für die Analyse notwendig gewesen wären.

Ist das Ergebnis nach der Überprüfung durch eigene Sensitivitätsanalysen robust, führt dies nicht zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit. Bei einem nicht robusten Ergebnis kann für die patientenberichtete Symptomatik (PSSD) maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.3.3 Ergebnisse

Die Tabelle 4 bis Tabelle 9 fassen die Ergebnisse zu Behandlungswoche 24 beziehungsweise 28 für Endpunkte zum Schaden zum Vergleich von Guselkumab mit Adalimumab bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen, zusammen.

Kaplan-Meier-Kurven legt der pU ausschließlich für den Endpunkt Remission (PASI 100) vor, sie sind in Anhang A.1 dargestellt. Die Forest Plots zu den eigenen Sensitivitätsanalysen befinden sich in Anhang A.2.

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
VOYAGE 1	170	0 (0)	179	0 (0)	-
VOYAGE 2	294	0 (0)	138	0 (0)	-
Morbidität					
PASI ^b					
Remission (PASI 100)					
VOYAGE 1	170	77 (45,3)	179	50 (27,9)	1,61 [1,21; 2,15]; < 0,001
VOYAGE 2	294	131 (44,6)	138	33 (23,9)	1,83 [1,33; 2,54]; < 0,001
Gesamt					1,70 [1,37; 2,11]; < 0,01 ^c
PASI 90 ^b					
VOYAGE 1	170	139 (81,8)	179	104 (58,1)	1,38 [1,20; 1,59]; < 0,001
VOYAGE 2	294	228 (77,6)	138	81 (58,7)	1,31 [1,13; 1,52]; < 0,001
Gesamt					1,35 [1,22; 1,49]; < 0,01 ^c
PASI 75 ^b					
VOYAGE 1	170	158 (92,9)	179	133 (74,3)	1,23 [1,12; 1,35]; < 0,001
VOYAGE 2	294	273 (92,9)	138	103 (74,6)	1,23 [1,11; 1,37]; < 0,001
Gesamt					1,23 [1,15; 1,32]; < 0,01 ^c
patientenberichtete Symptomatik (PSSD)					
Symptom Score 0 ^b					
VOYAGE 1	170	53 (31,2)	179	32 (17,9)	1,73 [1,17; 2,56]; 0,005
VOYAGE 2	294	79 (26,9)	138	22 (15,9)	1,74 [1,15; 2,63]; 0,007
Gesamt					1,73 [1,31; 2,31]; < 0,01 ^c
Sensitivitätsanalyse ^d					
VOYAGE 1					1,32 [0,93; 1,88]; n. b.
VOYAGE 2					1,28 [0,86; 1,91]; n. b.
Gesamt					1,30 [1,00; 1,70]; 0,049 ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B)
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Sign Score 0 ^b					
VOYAGE 1	170	46 (27,1)	179	19 (10,6)	2,47 [1,50; 4,08]; < 0,001
VOYAGE 2	294	64 (21,8)	138	14 (10,1)	2,14 [1,27; 3,59]; 0,003
Gesamt					2,31 [1,61; 3,31]; < 0,01 ^c
Sensitivitätsanalyse ^d					
VOYAGE 1					1,73 [1,07; 2,80]; n. b.
VOYAGE 2					1,54 [0,91; 2,61]; n. b.
Gesamt					1,64 [1,15; 2,34]; 0,006 ^e
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) ^{b, f}					
VOYAGE 1	170	104 (61,2)	179	91 (50,8)	1,24 [1,07; 1,44]; 0,003
VOYAGE 2	294	167 (56,8)	138	61 (44,2)	1,10 [0,97; 1,25]; 0,145
Gesamt					1,16 [1,05; 1,27]; < 0,01 ^c
Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0) ^g					
keine verwertbaren Daten ^h					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1) ^b					
VOYAGE 1	170	100 (58,8)	179	76 (42,5)	1,39 [1,13; 1,71]; 0,002
VOYAGE 2	294	166 (56,5)	138	49 (35,5)	1,58 [1,24; 2,02]; < 0,001
Gesamt					1,47 [1,25; 1,72]; < 0,01 ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B) (Fortsetzung)

a: RR, 95 %-KI und p-Wert wurden mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, bei der die Stratifizierung bezüglich der Studienzentren berücksichtigt wurde, bestimmt. b: NRI-Analyse c: Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode) d: Aufgrund des hohen Anteils an ersetzter Werte wurde eine eigene Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Fehlende Werte wurden gemäß der in der Kontrollgruppe beobachteten Ansprechrate ersetzt. Für die Anteile fehlender Werte wurden die Angaben zu den Rückläufen verwendet. Es wurde eine Varianzkorrektur gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach (Ansatz W3 in [7] vorgenommen). e: eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode) f: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Kopfhaut zu Studienbeginn. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation ist unklar, bezogen auf die Gesamtpopulation der Studien beträgt er etwa 88 % (VOYAGE 1) und 84 % (VOYAGE 2). g: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Hände und Füße zu Studienbeginn. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation ist unklar, bezogen auf die Gesamtpopulation der Studien beträgt er etwa 30 % (VOYAGE 1) und 25 % (VOYAGE 2). h: zu hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, bei denen der Endpunkt nicht erhoben wurde DLQI: Dermatology Life Quality Index; hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; NRI: Non-responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment; vs.: versus

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B)

Endpunktkategorie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Studie		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
PASI					
Remission (PASI 100)					
VOYAGE 1	170	4,67 [3,94; n. b.] k. A.	179	n. e. k. A.	1,76 [1,26; 2,45]; < 0,001
VOYAGE 2	294	n. e. [4,67; n. b.] k. A.	138	n. e. k. A.	2,06 [1,44; 2,95]; < 0,001
Gesamt					1,89 [1,48; 2,42]; < 0,01 ^b
PASI 90					
VOYAGE 1	170	2,79 [2,79; 2,89] k. A.	179	3,02 [2,79; 3,71] k. A.	1,43 [1,11; 1,85]; 0,006
VOYAGE 2	294	2,79 [2,79; 2,86] k. A.	138	3,71 [2,89; 4,63] k. A.	1,85 [1,42; 2,40]; < 0,001
Gesamt					1,62 [1,35; 1,95]; < 0,01 ^b
PASI 75					
VOYAGE 1	170	1,87 [1,87; 1,91] k. A.	179	1,87 [1,87; 2,00] k. A.	1,24 [0,98; 1,58]; 0,075
VOYAGE 2	294	1,87 [1,87; 1,91] k. A.	138	1,97 [1,87; 2,76] k. A.	1,28 [1,01; 1,62]; 0,040
Gesamt					1,26 [1,07; 1,49]; < 0,01 ^b
patientenberichtete Symptomatik (PSSD)					
Symptom Score 0					
VOYAGE 1	170	n. e. k. A.	179	n. e. k. A.	1,82 [1,16; 2,86]; 0,009
VOYAGE 2	294	n. e. k. A.	138	n. e. k. A.	2,10 [1,30; 3,40]; 0,003
Gesamt					1,95 [1,40; 2,70]; < 0,01 ^b
Sign Score 0					
VOYAGE 1	170	n. e. k. A.	179	n. e. k. A.	2,57 [1,49; 4,44]; < 0,001
VOYAGE 2	294	n. e. k. A.	138	n. e. k. A.	2,48 [1,38; 4,45]; 0,002
Gesamt					2,53 [1,70; 3,77]; < 0,01 ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) ^c					
VOYAGE 1	170	3,84 [n. b.; n. b.] k. A.	179	3,75 [n. b.; n. b.] k. A.	1,23 [0,92; 1,66]; 0,167
VOYAGE 2	294	3,94 [n. b.; n. b.] k. A.	138	3,78 [n. b.; n. b.] k. A.	1,37 [1,01; 1,87]; 0,044
Gesamt					1,30 [1,05; 1,60]; 0,02 ^b
Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0) ^d					
Keine verwertbaren Daten ^e					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)					
VOYAGE 1	170	3,78 [3,71; 5,52] k. A.	179	n. e. [3,94; n. b.]	1,48 [1,08; 2,02]; 0,014
VOYAGE 2	294	3,78 [3,71; 5,49] k. A.	138	n. e. [3,91; n. b.]	1,40 [1,04; 1,89]; 0,143
Gesamt					1,44 [1,16; 1,78]; < 0,01 ^b
a: Es wird davon ausgegangen, dass die Berechnung für HR, KI und p-Wert folgendermaßen erfolgte: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Studienzentren b: Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode) c: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Kopfhaut zu Studienbeginn. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation ist unklar, bezogen auf die Gesamtpopulation der Studien beträgt er etwa 88 % (VOYAGE 1) und 84 % (VOYAGE 2). Die übrigen Patientinnen und Patienten wurden laut Aussagen des pU in der mündlichen Anhörung zu Studienbeginn zensiert [5]. d: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Hände und Füße zu Studienbeginn. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation ist unklar, bezogen auf die Gesamtpopulation der Studien beträgt er etwa 30 % (VOYAGE 1) und 25 % (VOYAGE 2). e: zu hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, bei denen der Endpunkt nicht erhoben wurde DLQI: Dermatology Life Quality Index; hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Assessment; vs.: versus					

Tabelle 6: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (Morbidität [NAPSI], dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität					
Erscheinungsfreiheit der Nägel NAPSI 0 ^b					
VOYAGE 1	108	27 (25,0 ^c)	112	32 (28,6 ^c)	0,88 [0,56; 1,36]; n. b. ^d
VOYAGE 2	182	64 (35,2 ^c)	88	30 (34,1 ^c)	1,03 [0,73; 1,47]; n. b. ^d
Gesamt					0,97 [0,74; 1,27]; 0,812 ^e
a: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn. Die Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation zu Studienbeginn betroffen waren, wurden vom pU im Rahmen der mündlichen Anhörung erläutert [5]. b: NRI-Analyse c: eigene Berechnung d: eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch) e: eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode) KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; n. b.: nicht berechnet; NRI: Non-responder Imputation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Tabelle 7: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (Morbidity [NAPSI], Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B)

Endpunktkategorie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
Endpunkt	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Studie		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidity					
Erscheinungsfreiheit der Nägel					
NAPSI Score 0					
VOYAGE 1	170	n. e. k. A.	179	n. e. k. A.	0,69 [0,40; 1,20]; 0,192
VOYAGE 2	294	n. e. k. A.	138	n. e. k. A.	0,99 [0,63; 1,55]; 0,950
Gesamt					0,86 [0,60; 1,21]; 0,38 ^c
a: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (jeweils etwa 63 % der Patientinnen und Patienten). Die übrigen 37 % der Patientinnen und Patienten wurden laut Aussagen des pU in der mündlichen Anhörung zu Studienbeginn zensiert [5]. b: Es wird davon ausgegangen, dass die Berechnung für HR, 95 %-KI und p-Wert folgendermaßen erfolgte: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Studienzentren. c: Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode) HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Tabelle 8: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B)

Studie	Guselkumab			Adalimumab			Guselkumab vs. Adalimumab
Endpunktkategorie	N ^a	Werte	Werte	N ^a	Werte	Werte	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Endpunkt Skala		Studien- beginn MW (SD)	Woche 24 MW (SD)		Studien- beginn MW (SD)	Woche 24 MW (SD)	
VOYAGE 2							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36							
PCS ^c	285	46,59 (9,08)	53,20 (7,23)	129	47,94 (8,57)	52,30 (7,84)	1,8 [0,5; 3,1]; 0,006 SMD: 0,27 [0,1; 0,5]
körperliche Funktions- fähigkeit	285	48,12 (9,40)	53,12 (6,84)	129	49,66 (8,79)	52,49 (7,62)	1,6 [0,4; 2,8]]
körperliche Rollenfunktion	285	45,35 (9,97)	51,68 (6,95)	129	45,23 (9,56)	50,44 (7,58)	1,3 [0,0; 2,7]
körperliche Schmerzen	285	43,39 (10,74)	53,61 (8,91)	129	45,11 (11,13)	52,00 (10,46)	2,2 [0,4; 4,0]
allgemeine Gesundheits- wahrnehmung	285	44,37 (9,85)	49,97 (9,28)	129	44,64 (9,35)	47,80 (9,70)	2,4 [0,9; 3,9]
MCS ^c	285	43,41 (11,53)	49,74 (8,50)	129	42,54 (11,31)	47,21 (10,47)	2,1 [0,5; 3,7]; 0,010 SMD: 0,25 [0,0; 0,5]
Vitalität	285	47,13 (9,53)	53,38 (8,70)	129	46,89 (10,34)	52,10 (10,15)	1,2 [−0,4; 2,8]
soziale Funktions- fähigkeit	285	42,63 (11,47)	51,33 (7,76)	129	42,57 (10,71)	48,35 (9,56)	2,9 [1,3; 4,5]
emotionale Rollenfunktion	285	44,62 (11,84)	50,36 (7,90)	129	44,37 (10,86)	48,94 (9,47)	1,5 [−0,0; 3,0]
psychisches Wohl- befinden	285	43,13 (10,70)	49,40 (8,46)	129	42,76 (11,16)	46,72 (9,96)	2,4 [0,8; 4,0]
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientinnen und Patientenzahlen basieren. b: Effekt, KI und p-Wert: MMRM c: höhere Werte bedeuten eine Verbesserung KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MCS: Mental Component Summary; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; vs.: versus							

Tabelle 9: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 28 (Fragestellung B)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)					
VOYAGE 1	170	113 (66,5)	178	118 (66,3)	–
VOYAGE 2	294	175 (59,5)	138	84 (60,9)	–
SUE					
VOYAGE 1	170	5 (2,9)	178	6 (3,4)	0,87 [0,27; 2,81]; > 0,999
VOYAGE 2	294	12 (4,1)	138	6 (4,3)	0,94 [0,36; 2,45]; > 0,999
Gesamt					0,91 [0,43; 1,91]; 0,81 ^a
Abbruch wegen UE					
VOYAGE 1	170	0 (0)	178	5 (2,8)	0,10 [0,01; 1,71] ^b ; n. b.
VOYAGE 2	294	4 (1,4)	138	2 (1,4)	0,94 [0,17; 5,06]; > 0,999
Gesamt					0,52 [0,12; 2,25]; 0,385 ^c
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
VOYAGE 1	170	62 (36,5)	178	64 (36,0)	1,01 [0,77; 1,34] ^b ; n. b.
VOYAGE 2	294	94 (32,0)	138	48 (34,8)	0,92 [0,69; 1,22] ^b ; n. b.
Gesamt					0,97 [0,79; 1,18]; 0,735 ^c
a: Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode)					
b: eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch); im Fall von 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde bei der Berechnung der Korrekturfaktor 0,5 verwendet (Addition vom Wert 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit)					
c: eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode)					
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Mortalität

Gesamtmortalität

Bis zur Behandlungswoche 24 traten in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 keine Todesfälle auf. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Remission (PASI 100)

Bei dem Endpunkt Remission, ermittelt über PASI 100, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien sowohl beim Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 24 eine Remission erreichen, als auch bei der Auswertung der Zeit bis zur Remission jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Guselkumab.

Daraus ergibt sich für die Remission (PASI 100) für beide Auswertungen jeweils ein Beleg für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab.

Patientenberichtete Symptomatik (PSSD)

Für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (PSSD) wird jeweils der Symptom Score 0 und der Sign Score 0 einzeln betrachtet. Sowohl in der Auswertung über die Anteile der Patientinnen und Patienten mit Symptom- beziehungsweise Sign Score von 0 zu Woche 24 als auch über die Zeit bis zum Erreichen eines Symptom- beziehungsweise Sign Score von 0 zeigen sich in der Metaanalyse statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

Die Ergebnisse beider Auswertungen sind jedoch aufgrund des hohen Anteils an ersetzten Werten beziehungsweise potenziell informativen Zensierungen hoch verzerrt.

Für die Responderanalysen zu Woche 24 werden daher zusätzlich Ergebnisse eigener Sensitivitätsanalysen betrachtet. Das Ergebnis dieser Analysen zeigt trotz reduzierter Effektgröße sowohl für den Symptom- als auch für den Sign Score 0 weiterhin einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Guselkumab. Das Ergebnis ist somit robust. Für die Auswertung über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis wird daher ein Beleg für einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab abgeleitet.

Für die Auswertung über die Zeit bis zum Ereignis wird ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab abgeleitet.

Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) zeigen sich in der Metaanalyse sowohl in der Auswertung über die Anteile der Patientinnen und Patienten zu Woche 24 als auch über die Zeit bis zum Erreichen des ss-IGA 0 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist jedoch für beide Operationalisierungen jeweils nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt 2.3.5.1). Insgesamt ergibt sich daher für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) für beide Auswertungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0) legt der pU keine verwertbaren Auswertungen vor. Es ergibt sich für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Erscheinungsfreiheit der Nägel (Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI 0])

Der Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Nägel wurde im Studienverlauf ausschließlich bei Patientinnen und Patienten erhoben, die Nagelpsoriasis zu Studienbeginn hatten. Der Endpunkt wird bewertet unter der Annahme, dass im Studienverlauf keine Verschlechterung der Nagelpsoriasis stattfindet.

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0) zeigt sich für diese Patientengruppe in der Metaanalyse der Studien weder für die Auswertung über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem NAPSI 0 noch für die Zeit bis zum Erreichen eines NAPSI 0 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Folglich ergibt sich für NAPSI 0 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI (0 oder 1)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI ergibt sich in der Metaanalyse der Studien sowohl für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 24 einen DLQI von 0 oder 1 erreichen, als auch für die Zeit bis zum Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab.

Daraus ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI (0 oder 1) für beide Auswertungen jeweils ein Beleg für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab.

Short Form-36 Health Survey (SF-36)

Für den SF-36 werden der Physical Component Summary (PCS) und der Mental Component Summary (MCS) einzeln betrachtet. Zwar zeigt sich sowohl für die Mittelwertdifferenz des PCS als auch des MCS ein statistisch signifikanter Unterschied. Das Konfidenzintervall für die SMD liegt jedoch jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für SF-36 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs, Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigen sich in der Metaanalyse der Studien jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Folglich ergibt sich für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen und parasitäre Erkrankungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

2.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Mit seiner Stellungnahme liefert der pU Subgruppenanalysen für folgende Effektmodifikatoren, die bereits in der Dossierbewertung als relevant erachtet wurden:

- Alter (< 45 Jahre / ≥ 45 bis < 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Krankheitsschwere (PASI < 20 / PASI ≥ 20)
- vorherige Behandlung mit Biologika (ja / nein)

Zusätzlich berechnet der pU Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Merkmal DLQI ≤ 10 versus > 10 . Dieses Merkmal war sowohl für die Studie VOYAGE 1 als auch für VOYAGE 2 präspezifiziert und wird ebenfalls herangezogen.

Die Analysen für das Merkmal Ethnie mit den in den Studienprotokollen prädefinierten Kategorien (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis oder pazifische Inselbewohner, andere Zugehörigkeiten, mehrere Zugehörigkeiten, unbekannt, nicht berichtet) sowie das Merkmal Land (Kanada, USA, Ungarn, Polen, Russland, Deutschland, Spanien, Australien) legt der pU weiterhin nicht vor.

Im Folgenden werden die Ergebnisse nur zu denjenigen Subgruppenanalysen dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Für die vorliegende Fragestellung wurde keine relevante Effektmodifikation identifiziert.

2.3.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 10). Hierbei werden die Aussagen zum Ausmaß für die Endpunkte, bei denen sowohl die Auswertungen über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis als auch die Auswertungen über die Zeit bis zum Ereignis herangezogen wurden, für jeden Endpunkt zu einer Aussage aggregiert.

Für die Einschätzung der Schwere der über PASI geschätzten Symptome wird analog der Dossierbewertung A17-60 auf die Daten zu Studienbeginn zurückgegriffen. So hatten in der relevanten Teilpopulation beider Studien knapp über die Hälfte aller Patientinnen und Patienten (50,2 %) einen $\text{PASI} \geq 20$, was eher einer schwerwiegenden Ausprägung dieses Endpunkts entspricht. Daher wird der Endpunkt Remission (PASI 100) für diese Patientinnen und Patienten der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Für die Einschätzung der Schwere der Symptome für den PSSD und ss-IGA liefert der pU keine Informationen, ab wann diese als schwer einzuordnen sind. Die patientenberichtete Symptomatik (PSSD) und der Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) werden in die Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen eingeordnet.

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B)

Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab vs. Adalimumab Ereignisanteil bzw. mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. MW zu Woche 24 Effekt [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Remission (PASI 100)		
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Remission	44,6–45,3 % vs. 23,9–27,9 % ^c RR: 1,70 [1,37; 2,11]; < 0,01 RR: 0,59 [0,47; 0,73] ^d Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich /
Zeit bis zur Remission	Median: 4, 67 Monate vs. n. e. HR: 1,89 [1,48; 2,42]; < 0,01 HR: 0,53 [0,41; 0,68] ^d Wahrscheinlichkeit: Beleg	
patientenberichtete Symptomatik (PSSD)		
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Symptom Score 0 NRI-Auswertung Sensitivitätsanalyse ^e	26,9–31,2 % vs. 15,9–17,9 % ^c RR: 1,73 [1,31; 2,31]; < 0,01 RR: 0,58 [0,43; 0,76] ^d RR: 1,30 [1,00; 1,70]; 0,049 RR: 0,77 [0,59; 1,00] ^d Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^f
Zeit bis zum Erreichen des Symptom Score 0	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,95 [1,40; 2,70]; < 0,01 HR: 0,51 [0,37; 0,71] ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab vs. Adalimumab Ereignisanteil bzw. mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. MW zu Woche 24 Effekt [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
patientenberichtete Symptomatik (PSSD)		
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Sign Score 0 NRI-Auswertung Sensitivitätsanalyse ^e	21,8–27,1 % vs. 10,1–10,6 % ^c RR: 2,31 [1,61; 3,31]; < 0,01 RR: 0,43 [0,30; 0,62] ^d RR: 1,64 [1,15; 2,34]; 0,006 RR: 0,61 [0,43; 0,87] ^d Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^f
Zeit bis zum Erreichen des Sign Score 0	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,53 [1,70; 3,77]; < 0,01 HR: 0,40 [0,27; 0,59] ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)		
Anteil der Patientinnen und Patienten mit ss-IGA 0	56,8–61,2 % vs. 44,2–50,8 % RR: 1,16 [1,05; 1,27]; < 0,01 RR: 0,86 [0,79; 0,95] ^d	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^g
Zeit bis zum Erreichen des ss-IGA 0	Median: 3,84–3,94 vs. 3,75–3,78 Monate HR: 1,30 [1,05; 1,60]; 0,02 HR: 0,77 [0,63; 0,95] ^d	
Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)		
Anteil der Patientinnen und Patienten mit NAPSI 0 ^h	25,0–35,2 % vs. 28,6–34,1 % ^c RR: 0,97 [0,74; 1,27]; 0,812	<i>Für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis:</i> geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum Erreichen des NAPSI 0	n. e. vs. n. e. HR 0,86 [0,60; 1,21]; 0,38	

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab vs. Adalimumab Ereignisanteil bzw. mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. MW zu Woche 24 Effekt [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
DLQI (0 oder 1)		
Anteil der Patientinnen und Patienten mit DLQI (0 oder 1)	56,5–58,8 % vs. 35,5–42,5 % ^c RR: 1,47 [1,25; 1,72]; < 0,01 RR: 0,68 [0,58; 0,80] ^d Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_0 < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zum Erreichen des DLQI (0 oder 1)	Median: 3,78 Monate vs. n. e. HR: 1,44 [1,16; 1,78]; < 0,01 HR: 0,69 [0,56; 0,86] ^d Wahrscheinlichkeit: Beleg	
SF-36 ⁱ		
PCS	53,20 vs. 52,30 MD: 1,8 [0,5; 3,1]; 0,006 SMD: 0,27 [0,1; 0,5] ^j	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
MCS	49,74 vs. 47,21 MD: 2,1 [0,5; 3,7]; 0,010 SMD: 0,25 [0,0; 0,5] ^j	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	2,9–4,1 % vs. 3,4–4,3 % ^c RR: 0,91 [0,43; 1,91]; 0,81	höher / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0–1,4 % vs. 1,4–2,8 % ^c RR: 0,52 [0,12; 2,25]; 0,385	höher / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32,0–36,5 % vs. 34,8–36,0 % ^c RR: 0,97 [0,79; 1,18]; 0,735	höher / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B) (Fortsetzung)

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen
b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o).
c: minimale und maximale Ereignisanteile pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien
d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
e: Aufgrund des hohen Anteils an ersetzten Werten in der Analyse wurde die Robustheit der Ergebnisse durch eine eigene Sensitivitätsanalyse überprüft.
f: In der Gesamtschau wird aufgrund des konsistenten Vorteils von Guselkumab in beiden Operationalisierungen ein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet. Aufgrund der Abweichungen in dem Ausmaß der Ergebnisse einzelner Analysen ist das Ausmaß des Zusatznutzens in der Gesamtschau nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich.
g: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.
h: Die Auswertung umfasst nur Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn.
i: Der SF-36 wurde in der Studie VOYAGE 1 nicht erhoben. Auswertungen liegen nur für die Studie VOYAGE 2 vor.
j: Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.
DLQI: Dermatology Life Quality Index; hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; n. e.: nicht erreicht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Summary; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.3.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 11 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 11: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität ▪ schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▫ Remission (PASI 100): Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▫ patientenberichtete Symptomatik (PSSD): - Symptom Score 0: Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich - Sign Score 0: Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ DLQI (0 oder 1): Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	
DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte für Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Beleg. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist abhängig vom Endpunkt nicht quantifizierbar (maximal beträchtlich) bis erheblich.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Guselkumab aus der Dossierbewertung A17-60 für Fragestellung B: Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, gibt es einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab. Die Fragestellung A ist kein Gegenstand des Addendums, Aussagen zum Zusatznutzen von Guselkumab zu Fragestellung A ändern sich durch das Addendum nicht.

Die nachfolgende Tabelle 12 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Guselkumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A17-60 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 12: Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Fototherapie (Balneofototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab ^c	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
B	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^c	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Die Population beinhaltet alle Patientinnen und Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets, außer die in Fragestellung B genannten Patientinnen und Patienten. c: Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformation entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden. Voraussetzung ist, dass für die behandelten Patientinnen und Patienten eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm); PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Guselkumab (Plaque Psoriasis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-60 [online]. 27.02.2018 [Zugriff: 20.04.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 599). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-60_Guselkumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Janssen Research & Development. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr.599: Guselkumab (Plaque-Psoriasis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-60. 2018: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/332/#tab/stellungnahmeverfahren> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Janssen Research & Development. 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 (VOYAGE 2): study CNTO1959PSO3002; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
4. Janssen Research & Development. 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 (VOYAGE 1): study CNTO1959PSO3001; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs.2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Guselkumab; stenografisches Protokoll [online]. 09.04.2018 [Zugriff: 19.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-332/2017-12-01_Wortprotokoll_Guselkumab_D-330.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs.2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Ixekizumab; stenografisches Protokoll [online]. 11.07.2017 [Zugriff: 25.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-279/2017_07_11_Wortprotokoll_Ixekizumab_D-275.pdf.
7. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. Clin Trials 2008; 5(3): 225-239.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
9. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

Anhang A – Ergebnisse, Woche 24 (Fragestellung B)

A.1 – Kaplan-Meier-Kurven

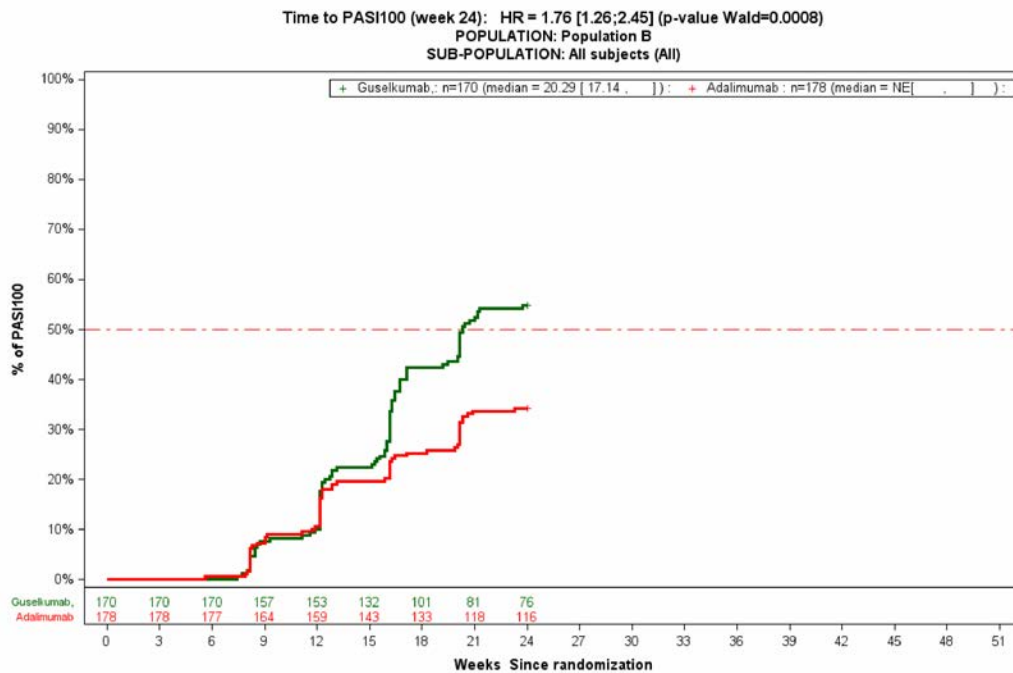


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Remission (PASI 100) aus der Studie VOYAGE 1 bis Woche 24

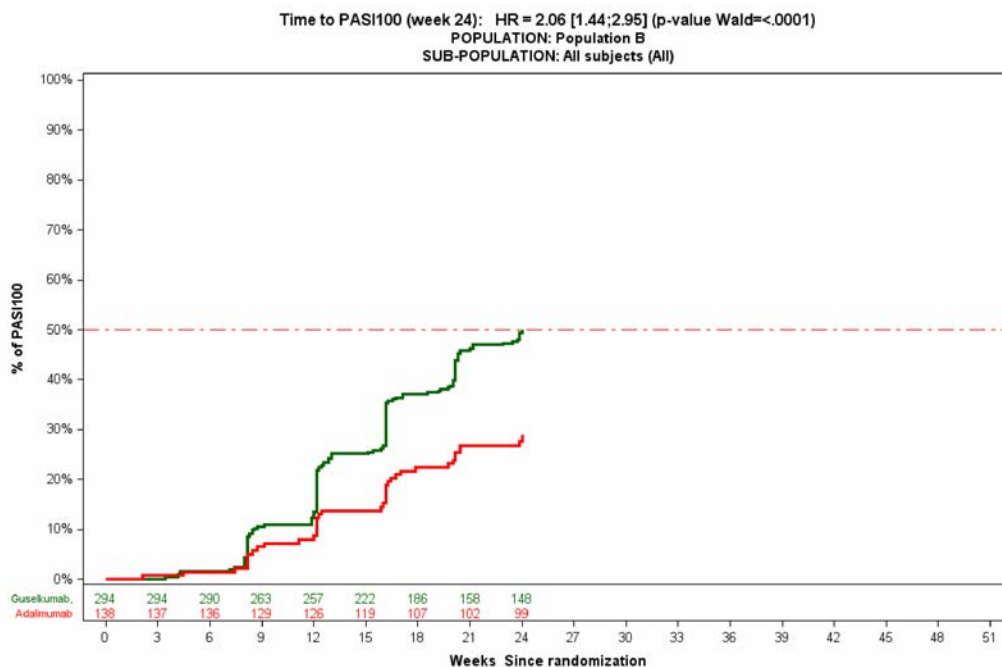


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Remission (PASI 100) aus der Studie VOYAGE 2 bis Woche 24

A.2 – Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PSSD

Guselkumab vs. Adalimumab - Sensitivitätsanalyse
PSSD Symptom Score 0
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

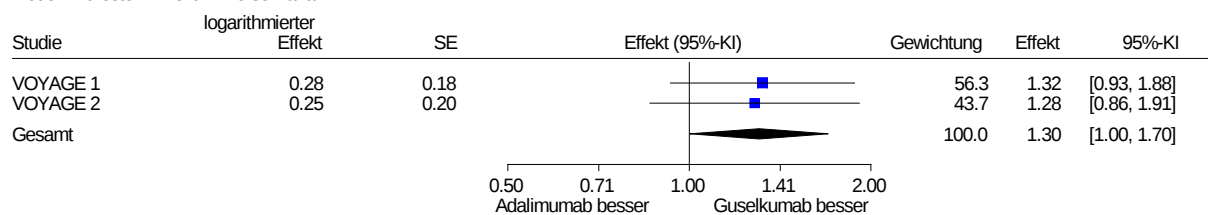


Abbildung 3: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Inverse-Varianz-Methode) für den Endpunkt patientenbasierte Symptomatik (PSSD Symptom Score 0), Sensitivitätsanalyse

Guselkumab vs. Adalimumab - Sensitivitätsanalyse
PSSD Sign Score 0
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

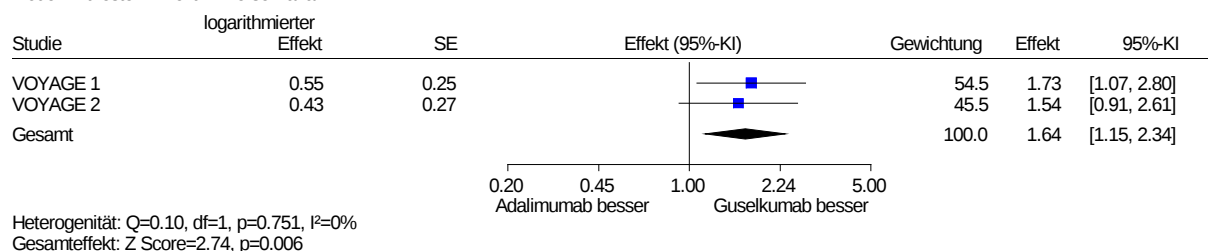


Abbildung 4: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Inverse-Varianz-Methode) für den Endpunkt patientenbasierte Symptomatik (PSSD Symptom Score 0), Sensitivitätsanalyse

A.3 – Fehlende Werte

Tabelle 13: Fehlende Werte für dichotome Endpunkte zu Morbidität – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab (Fragestellung B)

Studie Endpunkt	Fehlende Werte, Woche 24 n (%)		Fehlende Werte, Woche 48 n (%)	
	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab	Adalimumab
VOYAGE 1	N = 170	N = 179	N = 170	N = 179
Remission (PASI 100)	15 (4,6)	17 (5,1)	26 (7,9)	54 (16,2)
patientenberichtete Symptomatik (PSSD)				
Sign Score 0	74 (22,5)	88 (26,3)	93 (28,3)	111 (33,2)
Symptom Score 0	74 (22,5)	88 (26,3)	93 (28,3)	111 (33,2)
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)	14 (4,3)	17 (5,1)	24 (7,3)	54 (16,2)
Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)	8 (2,4)	14 (4,2)	16 (4,9)	32 (9,6)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)	16 (4,9)	17 (5,1)	27 (8,2)	55 (16,5)
VOYAGE 2	N = 294	N = 138		
Remission (PASI 100)	27 (5,4)	14 (5,6)		
patientenberichtete Symptomatik (PSSD)				
Sign Score 0	97 (19,6)	60 (24,2)		
Symptom Score 0	97 (19,6)	60 (24,2)		
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0)	25 (5,0)	15 (6,0)	nicht zutreffend	
Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)	16 (3,2)	12 (4,8)		
gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)	27 (5,4)	18 (7,3)		
DLQI: Dermatology Life Quality Index; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Symptom Inventory; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment; vs.: versus				

A.4 – Nebenwirkungen, Woche 28

Tabelle 14: Häufige UEs (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 28 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1)

Studie (Zeitpunkt) SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 170	Adalimumab N = 178
VOYAGE 1		
Gesamtrate UE	113 (66,5)	118 (66,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	62 (36,5)	64 (36,0)
Nasopharyngitis	33 (19,4)	28 (15,7)
Infektionen der oberen Atemwege	15 (8,8)	16 (9,0)
Bronchitis	2 (1,2)	6 (3,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	24 (14,1)	20 (11,2)
Arthralgie	13 (7,6)	7 (3,9)
Rückenschmerzen	6 (3,5)	4 (2,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (12,9)	14 (7,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (11,8)	21 (11,8)
Erythem an der Injektionsstelle	2 (1,2)	11 (6,2)
Injektionsstelle juckend	1 (0,6)	6 (3,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	20 (11,8)	24 (13,5)
Pruritus	4 (2,4)	8 (4,5)
Erkrankungen des Nervensystems	15 (8,8)	22 (12,4)
Kopfschmerz	7 (4,1)	10 (5,6)
Untersuchungen	14 (8,2)	13 (7,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (6,5)	11 (6,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (4,7)	8 (4,5)
Gefäßerkrankungen	8 (4,7)	11 (6,2)
Hypertonie	6 (3,5)	9 (5,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (3,5)	14 (7,9)
Husten	1 (0,6)	6 (3,4)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,6)	6 (3,4)
a: MedDRA-Version: 19.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 15: Häufige UEs (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 28 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 2)

Studie (Zeitpunkt) SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 294	Adalimumab N = 138
VOYAGE 2		
Gesamtrate UE	175 (59,5)	84 (60,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	94 (32,0)	48 (34,8)
Nasopharyngitis	31 (10,5)	22 (15,9)
Infektionen der oberen Atemwege	14 (4,8)	5 (3,6)
Pharyngitis	9 (3,1)	2 (1,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	34 (11,6)	17 (12,3)
Erythem an der Injektionsstelle	8 (2,7)	8 (5,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	32 (10,9)	14 (10,1)
Pruritus	12 (4,1)	4 (2,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	31 (10,5)	8 (5,8)
Arthralgie	11 (3,7)	3 (2,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	29 (9,9)	11 (8,0)
Diarrhoe	9 (3,1)	3 (2,2)
Erkrankungen des Nervensystems	23 (7,8)	10 (7,2)
Kopfschmerz	18 (6,1)	4 (2,9)
Untersuchungen	11 (3,7)	5 (3,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (3,1)	6 (4,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (1,7)	6 (4,3)
Gefäßerkrankungen	14 (4,8)	4 (2,9)
Hypertonie	10 (3,4)	4 (2,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (5,1)	9 (6,5)
a: MedDRA-Version: 19.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 16: Alle SUEs (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 28 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1)

Studie (Zeitpunkt) SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 170	Adalimumab N = 178
VOYAGE 1		
Gesamtrate SUE	5 (2,9)	6 (3,4)
Herzerkrankungen	0 (0)	3 (1,7)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0)	1 (0,6)
Herzinsuffizienz	0 (0)	1 (0,6)
Myokardiale Ischaemie	0 (0)	1 (0,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,6)	0 (0)
Nabelbruch	1 (0,6)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,6)	0 (0)
Cholezystitis	1 (0,6)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,6)	0 (0)
Spondylolisthesis	1 (0,6)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,6)	1 (0,6)
Fraktur des Schuesselbeins	1 (0,6)	0 (0)
Radiusfraktur	0 (0)	1 (0,6)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (0,6)
Suizidversuch	0 (0)	1 (0,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,6)	0 (0)
akute Nierenschädigung	1 (0,6)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	1 (0,6)
Psoriasis erythrodermica	0 (0)	1 (0,6)
a: MedDRA-Version: unbekannt; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 17: Alle SUEs (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 28 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 2)

Studie (Zeitpunkt) SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 294	Adalimumab N = 138
VOYAGE 2 (Woche 28)		
Gesamtrate SUE	12 (4,1)	6 (4,3)
Herzerkrankungen	2 (0,7)	1 (0,7)
Angina pectoris instabil	1 (0,3)	0 (0)
Myokardinfarkt	1 (0,3)	1 (0,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (0,7)
Leistenbruch	0 (0)	1 (0,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Steatosis hepatis	1 (0,3)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,0)	2 (1,4)
Bronchitis	1 (0,3)	0 (0)
Erysipel	1 (0,3)	0 (0)
Weichteilinfektion	1 (0,3)	0 (0)
disseminierte Tuberkulose	0 (0)	1 (0,7)
Abszess an der Injektionsstelle	0 (0)	1 (0,7)
Untersuchungen	1 (0,3)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,3)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,3)	2 (1,4)
Bandscheibenprotrusion	1 (0,3)	0 (0)
Psoriasis arthropathica	0 (0)	2 (1,4)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,3)	0 (0)
Prostatakarzinom	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,3)	1 (0,7)
Myelitis transversa	1 (0,3)	0 (0)
Epilepsie	0 (0)	1 (0,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,3)	0 (0)
Nierenkolik	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,3)	0 (0)
Ovarialzyste	1 (0,3)	0 (0)
a: MedDRA-Version: unbekannt; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

A.5 Ergänzende Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt hf-PGA 0

Tabelle 18: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Hände und Füße zu Studienbeginn (Morbidity [hf-PGA 0], dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Morbidity					
Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0)					
VOYAGE 1	170	40 (23,5)	179	29 (16,2)	1,41 [0,95; 2,10]; 0,084
VOYAGE 2	294	59 (20,1)	138	18 (13,0)	1,55 [0,97; 2,47]; 0,060
Gesamt					1,47 [1,08; 1,99]; 0,01 ^c
a: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Hände und Füße zu Studienbeginn. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation ist unklar, bezogen auf die Gesamtpopulation der Studien beträgt er etwa 30 % (VOYAGE 1) und 25 % (VOYAGE 2). b: RR, 95 %-KI und p-Wert wurden mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, bei der die Stratifizierung bezüglich der Studienzentren berücksichtigt wurde, bestimmt. c: Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode) hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Tabelle 19: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Hände und Füße zu Studienbeginn (Morbidity [hf-PGA 0], Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 24 (Fragestellung B)

Endpunktkategorie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
Endpunkt	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Studie		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidity					
Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0)					
VOYAGE 1	170	3,71 [3,71; 3,94] k. A.	179	n. e. [3,78; n. b.] k. A.	1,60 [0,82; 3,11]; 0,164
VOYAGE 2	294	3,71 [3,71; 3,75] k. A.	138	3,91 [3,71; n. b.] k. A.	2,36 [1,03; 5,41]; 0,042
Gesamt					1,86 [1,11; 3,13]; 0,02 ^c
a: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Hände und Füße zu Studienbeginn. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation ist unklar, bezogen auf die Gesamtpopulation der Studien beträgt er etwa 30 % (VOYAGE 1) und 25 % (VOYAGE 2). Die übrigen Patientinnen und Patienten wurden laut Aussagen des pU in der mündlichen Anhörung zu Studienbeginn zensiert [5]. b: Es wird davon ausgegangen, dass die Berechnung für HR, KI und p-Wert folgendermaßen erfolgte: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Studienzentren. c: Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode) hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Anhang B – Ergebnisse (ergänzend dargestellt), Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1)

B.1 – Ergebnisse

Tabelle 20: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
VOYAGE 1					
Mortalität					
Gesamtmortalität	170	0 (0)	179	0 (0)	–
Morbidität					
PASI ^b					
Remission (PASI 100)	170	85 (50,0)	179	48 (26,8)	1,90 [1,45; 2,49]; < 0,001
PASI 90 ^b	170	132 (77,6)	179	104 (58,1)	1,31 [1,13; 1,52]; < 0,001
PASI 75 ^b	170	155 (91,2)	179	128 (71,5)	1,25 [1,13; 1,38]; < 0,001
patientenberichtete Symptomatik (PSSD)					
Symptom Score 0 ^b	170	56 (32,9) ^c	179	38 (21,2) ^c	1,55 [1,07; 2,24]; 0,016
Sign Score 0 ^b	170	49 (28,8) ^c	179	30 (16,8) ^c	1,70 [1,12; 2,57]; 0,009
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) ^{b, c}	170	101 (59,4)	179	84 (46,9)	1,30 [1,11; 1,51]; < 0,001
Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0) ^d			keine verwertbaren Daten ^e		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1) ^b	170	104 (61,2)	179	81 (45,3)	1,36 [1,11; 1,66]; 0,002

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1) (Fortsetzung)

a: RR, 95 %-KI und p-Wert wurden mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, bei der die Stratifizierung bezüglich der Studienzentren berücksichtigt wurde, bestimmt.
b: NRI-Analyse
c: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Kopfhaut zu Studienbeginn. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation ist unklar, bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie beträgt er etwa 88 %.
d: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Hände und Füße zu Studienbeginn. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation ist unklar, bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie beträgt er etwa 30 %.
e: zu hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, bei denen der Endpunkt nicht erhoben wurde
hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment; vs.: versus

Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1)

Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
Endpunktkategorie					
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
VOYAGE 1					
Morbidität					
PASI					
Remission (PASI 100)	170	4,67 [3,94; 5,65] k. A.	179	n. e. [7,39; n. b.] k. A.	1,93 [1,45; 2,57]; < 0,001
PASI 90	170	2,79 [2,79; 2,89] k. A.	179	3,02 [2,79; 3,71] k. A.	1,44 [1,12; 1,84]; 0,004
PASI 75	170	1,87 [1,87; 1,91] k. A.	179	1,87 [1,87; 2,00] k. A.	1,28 [1,01; 1,62]; 0,043
patientenberichtete Symptomatik (PSSD)					
Symptom Score 0	170	n. e. k. A.	179	n. e. k. A.	1,63 [1,06; 2,49]; 0,025
Sign Score 0	170	n. e. k. A.	179	n. e. k. A.	1,97 [1,24; 3,13]; 0,004
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) ^b	170	3,84 [n. b.; n. b.] k. A.	179	5,55 [n. b.; n. b.] k. A.	1,29 [0,98; 1,69]; 0,066
Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0) ^c			keine verwertbaren Daten ^d		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)	170	3,78 [3,71; 5,52] k. A.	179	5,62 [3,94; 11,07] k. A.	1,57 [1,18; 2,07]; 0,002
a: Es wird davon ausgegangen, dass die Berechnung für HR, KI und p-Wert folgendermaßen erfolgte: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Studienzentren.					
b: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Kopfhaut zu Studienbeginn. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation ist unklar, bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie beträgt er etwa 88 %.					
c: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Hände und Füße zu Studienbeginn. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation ist unklar, bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie beträgt er etwa 30 %.					
d: zu hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, bei denen der Endpunkt nicht erhoben wurde					
DLQI: Dermatology Life Quality Index; hf-PGA: Physician’s Global Assessment of Hands and/or Feet; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ss-IGA: Scalp-specific Investigator’s Assessment; vs.: versus					

Tabelle 22: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (Morbidity [NAPSI], dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1)

Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
Endpunktkategorie	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Endpunkt					
VOYAGE 1					
Morbidity					
Erscheinungsfreiheit der Nägel					
NAPSI 0 ^c	108	49 (45,4 ^d)	112	56 (50,0 ^d)	0,91 [0,69; 1,20]; 0,532
a: Laut Studienbeginn erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn. Die Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation zu Studienbeginn betroffen waren, wurden vom pU im Rahmen der mündlichen Anhörung erläutert [5]. b: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [9]). c: NRI-Analyse d: eigene Berechnung KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRI: Non-responder Imputation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Tabelle 23: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (Morbidity [NAPSI], Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1)

Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
Endpunktkategorie					
Endpunkt	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
VOYAGE 1					
Morbidity					
Erscheinungsfreiheit der Nägel					
NAPSI 0	170	11,11 [11,07; n. b.] k. A.	179	11,11 [11,07; 11,24] k. A.	0,59 [0,38; 0,92]; 0,019
a: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (ca. 63 % der Patientinnen und Patienten). Die übrigen Patientinnen und Patienten wurden in der Analyse des pU zu Studienbeginn zensiert [5]. b: Es wird davon ausgegangen, dass die Berechnung für HR, KI und p-Wert folgendermaßen erfolgte: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Studienzentren. HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Tabelle 24: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1)

Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
Endpunktkategorie					
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
VOYAGE 1					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	170	136 (80,0)	178	131 (73,6)	–
SUEs	170	7 (4,1)	178	8 (4,5)	0,92 [0,34; 2,47]; > 0,999
Abbruch wegen UEs	170	1 (0,6)	178	7 (3,9)	0,15 [0,02; 1,20]; 0,068
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	170	96 (56,5)	178	85 (47,8)	1,18 [0,97; 1,45]; 0,109
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

B.2 – Kaplan-Meier-Kurven

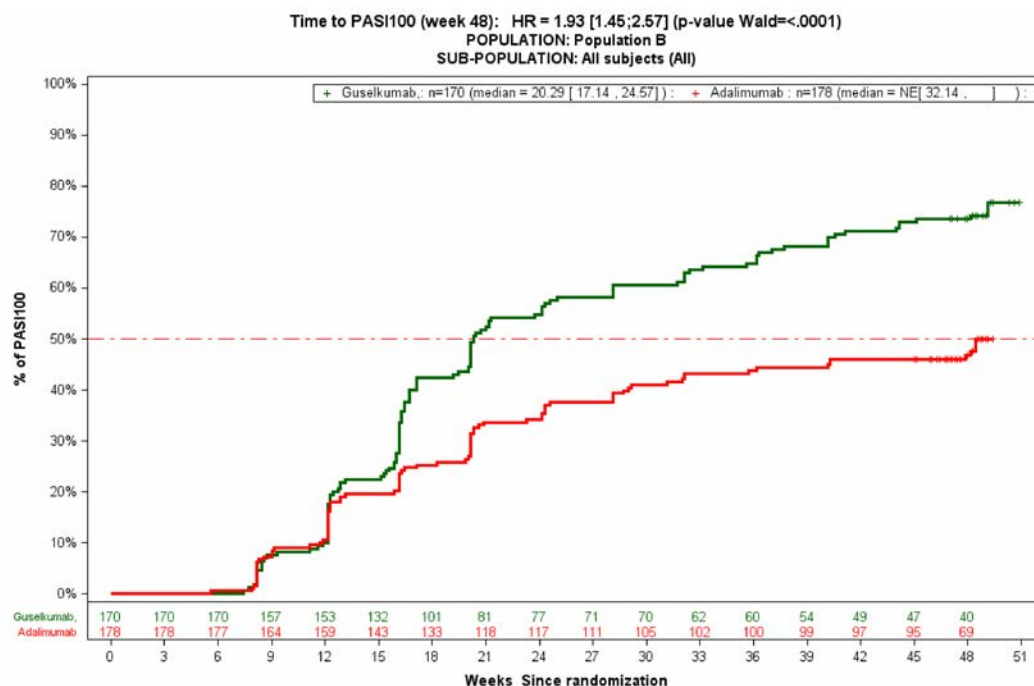


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PASI 100 aus der Studie VOYAGE 1 bis Woche 48

B.3 – Ergebnisse für den Endpunkt hf-PGA 0

Tabelle 25: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Hände und Füße zu Studienbeginn (Morbidität [hf-PGA 0], dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1)

Studie	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
Endpunktkategorie					
Endpunkt	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
VOYAGE 1					
Morbidität					
Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0) ^c	170	40 (23,5)	179	29 (16,2)	1,38 [0,94; 2,04]; 0,102
a: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Hände und Füße zu Studienbeginn. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation ist unklar, bezogen auf die Gesamtpopulation der Studien beträgt er etwa 28 %.					
b: RR, 95 %-KI und p-Wert wurden mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, bei der die Stratifizierung bezüglich der Studienzentren berücksichtigt wurde, bestimmt.					
c: NRI-Analyse					
hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-responder Imputation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Tabelle 26: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Hände und Füße zu Studienbeginn (Morbidity, (Morbidity [hf-PGA 0], Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Adalimumab, Woche 48 (Fragestellung B, Studie VOYAGE 1)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Adalimumab		Guselkumab vs. Adalimumab
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
VOYAGE 1					
Morbidity					
Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (hf-PGA 0)	170	3,71 [3,71; 3,94] k. A.	179	5,59 [3,78; 10,84] k. A.	1,71 [0,93; 3,12]; 0,082
a: Laut Studienbericht erfolgte eine Erhebung des Endpunkts im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis der Hände und Füße zu Studienbeginn. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation ist unklar, bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie beträgt er etwa 30 %. Die übrigen Patientinnen und Patienten wurden laut Aussagen des pU in der mündlichen Anhörung zu Studienbeginn zensiert [5]. b: Es wird davon ausgegangen, dass die Berechnung für HR, KI und p-Wert wie folgt erfolgte: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Studienzentren hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					