

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Guselkumab (Tremfya®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierten Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	14
Abkürzungsverzeichnis	19
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	23
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	24
4.1.1 Fragestellung	24
4.1.2 Datenquellen	25
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien	25
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen	25
4.1.5 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen	26
4.1.5.1 Schlussfolgerungen zur Aussagekraft der Nachweise	26
4.1.5.2 Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen	27
4.2 Methodik	31
4.2.1 Fragestellung	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	33
4.2.3 Informationsbeschaffung	38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	39
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	41
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	43
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	47
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	47
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	48
4.2.5.2.2.1 Mortalität	51
4.2.5.2.2.2 Morbidität	51
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	53
4.2.5.2.2.4 Sicherheit und Verträglichkeit	56
4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik	57
4.2.5.3 Meta-Analysen	59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	61
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	69
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69

4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	69
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	74
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	76
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	77
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	79
4.3.1.2.1.1	Studiendesign	84
4.3.1.2.1.2	Studienpopulation	89
4.3.1.2.1.3	Intervention	91
4.3.1.2.1.4	Studiendauer und nutzenbewertungsrelevante Analysezeitpunkte	109
4.3.1.2.1.5	Definition der Analysepopulation	110
4.3.1.2.1.6	Gegenüberstellung der Einzelstudien	126
4.3.1.2.1.7	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext	127
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	130
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	132
4.3.1.3.1	Endpunkte - RCT	133
4.3.1.3.1.1	Psoriasis Area and Severity Index (PASI) - RCT	136
4.3.1.3.1.2	Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI) - RCT	149
4.3.1.3.1.3	Dermatology Life Quality Index (DLQI) - RCT	158
4.3.1.3.1.4	36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36) - RCT	173
4.3.1.3.1.5	Sicherheit und Verträglichkeit - RCT	182
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	283
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalyse für Psoriasis Area and Severity Index (PASI) - RCT	317
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalyse für Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI) – RCT	323
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalyse für Dermatology Life Quality Index (DLQI) - RCT	325
4.3.1.3.2.4	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen	338
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	339
4.3.2	Weitere Unterlagen	340
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	340
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung - Studien für indirekte Vergleiche	340
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	341
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	341
4.3.2.1.3.1	< Endpunkt xxx> - indirekte Vergleiche aus RCT	341
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen - indirekte Vergleiche aus RCT	344
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - indirekte Vergleiche aus RCT ...	344
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	344
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung - nicht randomisierte vergleichende Studien	344

4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	345
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	346
4.3.2.2.3.1	< Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studien ...	346
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen - nicht randomisierte vergleichende Studien	347
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien - nicht randomisierte vergleichende Studien	347
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	348
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen	348
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	348
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	349
4.3.2.3.3.1	< Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen.....	349
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen - weitere Untersuchungen.....	350
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen	350
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	350
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	350
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	352
4.4.2.1	Mortalität	354
4.4.2.2	Morbidität	354
4.4.2.2.1	Psoriasis Area and Severity Index (PASI-)Ansprechen.....	354
4.4.2.2.2	Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI)	354
4.4.2.2.3	Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Morbidität	355
4.4.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	355
4.4.2.3.1	Dermatology Life Quality Index (DLQI).....	355
4.4.2.3.2	SF-36 – Physical Component Score (PCS)	356
4.4.2.3.3	SF-36 - Mental Component Score (MCS)	357
4.4.2.3.4	Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität	357
4.4.2.4	Verträglichkeit	358
4.4.2.4.1	Jegliche unerwünschten Ereignisse.....	358
4.4.2.4.2	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....	358
4.4.2.4.3	Unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität	359
4.4.2.4.4	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	359
4.4.2.4.5	Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen	359
4.4.2.4.6	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.....	359
4.4.2.4.6.1	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen	359
4.4.2.4.6.2	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen.....	360
4.4.2.4.6.3	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden	360
4.4.2.4.6.4	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle.....	360
4.4.2.4.6.5	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse.....	360

4.4.2.4.6.6	Weitere Betrachtungen von unerwünschten Ereignissen auf Ebene der SOC und PT.....	360
4.4.2.4.7	Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Verträglichkeit	361
4.4.2.4.8	Gesamtschau	361
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	362
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	363
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	363
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	363
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	363
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	363
4.6	Referenzliste.....	365
Anhang 4-A : Suchstrategien - bibliografische Literaturrecherche.....		377
Anhang 4-B : Suchstrategien - Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		381
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		383
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		385
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien - RCT		405
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		435
Anhang 4-G : Tabellarische Darstellung Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant).....		461
Anhang 4-H : Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse (Haupt- und Subgruppenanalyse).....		664

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien	36
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-6: Studienpool - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-8: ACR 20-, ACR 50- und ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 - Studie ARMADA	96
Tabelle 4-9: Ansprechraten von Komponenten der ACR-Ansprechkriterien - Studie ARMADA	97
Tabelle 4-10: Zeit bis zu einem ACR 20-Ansprechen - Studie ARMADA.....	100
Tabelle 4-11: Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von mind. $\geq 10\%$ in einem Behandlungsarm - Studie ARMADA	100
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie VOYAGE 1 - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-14: Mittlerer Baselinewert des SF-36 PCS unter Patienten mit Psoriasis Arthritis (ITT-Label-Population) und Patienten ohne Psoriasis Arthritis aus der Studie VOYAGE 2	118
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie VOYAGE 2 - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-18: Operationalisierung von PASI	136
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum PASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Psoriasis Area and Severity Index (PASI) zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Psoriasis Area and Severity Index (PASI) zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-22: Ergebnisse der Meta-Analyse für Psoriasis Area and Severity Index (PASI) zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Napsi	149
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum Napsi in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Nail Psoriasis Area and Severity Index (Napsi) zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Nail Psoriasis Area and Severity Index (Napsi) zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-27: Ergebnisse der Meta-Analyse für Nail Psoriasis Area and Severity Index (Napsi) zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-28: Operationalisierung von DLQI	158
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-30: Rücklaufquote des DLQI in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Label-Population).....	160
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Dermatology Life Quality Index (DLQI) zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Dermatology Life Quality Index (DLQI) zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-33: Verlaufswerte für Dermatology Life Quality Index (DLQI) aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Tabelle 4-34: Ergebnisse der Meta-Analyse für Dermatology Life Quality Index (DLQI) zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-35: Operationalisierung von SF-36.....	173
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-37: Rücklaufquote des SF-36 MCS/PCS in der Studie VOYAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Label-Population)	175
Tabelle 4-38: Ergebnisse für 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36) zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-39: Verlaufswerte für 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36) aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit	182
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Hauptkategorien zur Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Hauptkategorien zur Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-44: Ergebnisse zu Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-45: Ergebnisse zu Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-46: Ergebnisse zu Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	203
Tabelle 4-47: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	207
Tabelle 4-48: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 48 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209
Tabelle 4-49: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Tabelle 4-50: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215
Tabelle 4-51: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	220
Tabelle 4-52: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	224
Tabelle 4-53: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 48 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	226
Tabelle 4-54: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	228
Tabelle 4-55: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
Tabelle 4-56: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 48 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	233

Tabelle 4-57: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	236
Tabelle 4-58: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	239
Tabelle 4-59: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 48 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	242
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Meta-Analyse für Hauptkategorien zur Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	252
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Meta-Analyse zu Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	279
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Meta-Analyse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	280
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Meta-Analyse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	281
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Meta-Analyse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	282
Tabelle 4-65: Übersicht über im SAP präspezifizierte Subgruppen mit assoziierten Subgruppenkategorien.....	284
Tabelle 4-66: Ergänzende Hinweise zur im Dossier vorgenommenen Darstellungsweise der Subgruppen	286
Tabelle 4-67: Zusammenfassende Übersicht über im Dossier berichtete Subgruppen mit assoziierten Subgruppenkategorien.....	287
Tabelle 4-68: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus RCT für Meta-Analyse (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) für demographische Charakteristika	289
Tabelle 4-69: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus RCT für Meta-Analyse (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) für erkrankungsspezifische Charakteristika.....	293
Tabelle 4-70: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus RCT für Meta-Analyse (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) für Charakteristika der Therapiehistorie	298
Tabelle 4-71: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Meta-Analyse (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) für demographische Charakteristika	303
Tabelle 4-72: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Meta-Analyse (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) für erkrankungsspezifische Charakteristika.....	307

Tabelle 4-73: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Meta-Analyse (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) für Charakteristika der Therapiehistorie	312
Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	317
Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	319
Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score $\leq$ 1 zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	321
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score von 0 zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	323
Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score $\leq$ 1 zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	325
Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score $\leq$ 1 zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	327
Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	330
Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	332
Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score $\leq$ 1 zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	336
Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	337
Tabelle 4-84: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen.....	339
Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	341
Tabelle 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	342
Tabelle 4-87: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>	342
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für < Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	343
Tabelle 4-89: Ergebnisse für < Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	343
Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte auf Studienebene - nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	345
Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	346

Tabelle 4-92: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>.....	346
Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studien	347
Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	349
Tabelle 4-95: Operationalisierung von < Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	349
Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	362
Anhang 4-D1 Tabelle 4-97: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien (Direkter Vergleich Guselkumab): Studien, die in mehr als einem Studienregister identifiziert wurden, werden mehrfach aufgeführt. ...	385
Anhang 4-E Tabelle 4-98: Studiendesign und -methodik für Studie CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1)	406
Anhang 4-E Tabelle 4-99: Studiendesign und -methodik für Studie CNTO1959PSO3002 (VOYAGE 2)	419
Anhang 4-F Tabelle 4-100: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1)	436
Anhang 4-F Tabelle 4-101 : Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VOYAGE 2	444
Anhang 4-G Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 (VOYAGE 1).....	462
Anhang 4-G Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48 (VOYAGE 1).....	469
Anhang 4-G Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 (VOYAGE 1).....	476
Anhang 4-G Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48 (VOYAGE 1).....	480
Anhang 4-G Tabelle 4-106: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (VOYAGE 1)	486
Anhang 4-G Tabelle 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48 (VOYAGE 1)	493
Anhang 4-G Tabelle 4-108: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit absolutem NPSI-Score = 0 zu Woche 24 (VOYAGE 1)	501
Anhang 4-G Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit absolutem NPSI-Score = 0 zu Woche 48 (VOYAGE 1)	506
Anhang 4-G Tabelle 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (VOYAGE 1)	512
Anhang 4-G Tabelle 4-111: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48 (VOYAGE 1)	518
Anhang 4-G Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 (VOYAGE 1)	525

Anhang 4-G Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48 (VOYAGE 1)	533
Anhang 4-G Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 (VOYAGE 1)	541
Anhang 4-G Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48 (VOYAGE 1)	542
Anhang 4-G Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28 (VOYAGE 1)	543
Anhang 4-G Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48 (VOYAGE 1)	548
Anhang 4-G Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 28 (VOYAGE 1)	553
Anhang 4-G Tabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 48 (VOYAGE 1)	554
Anhang 4-G Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28 (VOYAGE 1)	555
Anhang 4-G Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 48 (VOYAGE 1)	556
Anhang 4-G Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28 (VOYAGE 1)	557
Anhang 4-G Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 48 (VOYAGE 1)	558
Anhang 4-G Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 (VOYAGE 1)	559
Anhang 4-G Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48 (VOYAGE 1)	563
Anhang 4-G Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 48 (VOYAGE 1)	569
Anhang 4-G Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28 (VOYAGE 1)	570
Anhang 4-G Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen (signifikante SOC/PT) für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden auf SOC/PT Ebene zu Woche 28 (VOYAGE 1)	571

Anhang 4-G Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 48 (VOYAGE 1).....	572
Anhang 4-G Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen (signifikante SOC/PT) für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden auf SOC/PT Ebene zu Woche 48 (VOYAGE 1)	575
Anhang 4-G Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 (VOYAGE 1).....	578
Anhang 4-G Tabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 48 (VOYAGE 1).....	579
Anhang 4-G Tabelle 4-133: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 (VOYAGE 2).....	580
Anhang 4-G Tabelle 4-134: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 (VOYAGE 2).....	587
Anhang 4-G Tabelle 4-135: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (VOYAGE 2)	594
Anhang 4-G Tabelle 4-136: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit absolutem NAPS-Score = 0 zu Woche 24 (VOYAGE 2)	601
Anhang 4-G Tabelle 4-137: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (VOYAGE 2)	607
Anhang 4-G Tabelle 4-138: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 (VOYAGE 2)	614
Anhang 4-G Tabelle 4-139: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 (VOYAGE 2)	622
Anhang 4-G Tabelle 4-140: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24 (VOYAGE 2)	623
Anhang 4-G Tabelle 4-141: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24 (VOYAGE 2)	631
Anhang 4-G Tabelle 4-142: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24 (VOYAGE 2)...	632
Anhang 4-G Tabelle 4-143: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24 (VOYAGE 2)	640
Anhang 4-G Tabelle 4-144: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28 (VOYAGE 2).....	641

Anhang 4-G Tabelle 4-145: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen (signifikante SOC/PT) für jegliche unerwünschte Ereignisse auf SOC/PT Ebene zu Woche 28 (VOYAGE 2)	646
Anhang 4-G Tabelle 4-146: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 28 (VOYAGE 2).....	647
Anhang 4-G Tabelle 4-147: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28 (VOYAGE 2) 648	
Anhang 4-G Tabelle 4-148: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28 (VOYAGE 2)	649
Anhang 4-G Tabelle 4-149: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 (VOYAGE 2)	650
Anhang 4-G Tabelle 4-150: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen (signifikante SOC/PT) für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden auf SOC/PT Ebene zu Woche 28 (VOYAGE 2)	656
Anhang 4-G Tabelle 4-151: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28 (VOYAGE 2).....	657
Anhang 4-G Tabelle 4-152: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 (VOYAGE 2).....	662
Anhang 4-G Tabelle 4-153: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen (signifikante SOC/PT) für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 auf SOC/PT Ebene zu Woche 28 (VOYAGE 2).....	663

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Abbildung 4-2: Design der Studie VOYAGE 1 im Verlauf (eigene Darstellung).....	85
Abbildung 4-3: Design der Studie VOYAGE 2 im Verlauf (eigene Darstellung).....	88
Abbildung 4-4: Gegenüberstellung Dosierungsregime Adalimumab gemäß Fachinformation (Psoriasis Arthritis) und Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 (eigene Darstellung).....	95
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT	144
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT	145
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT	145
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT	146
Abbildung 4-9: Meta-Analyse Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	146
Abbildung 4-10: Meta-Analyse Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	147
Abbildung 4-11: Meta-Analyse für absoluten NAPSI-Score von 0 zu Woche 24 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT	156
Abbildung 4-12: Meta-Analyse für absoluten NAPSI-Score von 0 zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT	157
Abbildung 4-13: Verlaufswerte für Dermatology Life Quality Index (DLQI) aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Abbildung 4-14: Verlaufswerte für Dermatology Life Quality Index (DLQI) aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für absoluten DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT	169
Abbildung 4-16: Meta-Analyse für absoluten DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT	169
Abbildung 4-17: Meta-Analyse für Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT	170
Abbildung 4-18: Meta-Analyse für Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT	170
Abbildung 4-19: Meta-Analyse für Verschlechterung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT	171

Abbildung 4-20: Meta-Analyse für Verschlechterung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT	171
Abbildung 4-21: Verlaufswerte für für 36-Item Short Form Survey Instrument PCS aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Abbildung 4-22: Verlaufswerte für für 36-Item Short Form Survey Instrument MCS aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Abbildung 4-23: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT	245
Abbildung 4-24: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT	246
Abbildung 4-25: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT	246
Abbildung 4-26: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT	247
Abbildung 4-27: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT	247
Abbildung 4-28: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT	248
Abbildung 4-29: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT	249
Abbildung 4-30: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT	249
Abbildung 4-31: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT	250
Abbildung 4-32: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT	250
Abbildung 4-33: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT	254
Abbildung 4-34: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	254
Abbildung 4-35: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	255

Abbildung 4-36: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	255
Abbildung 4-37: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	256
Abbildung 4-38: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	256
Abbildung 4-39: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	257
Abbildung 4-40: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	258
Abbildung 4-41: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	260
Abbildung 4-42: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	260
Abbildung 4-43: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	261
Abbildung 4-44: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	262
Abbildung 4-45: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	267
Abbildung 4-46: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	268
Abbildung 4-47: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	268
Abbildung 4-48: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	269

Abbildung 4-49: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	269
Abbildung 4-50: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	270
Abbildung 4-51: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	273
Abbildung 4-52: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	273
Abbildung 4-53: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Erythem an der Injektionsstelle zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	274
Abbildung 4-54: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Erythem an der Injektionsstelle zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	274
Abbildung 4-55: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schwellung an der Injektionsstelle zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	275
Abbildung 4-56: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schwellung an der Injektionsstelle zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	275
Abbildung 4-57: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jucken an der Injektionsstelle zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	276
Abbildung 4-58: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jucken an der Injektionsstelle zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT	277
Abbildung 4-59: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Odds Ratio)	333

Abbildung 4-60: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Risk Ratio)	334
Abbildung 4-61: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Odds Ratio).....	334
Abbildung 4-62: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Risk Ratio)	335
Anhang 4-E Abbildung 4-63: Flow Chart Studie CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1).....	418
Anhang 4-E Abbildung 4-64: Flow Chart Studie CNTO1959PSO3002 (VOYAGE 2).....	434

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
AESI	a priori definierte UE von besonderem Interesse
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of covariance
bDMARD	biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
csDMARD	conventional synthetic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug
CSR	Klinischer Studienbericht
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DBL	Data Base Lock
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	Disease Modifying Anti Rheumatic Drug
EMA	European Medicines Agency
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
ICD	International Classification of Diseases

ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IGA	Investigator's Global Assessment
IgG1 λ	Immunglobulin-G1-Lambda
IL	Interleukin
ITT	Intention to treat
IWRS	Interactive Web Response System
k.A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
MCID	Geringster klinisch relevanter Unterschied
MCS	Mental Component Score
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
n.d.	nicht durchgeführt
NA	nicht abschätzbar
NAPSI	Nail Psoriasis Area and Severity Index
NB-UVB	Schmalbandiges Ultraviolett-B-Licht
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NRI	Non-Responder Imputation
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
OR	Odds Ratio
PAP	Patient's Assessment of Pain
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PatGA	Patient's Global Assessment of Disease Activity
PCS	Physical Component Score

PhGA	Physician's Global Assessment of Disease Activity
PRO	Patient Reported Outcomes
PsA	Psoriasis-Arthritis
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PUVA	Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A
Q2W	Verabreichung jede zweite Woche
Q4W	Verabreichung jede vierte Woche
Q8W	Verabreichung jede achte Woche
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
s.c.	subkutan
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SF-36	36-Item Short Form Survey Instrument
SGB	Sozialgesetzbuch
SJC	Swollen Joint Count
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events
TJC	Tender Joint Count
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
U.S. / USA	Vereinigte Staaten von Amerika
UVB	Ultraviolett-B

VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

4.1.1 Fragestellung

Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Guselkumab als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD)-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, gegenüber der vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bewertet werden.

Das vorliegende Modul 4A beantwortet die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierten Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Teilanwendungsgebiet A). Die vorliegende Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab bezieht sich dabei auf eine Teilpopulation des zuvor genannten Teilanwendungsgebiets A. Bei dieser Teilpopulation handelt es sich um erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis *und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis*, die auf eine vorangegangene Therapie mit csDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Für das Teilanwendungsgebiet A definierte der G-BA (1) die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ggf. in Kombination mit Methotrexat):

- Adalimumab

oder

- Certolizumab Pegol

oder

- Etanercept

oder

- Golimumab

oder

- Infliximab

oder

- Ixekizumab

Die Janssen-Cilag GmbH wählt, im Einklang mit den vom G-BA definierten Wirkstoffen, die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für das Teilanwendungsgebiet A:

- Adalimumab

4.1.2 Datenquellen

Für die Informationsbeschaffung werden interne Datenbanken und Informationssysteme der Janssen-Cilag GmbH herangezogen. Gemäß Verfahrensordnung (VerfO) werden systematische Literaturrecherchen in den Datenbanken *MEDLINE*, *Embase* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* durchgeführt, die durch Suchen in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR), *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (WHO ICTRP) und auf dem Clinical Data Suchportal der *European Medicines Agency* (EMA) sowie im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) ergänzt werden. Zusätzlich wurde auf der Internetseite des G-BA gesucht.

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Beantwortung der Fragestellung wird je Teilanwendungsgebiet die bestverfügbare Evidenz herangezogen. Dabei wird die Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerfO des G-BA zugrunde gelegt (2). Vorrangig werden für den Nachweis des Zusatznutzens randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien (Randomized Controlled Trials; RCT) der Evidenzstufe 1b berücksichtigt, die Evidenz zur gegenständlichen Patientenpopulation umfasst. Sofern Evidenz dieser Güte identifiziert wird, werden zur Bestimmung des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe ausgeschlossen. Nur wenn keine direkten Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, werden für den Nachweis eines Zusatznutzens Studienergebnisse herangezogen, die sich für einen indirekten Vergleich eignen. Für die Nutzenbewertung werden solche Studien als geeignet betrachtet, in denen Guselkumab gemäß der Standarddosierung 100 mg als subkutane Injektion in den Wochen 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 8 Wochen verabreicht wird sowie in denen die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformationen verabreicht oder die Dosierung für die vorliegende Indikation als hinreichend geeignet angesehen wird. Geeignete Studien liefern Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt in der gegenständlichen Indikation.

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

In die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien werden anhand eines Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement beschrieben und in einem Flow-Chart dargestellt (Anhang 4-E). Es erfolgt die Beschreibung von Studienziel, Methodik (Design, Charakteristika der Studienteilnehmer, Intervention(en), Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung der Behandlungsfolge, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (Allocation Concealment), Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung). Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studien werden berichtet. Die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen Endpunkte werden den Nutzenkategorien

Mortalität (ermittelt über die unerwünschten Ereignisse), Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

Die Aussagekraft des vorliegenden Evidenzpakets wird gemäß den in der Verfahrensordnung des G-BA vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet. Die Bewertungsgrundlage bilden Studienprotokolle, statistische Analysepläne (SAP), Studienberichte (CSR) sowie Registereinträge der relevanten Studien.

Die Einordnung der methodischen Qualität (Anhang 4-F) erfolgt auf Studienebene (Verzerrungspotenzial nach Einschätzung der Randomisierungssequenz, zeitlicher Parallelität der Patientengruppen, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte) sowie auf Endpunktebene (Verzerrungspotenzial je Endpunkt nach Einschätzung der Verblindung, Umsetzung des Intention to treat-(ITT)-Prinzips, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte). Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich erscheint und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, bei deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert worden wäre.

4.1.5 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Aussagekraft der Nachweise zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab in dem hier zu bewertenden Teilanwendungsgebiet A „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit csDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ ergibt sich aus den multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, doppelblinden Phase 3 Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2. Beide Studien weisen die Evidenzstufe 1b auf. Die gegenständlichen Studien demonstrieren die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab im direkten Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab. Bei der Diskussion des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab auf Basis der genannten Studien ist zu berücksichtigen, dass dieser auf eine Teilpopulation des Teilanwendungsgebiets A beschränkt ist. Bei dieser Teilpopulation handelt es sich um Patienten, die neben einer diagnostizierten, symptomatischen aktiven Psoriasis Arthritis zugleich eine mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis vorweisen. Der für das Teilanwendungsgebiet A erforderliche Zuschnitt der Studienpopulationen führt auch dazu, dass diese Patienten eine zugelassene systemische nicht-biologische antirheumatischer Behandlung erhalten haben.

4.1.5.1 Schlussfolgerungen zur Aussagekraft der Nachweise

Das Verzerrungspotential auf Studien- wie auf Endpunktebene wird für beide Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 als niedrig eingestuft. Mit Ausnahme der Endpunkte in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, welche ausschließlich in der Studie

VOYAGE 2 erhoben werden, liegen Ergebnisse zu identisch operationalisierten Endpunkten der Nutzenkategorien Morbidität und Verträglichkeit vor, wodurch eine grundsätzliche Voraussetzung für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse gegeben ist. Weiterhin liegen sowohl hinsichtlich der klinischen als auch bezüglich der statistischen Homogenität die Voraussetzungen vor, um eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse durchzuführen. Unter Berücksichtigung des Studiendesigns der relevanten Studien ist die spätestmögliche meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse nach einer insgesamt 24-wöchigen doppelblinden, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase durchführbar. Aufgrund der dadurch erreichbaren hohen Ergebnissicherheit bezüglich der Aussagesicherheit des Zusatznutzens können in der Nutzenkategorie Mortalität (ermittelt über die unerwünschten Ereignisse), Morbidität und Verträglichkeit maximal Belege, in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität maximal Hinweise abgeleitet werden.

Das für das Teilanwendungsgebiet A zugrundeliegende Evidenzpaket aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 erlaubt belastbare Aussagen über den Nutzen und Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie insbesondere für die besonders schwer erkrankte Teilpopulation von Patienten mit zeitgleichem Vorliegen einer aktiven Psoriasis Arthritis sowie einer mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis. Aus diesem Grund wird die Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab auf diese Teilpopulation des Teilanwendungsgebiets A beschränkt, die anteilig etwa 10 bis 35 % der gesamten Patientenpopulation des Teilanwendungsgebiets A entspricht. In beiden Studien wurde Guselkumab zulassungskonform in der empfohlenen Standarddosierung appliziert. Weiterhin stellt das in den Studien VOYAGE 1 und 2 für Adalimumab umgesetzte Dosierungsregime für die relevante Teilpopulation Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis eine adäquate und zulassungskonforme Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Die ITT-Gesamtpopulation beider Studien wurde gemäß der durch den G-BA definierten Kriterien zugeschnitten, sodass die daraus resultierenden sogenannten ITT-Label-Populationen vollumfänglich den Einschlusskriterien des Teilanwendungsgebiet A entsprechen. Auch hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu der hier gegenständlichen Teilpopulation des Teilanwendungsgebiets A lassen sich keine Aspekte feststellen, welche limitierend auf die Aussagekraft wirken.

In der Gesamtschau ist die Aussagekraft des durch die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 vorliegenden Evidenzpakets für die Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab bei Patienten mit zeitgleichem Vorliegen einer aktiven Psoriasis Arthritis sowie einer mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis als hoch einzustufen.

4.1.5.2 Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab ergibt sich im Teilanwendungsgebiet A aus den Ergebnissen zu den in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 erhobenen

patientenrelevanten Endpunkten. Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene. Sofern die Voraussetzung einer ausreichenden statistischen Homogenität bezüglich der in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 berichteten Effekte gegeben ist, werden die Ergebnisse einer Meta-Analyse zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab ist über alle Endpunkte auf eine Teilpopulation des Teilanwendungsgebiets A beschränkt. Bei dieser Teilpopulation handelt es sich um Patienten, die neben einer diagnostizierten, symptomatischen aktiven Psoriasis Arthritis zugleich eine mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis vorweisen. Der für das Teilanwendungsgebiet A erforderliche Zuschnitt führt auch dazu, dass diese Patienten eine zugelassene systemische nicht-biologische antirheumatische Behandlung erhalten haben.

Für die durch die vorliegende Evidenz umfasste relevante Teilpopulation des Teilanwendungsgebiets A, erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis, die unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit csDMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben, zeigt sich eine **signifikante Verbesserung des therapierelevanten Nutzens** sowohl hinsichtlich einer **Abschwächung schwerwiegender Hautsymptomatik** als auch bezüglich einer spürbaren Linderung der Erkrankung im Sinne einer **patientenrelevanten Steigerung einer hautbezogenen sowie physischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität** und somit insgesamt eine Linderung der krankheitsbedingten Belastung. Diesem Zusatznutzen stehen **keine Nachteile in der Verträglichkeit** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab entgegen. Unter Berücksichtigung, dass in der gegenständlichen Nutzenbewertung in der Indikation Psoriasis Arthritis ein besonderes Augenmerk auf die patientenrelevante Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit sowie auf die Linderung von Schmerzen zu legen ist, ist der **Vorteil im 36-Item Short Form Survey (SF-36) Physical Component Score (PCS)** in der Gesamtschau der Zusatznutzenbewertung besonders zu gewichten, da dieser die Beurteilung des Einflusses von Psoriasis Arthritis-assoziierten Beeinträchtigungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität erlaubt.

SF-36 – Physical Component Score (PCS)

Der SF-36 PCS wurde ausschließlich in der Studie VOYAGE 2 erhoben. Der SF-36 PCS kann zum Analysezeitpunkt Woche 24 vergleichend berichtet werden. In der Studie VOYAGE 2 zeigt sich in der PCS-Domäne des SF-36 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarms mit Guselkumab. Im Vergleich zu Adalimumab haben Patienten mit Guselkumab eine 86 % höhere Chance auf eine patientenberichtete Verbesserung um 5 Punkte. Während die Patienten zu Baseline eine, im Vergleich zur deutschen Normstichprobe, mit rund 10 Punkten deutlich reduzierte physische gesundheitsbezogene Lebensqualität aufweisen, kann nach einer insgesamt 24-wöchigen Behandlung mit Guselkumab im Mittel ein Niveau erreicht werden, welches annähernd der physischen Lebensqualität von erwachsenen Menschen in Deutschland entspricht. Aufgrund der nachgewiesenen moderaten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Kontext von Psoriasis Arthritis-assoziierten

Beeinträchtigungen wie Schmerzen und körperlichen Funktionalitätseinschränkungen ergibt sich für den Endpunkt SF-36 PCS ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

Die weiteren **Vorteile** in den spezifischen Haut-assoziierten Endpunkten **Psoriasis Area and Severity Index (PASI)** sowie **Dermatology Life Quality Index (DLQI)** untermauern ergänzend den patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab, insbesondere unter dem Gesichtspunkt, dass die Zusatznutzenableitung für eine Teilpopulation erfolgt, die unter beiden Erkrankungsdomänen leidet.

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)-Ansprechen

Die durch die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zum PASI-Ansprechen vorliegenden Ergebnisse erfüllen die Voraussetzungen für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24. In der Meta-Analyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Guselkumab im Vergleich zur Behandlung mit Adalimumab sowohl im PASI 90- als auch im PASI 100-Ansprechen sowie hinsichtlich des Erreichens eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 : Verglichen mit der Kontrollgruppe haben Guselkumab-Patienten eine um 62 % erhöhte Chance eines PASI 90-Ansprechens, welcher als etablierter Parameter für einen umfassenden Behandlungserfolg gilt. Die Wahrscheinlichkeit eines PASI 100-Ansprechens, was einer symptomfreien Haut und somit einer vollständigen Abheilung der psoriatischen Hautbeteiligung entspricht, ist für Patienten unter einer Guselkumab-Behandlung doppelt so hoch (Relatives Risiko 2,24) als für Patienten, die mit Adalimumab behandelt werden. Wird ergänzend das Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 betrachtet, was als ein vollständiges Ausheilen der Hautbeteiligung beziehungsweise einer maximal leichten verbleibenden Hautsymptomatik zu interpretieren ist, zeigt sich, dass im Vergleich zu einer Behandlung mit Adalimumab Guselkumab-Patienten eine um 74 % erhöhte Wahrscheinlichkeit haben von der Intervention zu profitieren. Aufgrund dieser, auf Basis einer Meta-Analyse demonstrierten, deutlichen Verbesserung einer schwerwiegenden Hautsymptomatik ergibt sich für den Endpunkt PASI-Ansprechen ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Die durch die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zum DLQI vorliegenden Ergebnisse erfüllen die Voraussetzungen einer meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24. In der Meta-Analyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab. Die Chance von Patienten unter Guselkumab eine Verbesserung der hautbezogenen Lebensqualität gemessen am DLQI zu erreichen ist doppelt so hoch (Relatives Risiko 2,03) im Vergleich zu Patienten, die mit Adalimumab behandelt werden. Aufgrund dieser deutlichen Verbesserung der Psoriasis-assoziierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich für den Endpunkt DLQI ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Gesamtschau

In der Gesamtschau der Ergebnisse ist daher, unter besonderer Gewichtung des Vorteils im SF-36 PCS, im Vergleich von Guselkumab gegenüber Adalimumab für die durch die vorliegende Evidenz umfasste relevante Teilpopulation „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis, die auf eine vorangegangene Therapie mit csDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ des Teilanwendungsgebiets A eine moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens festzustellen, woraus sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ergibt.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Das Anwendungsgebiet von Guselkumab, als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist die Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Modul 4A beantwortet die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit csDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Teilanwendungsgebiet A von Guselkumab in der Indikation Psoriasis Arthritis). Die vorliegende Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab bezieht sich dabei auf eine Teilpopulation des zuvor genannten Teilanwendungsgebiets. Bei dieser Teilpopulation handelt es sich um erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis, die

auf eine vorangegangene Therapie mit csDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Intervention

Die in diesem Dossier zu bewertende Intervention ist der humane monoklonale Immunglobulin-G1-Lambda (IgG1 λ)-Antikörper Guselkumab, der sich gegen das Interleukin (IL) 23-Protein richtet, allein oder in Kombination mit Methotrexat.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Guselkumab nahm die Janssen-Cilag GmbH am 27.10.2016 für die Indikation aktive Psoriasis Arthritis nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2016-B-122) (3). Der G-BA führte dort für die zuvor genannten Teilanwendungsgebiete separate zweckmäßige Vergleichstherapien auf. Mit Schreiben vom 11.10.2017 (4), vom 27.01.2020 (5) sowie vom 07.07.2020 (1) informierte der G-BA jeweils über Anpassungen der initial definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Für das Teilanwendungsgebiet A „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit csDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie (ggf. in Kombination mit Methotrexat):

- Adalimumab

oder

- Certolizumab Pegol

oder

- Etanercept

oder

- Golimumab

oder

- Infliximab

oder

- Ixekizumab

Die Janssen-Cilag GmbH wählt, im Einklang mit den vom G-BA definierten Wirkstoffen, die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für das Teilanwendungsgebiet A:

- Adalimumab

Der G-BA stellt in der Beratungsniederschrift heraus, dass es sich bei Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab sowie Infliximab um Tumornekrosefaktor-Inhibitoren handelt, während Ixekizumab einen Interleukin-17-Inhibitor darstellt (1). In diesem Kontext weisen die Leitlinien darauf hin, dass entsprechend Behandlungsempfehlungen in der

Indikation Psoriasis Arthritis die Wahl des Wirkmechanismus unter Berücksichtigung von Symptomschwerpunkten und Komorbiditäten erfolgen sollte, da ein differenzierter Einsatz ausgehend von der Erkrankungssituation das Erkrankungsmanagement positiv beeinflussen kann (6, 7).

Endpunkte

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab im vorliegenden Indikationsgebiet erfolgt entlang patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und sowie Verträglichkeit. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden Studien herangezogen, in denen mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien berichtet ist.

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung wird je Teilanwendungsgebiet die bestverfügbare Evidenz herangezogen. Dabei wird die Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 Verfo des G-BA zugrunde gelegt (2). Vorrangig werden für den Nachweis des Zusatznutzens randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien (RCT) der Evidenzstufe 1b berücksichtigt. Sofern Evidenz dieser Güte identifiziert wird, werden zur Bestimmung des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe ausgeschlossen. Nur wenn keine direkten Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, werden für den Nachweis eines Zusatznutzens Studienergebnisse herangezogen, die sich für einen indirekten Vergleich eignen. Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wird anhand des Verzerrungspotentials bewertet (siehe Anhang 4-F).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der in diesem Dossier adressierten Fragestellung geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind daher wie folgt definiert und begründet.

Patientenpopulation

Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit csDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Intervention

Die Intervention ist gemäß Zulassung Guselkumab allein oder in Kombination mit Methotrexat. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Standarddosierung für Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis 100 mg als subkutane Injektion in den Wochen 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 8 Wochen. Bei Patienten, die nach ärztlicher Beurteilung ein hohes Risiko für Gelenkschäden haben, kann eine Dosis von 100 mg alle 4 Wochen in Betracht gezogen werden. Da es sich bei der Dosis von 100 mg alle 4 Wochen um ein in der Versorgungssituation nur in Einzelfällen mögliches Behandlungsregime handelt, werden für die Nutzenbewertung nur solche Studien als geeignet betrachtet, in denen Guselkumab gemäß der Standarddosierung 100 mg als subkutane Injektion in den Wochen 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 8 Wochen verabreicht wird.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Guselkumab nahm die Janssen-Cilag GmbH am 27.10.2016 für die Indikation aktive Psoriasis Arthritis nach § 8 AM-NutzenV beim G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2016-B-122) (3). Der G-BA führte dort für zwei relevante Teilanwendungsgebiete „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit csDMARD unzureichend angesprochen oder dies nicht vertragen haben“ (Teilanwendungsgebiet A) sowie für „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ (Teilanwendungsgebiet B), separate zweckmäßige Vergleichstherapien auf. Mit Schreiben vom 11.10.2017 (4), vom 27.01.2020 (5) sowie vom 07.07.2020 (1) informierte der G-BA jeweils über Anpassungen der initial definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Für das vorliegende Modul 4A, welches sich auf das Teilanwendungsgebiet A bezieht, folgt die Janssen-Cilag GmbH der Festlegung des G-BA und wählt als zweckmäßige Vergleichstherapie Adalimumab. Für die Nutzenbewertung werden nur solche Studien herangezogen, in denen die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformationen verabreicht oder die Dosierung für die vorliegende Indikation als hinreichend geeignet angesehen wird.

Endpunkte

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein. Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studientyp

Der Einschluss des Studientyps orientiert sich an der Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerfO des G-BA und berücksichtigt solche, welche mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind (2).

Studiendauer

Es werden nur Studien mit einer kontrollierten Behandlungsphase von mindestens 24 Wochen berücksichtigt.

Publikationstyp

Es werden Vollpublikationen oder verfügbare Berichte berücksichtigt, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen. Ausgeschlossen werden Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation. Ebenfalls ausgeschlossen werden Abstracts oder Poster zur Darstellung von Studienergebnissen sowie Reviews.

Studienstatus

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

Tabelle 4-1 gibt eine abschließende Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien sowie deren Begründung.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien

Kriterium		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	E1	Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	A1	Konsistenz der Studienpopulation mit der Fachinformation (8)
2	Intervention	Guselkumab allein oder in Kombination mit MTX; Dosierung gemäß Fachinformation	E2	Intervention abweichend	A2	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation (8)
3	Vergleichstherapie	Adalimumab	E3	Vergleichstherapie abweichend	A3	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA Definition
4	Endpunkte	Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Verträglichkeit	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet	A4	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA (2)
5	Studientyp	Prospektive randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	E5	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind	A5	RCT stellen den Studientyp höchster Evidenzstufe mit der geringsten Ergebnisunsicherheit dar
6	Studiendauer	Gesamtbehandlungsdauer von mindestens 24 Wochen	E6	Gesamtbehandlungsdauer von weniger als 24 Wochen	A6	Mindestdauer nach Vorgabe der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zur

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

Kriterium		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
						Beratungsanforderung 2016-B-122 (3) Empfehlung der EMA-Leitlinie (9)
7	Publikationstyp	Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation	E7	Keine Primärpublikationen, Reviewartikel, Abstracts, Poster	A7	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerfO G-BA (2)
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	E8	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	A8	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung
9	Sprache	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	E9	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	A9	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie
Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsordnung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; csDMARD: conventional synthetic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; EMA: European Medicines Agency; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; RCT: Randomized Controlled Trial; SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung.						

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte

kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

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

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchdatum: 23.10.2020). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und in der Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* nach relevanten Treffern gesucht. Für jede Datenbank wurde eine individuell adaptierte Suchstrategie unter Verwendung der spezifischen Thesauri und von Synonymen entwickelt. Die Suchstrategie wurde dabei an die jeweilige Datenbank angepasst.

Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Anwendungsgebiet, Intervention und Studientypen aufgebaut. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wurde der validierte und in der Verfo empfohlene Wong-Filter (10) verwendet, in *MEDLINE* zusätzlich der Cochrane-Filter (11). Die in *Cochrane CENTRAL* gefundenen Treffer wurden nicht bezüglich des Studientyps eingegrenzt. Die relevanten Publikationen wurden anschließend wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben selektiert.

Die Ergebnisse der einzelnen Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die detaillierten Suchstrategien sind separat für die jeweilige Datenbank in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken *clinicaltrials.gov* (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Zusätzlich zur bibliographischen Literaturrecherche wurden am 26.10.2020 bzw. 28.10.2020 Recherchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien zur Intervention Guselkumab indikationsunabhängig in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt. Im Arzneimittel-Informationssystem AMIS und auf dem *Clinical Data Suchportal* der EMA erfolgten die Suchen am 02.11.2020 nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 und deren internen Bezeichnungen CNTO1959PSO3001 und CNTO1959PSO3002, die bereits über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt. Auf dem Suchportal von *EMA Clinical Data* wurden keine Einträge für die oben genannten Studien identifiziert.

Die detaillierten Suchstrategien sind für jedes Studienregister getrennt in Anhang 4-B dokumentiert. Gemäß der Anleitung in Abschnitt 4.2.3.3 ist eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategien für das *Clinical Data Suchportal* der European Medicines Agency und das *AMIS* nicht erforderlich.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wurde die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 22.10.2020). Für das vorliegende Dossier wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt; daher beschränkte sich die Suche auf der Website des G-BA auf Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Guselkumab, die durch die vorangegangene Informationsbeschaffung (Studien des pharmazeutischen Unternehmers, bibliografische Literaturrecherche, Studienregistersuche) identifiziert worden waren. Nach den bereits identifizierten Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 und deren internen Bezeichnungen CNTO1959PSO3001 bzw. CNTO1959PSO3002 wurde mit deren Namen und abweichenden Schreibweisen gesucht. Im ersten Schritt wurden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. In einem zweiten Schritt erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben, die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet. Für das vorliegende Modul 4A wurden Studien berücksichtigt, welche das Teilanwendungsgebiet A „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ umfassen. Relevante RCT werden unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Tabelle 4-5 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliographische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. Bei Unklarheiten wurde im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen wurden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) durch zwei Personen unabhängig

voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt wurden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachteten, wurden anhand ihres Registereintrages auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen wurden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren wurden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) auf ihre Relevanz hin geprüft. Im ersten Schritt wurden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wurde das therapeutische Gebiet als relevant erachtet, wurden alle relevanten Dokumente des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens von der Internetseite des G-BA tabellarisch aufgelistet (Abschnitt 4.3.1.1.4).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F werden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene gemäß der vom G-BA oben beschriebenen Vorgaben extrahiert und dokumentiert. Diese werden dann zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien herangezogen.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In diese Beurteilung fließen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und Behandlern ein. Zudem wird untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorliegen. Hierzu werden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht und im Registerbericht verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen,

werden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen (Alter, Geschlecht, Konstitution, Begleiterkrankungen und -behandlungen) bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung, ggf. auch von Interimsanalysen- und nachträglichen Änderungen, werden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung in niedrig wird vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene werden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Umsetzung des ITT-Prinzips, zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung des Endpunkts und sonstige, potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Kategorisierung der Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und niedrig. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgt auf Basis der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements (Anhang 4-E) sowie entlang des CONSORT-Flow-Charts. So werden das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen dargestellt (Item 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studie werden die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden beschrieben (Item 7-12). Darüber hinaus werden Angaben zur Zahl der randomisierten, behandelten und für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung werden klar und anschaulich erläutert. Zudem wird der Zeitraum der Studie sowie die einzelnen Analysezeitpunkte und Nachbeobachtungsdauern angegeben (Item 13-14).

Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien wird in Tabelle 4-7 dargestellt.

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und -software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Demographische Charakteristika

Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung identifizierten Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 werden folgende zu Studienbeginn erhobene demographische Charakteristika dargestellt:

- Geschlecht
- Geographische Region
- Alter zu Baseline
- Gewicht zu Baseline
- Body Mass Index (BMI) zu Baseline
- Abstammung

Erkrankungsspezifische Charakteristika

Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung identifizierten Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 werden folgende zu Studienbeginn erhobene erkrankungsspezifische Charakteristika dargestellt:

- Alter bei Diagnose
- Erkrankungsdauer der Psoriasis
- PASI-Wert zu Baseline
- Investigator's Global Assessment (IGA)-Wert zu Baseline
- DLQI-Wert zu Baseline
- Body Surface Area (BSA)-Wert zu Baseline
- Psoriasis Arthritis zu Baseline

Medizinische Vorgeschichte

Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 werden folgende zu Studienbeginn erhobene Charakteristika zur medizinischen Vorgeschichte dargestellt:

- Vorbehandlung mit Phototherapie (Schmalbandiges Ultraviolett-B-Licht (NB-UVB) oder PUVA)
- Vorbehandlung mit nicht-biologischer systemischer Therapie (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib)
- Vorbehandlung mit Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)
- Vorbehandlung mit nicht-biologischer systemischer Therapie oder Biologika
- Vorbehandlung mit Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren
- Vorbehandlung mit IL-12/23-Inhibitoren (Ustekinumab oder Briakinumab)
- Vorbehandlung mit IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab)

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt (12). Als patientenrelevant soll verstanden werden, wie ein Patient fühlt, ob er seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt (13). Entscheidend zur Einordnung des Nutzens ist, welche indikationsspezifischen therapeutischen Ziele erreicht werden sollen.

Die patientenrelevanten Zielgrößen Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit werden in den vorliegenden Studien berücksichtigt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Da eine aktive Psoriasis Arthritis keine unmittelbar tödlich

verlaufende Erkrankung darstellt (14, 15), wurde die Mortalität in den vorliegenden Studien nicht gesondert als patientenrelevante Zielgröße erhoben. Die Ergebnisse zu Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen (UE) dokumentiert wurden.

Zu den Symptomen einer aktiven Psoriasis Arthritis zählen Schwellung und Steifigkeit betroffener Gelenke, Sehnenansätze und Weichteile (16). In der Pathogenese der Erkrankung schreiten immunologisch bedingte Endzündungen der Sehnenansätze, als Enthesitis bezeichnet, zu Entzündungen in den Gelenken fort (17, 18). Ein schwerer Verlauf kann irreversible Veränderungen der Knochen und Gelenke zur Folge haben (19). Oftmals manifestieren sich immunologisch bedingte Endzündungsreaktionen desselben Rezeptorwegs bereits vor dem Auftreten einer Enthesitis und der resultierenden Gelenkbeteiligung in einer psoriatischen Beteiligung der Haut und der Nägel (20-22). Die klinische Manifestation der aktiven Psoriasis Arthritis variiert in Abhängigkeit des Subtyps (21, 23), geht jedoch jeweils mit Schmerzen und Einschränkungen hinsichtlich der physischen Funktionalität einher. Darüber hinaus führen die klinischen Symptome zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität (24). Sichtbare Ausprägungen wie psoriatische Plaques sowie Hautschmerzen, Juckreiz und Blutungen an den betroffenen Körperstellen erhöhen den Leidensdruck der Patienten durch weitere funktionelle Einschränkung und Minderung der Lebensqualität (25).

Der patientenrelevanten Zielgröße Morbidität sind in der Indikation Psoriasis Arthritis jene Endpunkte zuzuordnen, welche die Krankheitsaktivität, resultierende Bewegungs-, Aktivitäts- und Funktionseinschränkungen sowie Schmerzen umfassen (3). Bedingt durch das heterogene Krankheitsbild der Psoriasis Arthritis stellt die möglichst holistische Erfassung Morbiditäts-assoziiierter Domänen der Krankheitsmanifestation in klinischen Studien eine methodische Herausforderung dar. Um diese Herausforderung zu adressieren, hat eine Arbeitsgruppe der Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) im Rahmen der Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) Endpunktkategorien benannt, welche grundsätzlich in klinischen Studien in der Indikation Psoriasis Arthritis zu erheben sind. Die Bewertung der Krankheitsaktivität soll demnach die muskuloskelettale Symptomatik einschließlich peripherer Gelenkbeteiligung, Enthesitis, Daktylitis und axialer Beteiligung sowie Hautsymptomatik einschließlich psoriatischen Plaques und Nagelbeteiligung umfassen (26).

Das Vorliegen sowie der Schweregrad einzelner klinischer Manifestationen wie periphere Gelenkbeteiligung, Enthesitis, Daktylitis, psoriatische Plaques und Nagelbeteiligung können durch eine klinische Beurteilung bestimmt werden. Spürbare Symptome wie Bewegungs- und Funktionseinschränkungen, Schmerzen und Fatigue hingegen sind von der subjektiven Wahrnehmung des Patienten abhängig und werden daher mithilfe sogenannter Patient Reported Outcomes (PRO) erfasst. Die patientenrelevante Zielgröße der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird ebenfalls mithilfe von PRO erfasst.

Vor dem Hintergrund des heterogenen Krankheitsbilds der Psoriasis Arthritis werden regelhaft und zusätzlich zu einzelnen Outcome-Parametern mehrere erkrankungsrelevante Messinstrumente zu etablierten kombinierten Endpunkten zusammengeführt, um die Erkrankung in ihrer Gesamtheit umfassender abbilden zu können. Die Zielsetzung eines solchen Vorgehens ist die Einbeziehung sowohl verschiedener Domänen der Krankheitsaktivität als auch die gemeinsame Bewertung von Veränderungen hinsichtlich objektiver Kriterien sowie bezüglich der Patientenindividuell wahrgenommenen Krankheitslast mittels PRO. Im vorliegenden Dossier wird im Einzelfall diskutiert, inwieweit das zusammengesetzte Instrument als hinreichend reliabel und valide gilt sowie inwieweit die unmittelbare Patientenrelevanz des kombinierten Endpunkts unter Berücksichtigung aller einbezogener Einzelvariablen gegeben ist.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte dargestellt, welche in den eingeschlossenen Studien erhoben wurden. Eine Beschreibung der Endpunkte hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung findet sich im Nachgang.

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Bei der Psoriasis Arthritis handelt es sich nicht um eine unmittelbar tödlich verlaufende Erkrankung, daher wurde die Mortalität nicht gesondert als prädefinierter Studienendpunkt betrachtet (14, 15). Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den UE dokumentiert wurden (Abschnitt 4.2.5.2.2.4).

4.2.5.2.2.2 Morbidität

4.2.5.2.2.2.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Operationalisierung

Der PASI ist ein Instrument zur Evaluation psoriatischer Hautsymptomatik. Zur Bestimmung des PASI wird der Körper vom Arzt in die vier Bereiche Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten unterteilt und eine Bewertung von Schweregrad und Ausdehnung der Psoriasis vorgenommen. Die Bewertung des Schweregrads erfolgt nach Rötung, Induration und Schuppung und wird durch eine fünfstufige Skala von 0 bis 4 je Bereich vorgenommen. Die Skala bildet die Schwere der Beteiligung aufsteigend ab, wobei der Wert 0 keine Beteiligung und der Wert 4 eine sehr schwere Beteiligung beschreibt. Die Ausdehnung wird als prozentualer Befall der jeweiligen Körperregion bestimmt und in einen numerischen Wert von 0 bis 6 überführt, wobei der Wert 0 keine Beteiligung bedeutet, der Wert 1 eine Beteiligung von 1 % bis 9 % beschreibt und die übrigen Werte 2 bis 6 aufsteigend eine größere Ausdehnung jeweils in Schritten von 10 Prozentpunkten beschreiben. Bei der Berechnung des PASI werden die Symptomausprägungen nach den Körperregionen gewichtet und ihrem Anteil entsprechend an der gesamten Körperoberfläche zusammengeführt. Der daraus resultierende Ergebnisscore des PASI kann Werte von 0 bis 72 erreichen, wobei ein höherer Wert eine schwerere Ausprägung der Krankheit anzeigt (27, 28). Positive Veränderungen im Ausmaß der Psoriasissymptomatik ausgedrückt durch den PASI werden dabei als Ansprechen im Sinne einer prozentualen Verbesserung zu Baseline ausgedrückt, regelhaft als 75, 90 oder 100 prozentige Verbesserung, wobei ein PASI 100 eine vollständige klinische Remission bedeutet (29). Eine vollständige klinische Remission kann außerdem durch das Erreichen eines absoluten PASI-Scores von 0 oder 1 ausgedrückt werden.

Patientenrelevanz

Die dermatologische Komponente der Erkrankung trägt bei Patienten mit Psoriasis Arthritis signifikant zur Krankheitslast bei (25, 30). So zeigt sich, dass Patienten keine Gewichtung hinsichtlich der Relevanz einer Verbesserung bezüglich der Gelenk- oder der Hautsymptomatik vornehmen, sondern vielmehr beide Domänen gleichwertig in die subjektive Beurteilung des Gesundheitszustands eingehen (31). Auch im regulatorischen Kontext wird hinsichtlich der geforderten Studiendesigns auf die Perzeption der Patienten abgestellt, in der eine Hautbeteiligung einerseits und die Gelenksymptomatik andererseits als zwei Manifestationen derselben Erkrankung wahrgenommen werden. Daher sei die Einbeziehung einer Evaluation der Hautsymptomatik in klinischen Studien in der Indikation Psoriasis Arthritis notwendig (9). Diese Einschätzung kann auch Empfehlungen von Fachgruppen und Patientenvertretungen

entnommen werden, die gleichsam die Beurteilung der Hautsymptomatik für klinische Studien in der Indikation Psoriasis Arthritis als erforderlich ansehen (26, 32). Auch der G-BA erkennt Endpunkte zur Hautsymptomatik in Nutzenbewertungen von Arzneimitteln in der Indikation Psoriasis Arthritis grundsätzlich als patientenrelevant an, wenngleich die Evaluation der Gelenksymptomatik unabdingbar ist, um ein umfassendes Bild des Therapieansprechens in allen Domänen zu erhalten (3). Zur umfassenden Evaluation von Ausmaß und Ausbreitung einer Hautbeteiligung, die sich als Rötung, Induration und Schuppung der Haut manifestiert, eignet sich der PASI. Das Instrument dient der objektiven Darstellung der krankheitsbedingten Morbidität durch Hautbeteiligung. Die Patientenrelevanz der Endpunkte PASI 100 und PASI 90 wurde im Rahmen von frühen Nutzenbewertungen in der Psoriasis Arthritis vom G-BA bereits anerkannt (33). Ein PASI 100 entspricht einer symptomfreien Haut und somit einer vollständigen Abheilung der psoriatischen Hautbeteiligung (29). Ein PASI 90 stellt den Grenzwert für einen Behandlungserfolg dar und wird als Parameter für ein optimales Ansprechen mit höchster klinischer Relevanz bezeichnet (29, 34).

Validität

Der PASI wurde zur Evaluation der Krankheitsaktivität in der Psoriasis entwickelt und gilt hier als anerkanntes und validiertes Instrument zur Erfassung des Therapieansprechens (27, 35, 36). Das Instrument kommt auch in klinischen Studien in der Indikation Psoriasis Arthritis regelhafte zum Einsatz und gilt als verlässliche Messgröße zur Erfassung der psoriatischen Hautbeteiligung (16, 28, 37).

4.2.5.2.2.2 Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI)

Operationalisierung

Der NAPSI ist ein Instrument zur Evaluation des Schweregrades einer Nagel-Psoriasis. Der NAPSI-Score ergibt sich aus der Summe des Nagelmatrix-Scores und des Nagelbett-Scores. Für den Nagelmatrix-Score werden die vier Symptome Tüpfelnägel, Leukonychie, rote Flecken im Bereich der Lunula und Brüchigkeit der Nagelplatte evaluiert. Für den Nagelbett-Score werden die vier Symptome Onycholyse, Splitterblutungen, Ölflecken und Nagelbett-Hyperkeratose evaluiert. Jeder Nagel wird zur Bewertung in vier Quadranten eingeteilt. Der Nagelmatrix- sowie der Nagelbett-Score ergeben sich aus einer Untersuchung jedes einzelnen Quadranten auf Vorliegen eines oder mehrerer der zuvor genannten Symptome. Aus der Anzahl der betroffenen Quadranten ergibt sich sowohl für den Nagelmatrix-Score als auch für den Nagelbett-Score ein Punktwert zwischen 0 und 4, wobei der Punktwert die Anzahl an betroffenen Quadranten beschreibt. Der Score je Zielnagel umfasst entsprechend Werte von 0 bis 8. Der NAPSI-Score ergibt sich aus der Summe der Scores aller Fingernägel und umfasst somit Werte von 0 bis 80, wobei ein höherer Wert eine stärkere Ausprägung widerspiegelt (28, 38).

Patientenrelevanz

Die Angaben zur Prävalenz einer psoriatischen Nagelbeteiligung bei Patienten mit Psoriasis Arthritis variieren in der Fachliteratur zwischen 50 % und 90 % (16, 37, 39). Bei Patienten mit

Plaque Psoriasis korreliert diese Manifestation der systemischen Inflammation mit einem schwereren Krankheitsverlauf und gilt als Prädiktor für die Entwicklung einer Psoriasis Arthritis (39, 40). Die GRAPPA stuft eine psoriatische Nagelbeteiligung als zentrale Domäne der Krankheitsaktivität in der Indikation Psoriasis Arthritis ein, welche in klinischen Studien evaluiert werden sollte (26). Die psoriatische Nagelbeteiligung manifestiert sich unter anderem in Brüchigkeit, Ablösung des Nagels vom Nagelbett, Bildung von Verhornungen unter dem Nagel und Verfärbungen. Neben der kosmetischen Komponente, welche häufig ein schwerwiegendes psychologisches und soziales Problem für die Betroffenen darstellt, führen diese Symptome zu Schmerzen und Einschränkungen bei der Bewältigung alltäglicher manueller Arbeiten (40). Die physische und psychische Belastung der psoriatischen Nagelbeteiligung wurde in einer Befragung betroffener Patienten von einem Großteil bestätigt (40, 41). Zudem konnte eine Korrelation zwischen Nagelbeteiligung und der mittels DLQI gemessenen Lebensqualität gezeigt werden (39, 42). Der G-BA hat die Patientenrelevanz des NAPSI als Instrument zur Evaluation der psoriatischen Nagelbeteiligung in der Indikation Plaque Psoriasis bereits anerkannt (43).

Validität

In der Fachliteratur besteht eine anhaltende Diskussion hinsichtlich eines geeigneten Instruments zur Erhebung und Bewertung der psoriatischen Nagelbeteiligung in klinischen Studien, die als nicht abgeschlossen angesehen werden muss (44). Der NAPSI wurde von Dermatologen als Instrument zur Bewertung einer psoriatischen Nagelbeteiligung entwickelt und erwies sich als objektiv und reproduzierbar (38). Bislang wurde er nicht validiert, findet aber breite Akzeptanz für den Einsatz in klinischen Studien in der Indikation Plaque Psoriasis (28). Auch in der Indikation Psoriasis Arthritis wird der NAPSI im Rahmen der klinischen Forschung eingesetzt und seine Responsivität zur Messung psoriatischer Nagelbeteiligung konnte gezeigt werden (45). Zusammenfassend kann der NAPSI vor dem Hintergrund seiner Objektivität und Reproduzierbarkeit insgesamt als zuverlässiges Instrument zur Erfassung der klinischen Symptomatik einer psoriatischen Nagelbeteiligung eingestuft werden.

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.2.5.2.2.3.1 Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Operationalisierung

Der DLQI ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Einschätzung der krankheitsspezifischen Lebensqualität in der Dermatologie. Die sechs Kategorien Symptome, tägliche Aktivitäten, Freizeit und Sport, Arbeit und Schule, Beziehungen und Therapie werden anhand von zehn Fragen abgebildet. Die Beurteilung der Beeinträchtigung wird jeweils auf einer vierstufigen Skala von 0 bis 3 je Frage vorgenommen, wobei 0 keine Beeinträchtigung und 3 die schwerwiegendste Beeinträchtigung darstellt. Aus der Summe der einzelnen Bewertungen je Frage ergibt sich ein DLQI-Score zwischen 0 (keine Beeinträchtigung) und 3 (sehr starke Beeinträchtigung) (46, 47). Ein absoluter DLQI-Score von 1 oder 0 entspricht demnach einer kaum oder überhaupt nicht durch die Hautläsionen beeinträchtigten Lebensqualität (29, 48).

Patientenrelevanz

Wie zuvor beschrieben, trägt die dermatologische Komponente der Erkrankung in gleichem Ausmaß wie die Gelenksymptomatik zur Erkrankungsbelastung in der Indikation Psoriasis Arthritis bei (Abschnitt 4.2.5.2.2.1). Der DLQI stellt ein Instrument dar, mit welchem die unmittelbar vom Patienten wahrgenommene, durch die Hautsymptomatik verursachte Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst werden kann (32, 46, 49). Der DLQI, insbesondere das Erreichen eines DLQI-Scores von 1 oder 0, ist somit als unmittelbar patientenrelevant einzustufen. In vorangegangenen Verfahren zur Nutzenbewertung in der Indikation Psoriasis Arthritis wurde die Patientenrelevanz des DLQI auch durch den G-BA anerkannt (33, 50).

Validität

Der DLQI wurde für den Einsatz in unterschiedlichen dermatologischen Erkrankungen entwickelt und für den Einsatz in der Plaque Psoriasis validiert (47, 51, 52). Darüber hinaus wird der DLQI regelhaft in klinischen Studien in der Indikation Psoriasis Arthritis eingesetzt und gilt als responsive Messgröße, um Verbesserungen hinsichtlich der patientenberichteten Krankheitslast aufzuzeigen (28, 32, 49). Eine Steigerung des Wertes um ≥ 5 Punkte gilt in der Indikation Plaque Psoriasis als etablierter Schwellenwert für eine klinisch relevante Verbesserung des DLQI-Scores (49). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass dieser Schwellenwert auf die Indikation Psoriasis Arthritis übertragen werden kann.

4.2.5.2.2.3.2 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36)

Operationalisierung

Der SF-36 ist ein indikationsunabhängiger, patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er umfasst 36 Fragen zu acht Domänen: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlichen Schmerz, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden, soziale Funktionsfähigkeit und Vitalität (53, 54). Die Domänen lassen sich in eine körperliche und eine psychische Komponente gliedern, aus denen jeweils ein zusammenfassender Score, der PCS und der Mental Component Score (MCS), abgeleitet wird (16, 28, 55). Der SF-36 folgt einer normierten Bewertungssystematik, die seitens des Entwicklers bereitgestellt wird. Die Beurteilung erfolgt je Domäne auf einer Skala von 0 (schlechteste vorstellbare gesundheitsbezogene Lebensqualität) bis 100 (beste vorstellbare gesundheitsbezogene Lebensqualität).

Patientenrelevanz

Ein durch die Symptomatik der Psoriasis Arthritis verursachter Verlust an Lebensqualität ist vor dem Hintergrund der zuvor beschriebenen Manifestation nicht nur nachvollziehbar, sondern auch vielfach wissenschaftlich beschrieben (56). Sowohl Funktionseinschränkungen und Schmerzen in den Gelenken als auch Juckreiz, Schmerzen und sichtbare Ausprägungen der Hautbeteiligung führen zu Leidensdruck und Beeinträchtigungen bei Alltagsaktivitäten, bei der

Arbeit, in der Freizeit und hinsichtlich des Soziallebens, welche das subjektive Wohlbefinden mit der eigenen allgemeinen Lebenssituation eintrüben können (57).

Zur adäquaten Erfassung der generellen gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien eignet sich grundsätzlich der SF-36, der auch spezifisch in der Indikation Psoriasis Arthritis als anerkannt gilt (9).

Spezifische Aussagen über den Einfluss der Schmerzen und körperlichen Einschränkungen einer, schlimmstenfalls irreversiblen, Versteifung oder Schädigung betroffener Gelenke, die mit der gelenkzerstörenden Erkrankung Psoriasis Arthritis einhergehen, lassen sich durch den Komponentenscore PCS des SF-36 ableiten. Dieser setzt sich aus den Domänen allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion sowie körperlichen Schmerz zusammen. Es konnte gezeigt werden, dass der Komponentenscore PCS adäquat Psoriasis Arthritis-assoziierte Beeinträchtigungen abbilden kann (58): Der Komponentenscore PCS als Ausdruck der physischen Einschränkungen ist moderat bis hoch mit klinisch messbaren Einschränkungen hinsichtlich Schmerzen, der körperlichen Funktionalität sowie der Krankheitsaktivität der Psoriasis Arthritis korreliert, jedoch nicht mit Haut-assoziierten Beeinträchtigungen. Damit weist der PCS vergleichbare Ergebnisse wie das spezifisch für die Indikation Psoriasis Arthritis entwickelte Instrument Health Assessment Questionnaire (HAQ) auf, was eine vergleichbare Eignung hinsichtlich der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in dieser Patientenpopulation impliziert (58). Die PCS ist damit insbesondere als patientenrelevantes Instrument für die Beurteilung einer Gelenksymptomatik-assoziierten Beeinflussung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geeignet. Weiterhin ermöglicht der Komponentenscore MCS, der sich aus den Domänen emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden, soziale Funktionsfähigkeit und Vitalität zusammensetzt, eine robuste Einschätzung negativer Implikationen der Erkrankung auf das mentale Wohlbefinden sowie auf soziale Interaktionen. Die Relevanz der Dimension des mentalen und sozialen Wohlbefindens ist insbesondere vor dem Hintergrund einzuordnen, dass Patienten mit Psoriasis Arthritis gehäuft Anzeichen von verringerter mentaler Gesundheit, Antriebslosigkeit oder sozialem Rückzugsverhalten aufweisen. (24, 59, 60)

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität indikationsunabhängig als patientenrelevante Zielgröße definiert. Im Kontext der generischen Instrumente zur Bewertung der Lebensqualität empfiehlt der G-BA den Einsatz des SF-36 (3). Zugleich wurde die Patientenrelevanz der SF-36 Komponenten-Scores, PCS und MCS, in vorherigen Verfahren in der Indikation Psoriasis Arthritis anerkannt (33, 50).

Validität

Der SF-36 ist ein indikationsunabhängiges etabliertes und validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (53, 54, 61). Der SF-36, insbesondere auch die für dieses Dossier gegenständlichen Komponenten-Scores PCS und MCS, wurden mehrfach für einen Einsatz in Patienten mit Psoriasis Arthritis validiert (55, 58). Gemäß G-BA kann eine Relevanzschwelle von ≥ 5 Punkten im Allgemeinen als ein geeigneter geringster klinisch

relevanter Unterschied (MCID) für die Summenskalen des SF-36 gesehen werden (62, 63). Diese wird daher im vorliegenden Dossier als Schwellenwert herangezogen.

4.2.5.2.2.4 Sicherheit und Verträglichkeit

Operationalisierung

Die Erfassung von UE erfolgt nach anerkannten internationalen Standards und unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation. Als UE werden gemäß Protokoll all jene unvorhergesehenen Ereignisse definiert und erfasst, die vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung zur Teilnahme bis zum Ende der Safety-Nachbeobachtung auftreten. Bei der Analyse der Verträglichkeitsendpunkte im vorliegenden Dossier werden alle Ereignisse, die nach Randomisierung ab erster Gabe der Studienmedikation auftreten als mögliches, therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment-Emergent Adverse Events; TEAE) berücksichtigt. Die Kodierung der UE wird gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) vorgenommen. Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die folgenden Hauptkategorien der Verträglichkeit dargestellt:

- Jegliche unerwünschten Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen

Weiterführend erfolgt eine Darstellung der Verträglichkeit auf Ebene der nach MedDRA kodierten System Organ Classes (SOC) und Preferred Terms (PT). Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank von der englischen Sprache in die deutsche Sprache übersetzt.

Die in diesem Dossier festgelegten Schwellenwerte für eine Darstellung der SOC und PT folgen den in Abschnitt 4.3.1 vom G-BA definierten Anforderungen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3) und Schwerwiegendes UE (SUE): Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- A priori definierte UE von besonderem Interesse (AESI) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) werden unabhängig von der Ereignisrate dargestellt, zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend)

- Gesamtrate der Abbrüche wegen UE, die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene werden vollständig dargestellt

Je Studie werden darüber hinaus unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt. Als UE von besonderem Interesse werden die folgenden präspezifizierten unerwünschten Ereignisse bezeichnet:

- Infektionen
- Schwere Infektionen
- Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden
- Reaktionen an der Einstichstelle
- Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse

Die Darstellung der UE von speziellem Interesse erfolgt, gemäß den in Abschnitt 4.3.1 vom G-BA definierten Anforderungen, unabhängig von der Häufigkeit der Ereignisse.

Patientenrelevanz

Die Vermeidung von Nebenwirkungen gilt gemäß der AM-NutzenV unabhängig von der Indikation als patientenrelevant (AM-NutzenV § 5 Abs. 7). Die Bedeutung der UE ist dabei abhängig von der Manifestation sowie von Schweregrad, Häufigkeit und Reversibilität. Neben einer unmittelbaren Beeinflussung des Wohlbefindens der Patienten können UE zu einer Veränderung oder zum Absetzen der ursprünglich gewählten Therapie führen, was mit der Reduktion der Effektivität der Behandlung einhergehen kann.

Validität

Die Erhebung der UE erfolgt gemäß den Leitlinien für Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice (GCP), die aus der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung technischer Anforderungen für die Zulassung von Humanarzneimitteln (International Conference on Harmonisation, ICH) resultieren. Die Dokumentation und die Kodierung der UE entsprechen somit den internationalen Standards und sind validiert.

4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Die in diesem Dossier aufgeführten Analysen werden über alle eingeschlossenen Studien für die Kategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis der ITT-Population durchgeführt, definiert als alle randomisierten Studienteilnehmer. Die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte werden über alle eingeschlossenen Studien auf Basis der Safety-Population durchgeführt, definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die mindestens einmalig Studienmedikation erhalten haben.

Wenn nicht anders angegeben, gelten die folgenden Erläuterungen zu den eingesetzten statistischen Methoden. Für die Auswertung der im vorliegenden Dossier berücksichtigten dichotomen Endpunkte werden die Effektmaße Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert

mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Berechnung der Effektschätzer basiert auf einer unstratifizierten Analyse, da die im globalen SAP vorgesehene Stratifizierung aufgrund der Betrachtung eines Zuschnitts der Studienpopulation gemäß der Definition des Teilanwendungsgebiet A hier nicht umsetzbar war.

Die im vorliegenden Dossier berücksichtigten patientenrelevanten kontinuierlichen Endpunkte werden beim Vorliegen eines validierten MCID als dichotome Endpunkte analysiert. Die Begründung zu dem jeweiligen MCID ist Kapitel 4.2.5.2.2 zu entnehmen. Fehlende Werte werden als Non-Responder imputiert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

(gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 0).

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

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, um Ergebnisse mehrerer Studien, welche die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen. Eine quantitative Zusammenfassung der Studienergebnisse ist im Fall klinischer sowie statistischer Homogenität der Einzelstudien vorgesehen. Die klinische Homogenität beschreibt hierbei eine qualitativ zu beurteilende hinreichende Ähnlichkeit hinsichtlich Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und Endpunkten. Die statistische Homogenität bezieht sich auf die quantitativ ermittelte hinreichende Homogenität der Studienergebnisse, die kombiniert werden sollen. Entsprechend des *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* erhöht eine sinnvolle statistische Zusammenfassung der betrachteten Studien die Ergebnissicherheit, unter der Voraussetzung, dass die Studien ausreichend homogen sind (13, 64).

Werden im vorliegenden Dossier Ergebnisse mehrerer Studien für denselben Endpunkt dargestellt, wird jeweils die Möglichkeit einer meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien zu einem Gesamtschätzer geprüft. Zunächst erfolgt die Beurteilung der klinischen Homogenität der Einzelstudien. Herangezogen werden hierfür die Kriterien Studiendesign, Studienpopulation, Intervention sowie Studiendauer und Nutzenbewertungsrelevante Analysezeitpunkte. Die Gegenüberstellung der Studien zu Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab erfolgt in Abschnitt 4.3.1.2.1. Darüber hinaus wird auf Endpunktebene festgestellt, inwiefern Operationalisierung sowie Ergebnisdarstellung hinreichend homogen ist.

Sofern die Prüfung der klinischen Homogenität auf Studienebene und Endpunktebene abschließend zu dem Ergebnis kommt, dass die Voraussetzung einer sinnvollen Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien für den jeweiligen Endpunkt erfüllt ist, wird eine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Meta-Analyse kann basierend auf einem Modell mit festen oder zufälligen Effekten erfolgen. Im Fall sehr weniger Studien (weniger als fünf) ist die Aussagekraft eines Modells mit zufälligen Effekten limitiert, da die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar ist (13). Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung sollen jeweils zwei Studien meta-analytisch zusammengefasst werden, somit ist die Anwendung eines Modells mit festen Effekten adäquat.

Die Meta-Analyse erfolgt basierend auf einem Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz.

Für die dichotomen Endpunkte werden für die dargestellten Effektschätzer RR und OR unter Berücksichtigung der Fallzahl und der Varianzen, Gesamteffekte berechnet. Dabei werden RR und OR auf der logarithmischen Skala aggregiert und zurücktransformiert. Sofern auf Einzelstudienoberfläche in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, erfolgt die Berechnung der Effektschätzer RR und OR mittels Nullzellenkorrektur, wenn diese für eine Meta-Analyse herangezogen werden.

Im Rahmen der Meta-Analysen wird zusätzlich untersucht, ob die oben beschriebene Voraussetzung der statistischen Homogenität der zu kombinierenden Studienergebnisse erfüllt ist. Beim Vorliegen einer großen Heterogenität können die Studienergebnisse nicht zusammengefasst werden. Liegt ein Beleg (p -Wert des Heterogenitätstest $< 0,05$) für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Ergebnissen der Einzelstudien vor, so werden die Effekte nicht zusammengefasst (13). Zur Prüfung auf statistischer Heterogenität wird ein Cochran's Q-Test herangezogen. Die Quantifizierung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse erfolgte anhand des I^2 -Maßes. Ein I^2 von 0 % bis 40 % wird dabei als unbedeutend, 30 % bis 60 % als mittelmäßig, 50 % bis 90 % als substantiell und 75 % bis 100 % als erheblich heterogen interpretiert (13).

Die Heterogenität der meta-analytisch zusammengefassten Studien wird unter Verwendung von Forest Plots visualisiert, wobei die Effektschätzer der Ergebnisse der Einzelstudien mit den entsprechenden Konfidenzintervallen und der auf Basis des Modells mit festen Effekten berechnete Gesamteffekt dargestellt werden. Sofern die Prüfung der statistischen Homogenität anhand benannter Kriterien zu dem Ergebnis kommt, dass die Voraussetzung einer sinnvollen Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien für den jeweiligen Endpunkt erfüllt ist, wird im Folgenden der in der entsprechenden Meta-Analyse errechnete Gesamteffekt herangezogen.

Zur Berechnung der Meta-Analysen inklusive benannter Heterogenitätsmaße wird die Software R (Version 3.5.3) und das Paket *meta* (Version 4.11-0) verwendet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 0).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Tabelle 4-65 mit einer Übersicht über die in den SAP der jeweiligen für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien präspezifizierten Subgruppenmerkmale sowie die dazugehörigen Kategorien, Tabelle 4-66 zur Übersicht der notwendigen Änderungen im vorliegendem Dossier durch den Zuschnitt der Studienpopulationen (Abschnitt 4.3.1.2.1.5) und Tabelle 4-67 der

daraus resultierenden berichteten Subgruppenmerkmale sowie dazugehörige Subgruppenkategorien befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.2.

Zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Faktoren werden Interaktionstests durchgeführt. Hierfür werden bei der Auswertung der Einzelstudien Interaktionsterme zwischen den Therapievariablen und den Subgruppenvariablen im statistischen Modell berücksichtigt und die p-Werte der Interaktionsterme berechnet. Für die Ergebnisse zu der Verschlechterung oder Verbesserung der patientenberichteten Endpunkte und der Sicherheit und Verträglichkeit wird eine Poisson-Regression verwendet. Für alle anderen binären Endpunkte erfolgt die Berechnung des p-Werts mittels Logistischer Regression mit Behandlung, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung als erklärende Variablen. Ein Niveau von $\alpha < 0,05$ des Interaktionstests wird entsprechend der IQWiG-Methoden 5.0 als Beleg gewertet (13). In einem solchen Fall werden die Ergebnisse separat für die Subgruppenkategorien präsentiert. Für den Fall, dass kein Beleg für eine signifikante Interaktion vorliegt, wird keine nach Subgruppenkategorie getrennte Analyse präsentiert, diese sind jedoch in den von Janssen durchgeführten Zusatzanalysen enthalten. (65)

Bei der Interpretation der Subgruppenanalysen ist zu berücksichtigen, dass klinische Studien nicht auf Subgruppenanalysen gepowert sind und daher das Problem der Multiplizität zu beachten ist. Das Problem der Multiplizität bedeutet, dass aufgrund der Testung einer Vielzahl von statistischen Hypothesen eine gewisse Anzahl bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu einem falsch positiven Ergebnis führen kann. Dieses Problem ist bei der Durchführung der großen Anzahl an Interaktionstests gegeben und ist daher bei der Interpretation der Ergebnisse zu bedenken.

Des Weiteren muss bei der Interpretation ebenfalls beachtet werden, dass innerhalb der Subgruppen zum Teil sehr kleine Fallzahlen auftreten. Entsprechend den Anforderungen der Modulvorlage werden daher bei signifikantem p-Wert des Interaktionstests ($p < 0,05$) die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nur berichtet, wenn mindestens 10 Patienten in jeder Kategorie und zusätzlich bei binären Endpunkten mindestens in einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sind. Aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen werden als konservative Herangehensweise außerdem die Subgruppenanalysen von binären Endpunkten berichtet, bei denen unabhängig von der Anzahl der Patienten in den anderen Kategorien einer Subgruppe in einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse auftreten.

Die Subgruppenanalyse auf Ebene der Meta-Analyse wird auf Basis der Gesamtheit der vorliegenden Daten für die einzelnen Subgruppen durchgeführt und dargestellt. Sofern für eine Subgruppe Daten aus mehreren Studien vorliegen, erfolgt die Bewertung der jeweiligen Subgruppe basierend auf den Subgruppendaten aus allen verfügbaren Studien gemeinsam. Voraussetzung für die Durchführung einer Meta-Analyse ist die hinreichende statistische Homogenität der Einzelstudienresultate je Subgruppenkategorie, welche meta-analytisch zusammengefasst werden sollen. Die statistische Homogenität gilt als gegeben, sofern kein Beleg ($p\text{-Wert} \geq 0,05$) für unterschiedliche Effekte zwischen den Studien innerhalb der

jeweiligen Subgruppenkategorie vorliegt. Anschließend wird mittels eines Cochran's Q-Test die Heterogenität der metaanalytisch zusammengefassten Effektschätzer über die Kategorien ermittelt. Liegt eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal vor ($p < 0,05$), werden für die jeweilige Subgruppe die Ergebnisse der Meta-Analyse sowie die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt, unabhängig davon, ob eine positive Interaktion auf Ebene der Einzelstudien vorliegt.

Sofern für eine Subgruppe keine Meta-Analyse durchgeführt wird, weil nur aus einer Studie Daten vorliegen oder weil die Voraussetzung der statistischen Homogenität nicht erfüllt ist, erfolgt die Bewertung der jeweiligen Subgruppe basierend auf den Subgruppendaten der Einzelstudien. Ausschlaggebend für die Darstellung der jeweiligen Subgruppe ist in diesem Fall der Interaktionstest auf Ebene der Einzelstudien wie oben beschrieben.

Zur Berechnung der Interaktionsterme der Meta-Analyse wird die Software R (Version 3.5.3), und das Paket *meta* (Version 4.11-0) verwendet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

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

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potenziellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Zur Beantwortung der Fragestellung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab wird die bestverfügbare Evidenz herangezogen. Dabei wird die Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerfO des G-BA zugrunde gelegt (2). Vorrangig werden für den Nachweis des Zusatznutzens RCT der Evidenzstufe 1b berücksichtigt. Sofern Evidenz dieser Güte identifiziert wird, werden zur Bestimmung des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe ausgeschlossen. Nur wenn keine direkten Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Vergleichstherapie vorliegen, werden für den Nachweis eines Zusatznutzens Studienergebnisse herangezogen, die sich für einen indirekten Vergleich eignen.

Zur Beantwortung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab wurden die RCT VOYAGE 1 und VOYAGE 2 identifiziert (siehe 4.3.1.1.5). Im Teilanwendungsgebiet A der vorliegenden Nutzenbewertung werden daher keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Aussagen über den Nutzen und Zusatznutzen sollen primär aus direktvergleichenden Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden (13). Sofern direktvergleichende Evidenz nicht vorliegt oder keine ausreichende Aussage über den Zusatznutzen zulässt, können indirekte Vergleiche zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden (2).

Im Teilanwendungsgebiet A der vorliegenden Nutzenbewertung werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

Abschnitt 0 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
DISCOVER 1	ja	ja	abgeschlossen	60 Wochen • 24 Wochen verblindete Placebo-kontrollierte Behandlungsphase • 28 Wochen Dosis-verblindete Behandlungsphase • 8 Wochen Safety-Follow-up Analysezeitpunkte • Woche 24 • Woche 52 • Woche 60	Prüfintervention <u>Arm 1:</u> Guselkumab 100 mg (Q4W) <u>Arm 2:</u> Guselkumab 100 mg (Q8W) Vergleichsintervention <u>Arm 3:</u> Placebo
DISCOVER 2	ja	ja	laufend	112 Wochen • 24 Wochen verblindete Placebo-kontrollierte Behandlungsphase • 76 Wochen Dosis-verblindete Behandlungsphase • 12 Wochen Safety-Follow-up Analysezeitpunkte • Woche 24 • Woche 52 • Woche 100 • Woche 112	Prüfintervention <u>Arm 1:</u> Guselkumab 100 mg (Q4W) <u>Arm 2:</u> Guselkumab 100 mg (Q8W) Vergleichsintervention <u>Arm 3:</u> Placebo
PSA 2001	nein	ja	abgeschlossen	56 Wochen • 24 Wochen verblindete Placebo-	Prüfintervention <u>Arm 1:</u> Guselkumab 100 mg (Q8W)

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				kontrollierte Behandlungsphase 20 Wochen verblindete aktive Behandlungsphase 12 Wochen Safety Follow-Up Analysezeitpunkte: - Woche 16 - Woche 24 - Woche 56	Vergleichsintervention <u>Arm 2:</u> Placebo
VOYAGE 1	nein	ja	abgeschlossen	264 Wochen 48 Wochen Behandlungsphase 216 Open Label-Behandlungsphase Analysezeitpunkte: - Woche 16 - Woche 24 - Woche 48 - Woche 156 - Woche 264	Prüfintervention <u>Arm 1:</u> Guselkumab 100 mg (Q8W) Vergleichsintervention <u>Arm 2:</u> Placebo <u>Arm 3:</u> Adalimumab 80 mg / 40 mg (Q2W)
VOYAGE 2	nein	ja	abgeschlossen	264 Wochen 24 Wochen Behandlungsphase 44 Wochen Absetzungs-/ Re-Behandlungsphase 188 Wochen Open Label-Behandlungsphase	Prüfintervention <u>Arm 1:</u> Guselkumab 100 mg (Q8W) Vergleichsintervention <u>Arm 2:</u> Placebo <u>Arm 3:</u> Adalimumab 80 mg / 40 mg (Q2W)

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Analysezeitpunkte: • Woche 16 • Woche 24 • Woche 48 • Woche 156 • Woche 264	
ECLIPSE	nein	ja	abgeschlossen	56 Wochen • 44 Wochen Behandlungsphase • 12 Wochen Follow-Up Analysezeitpunkte: • Woche 12 • Woche 48	Prüfintervention <u>Arm 1:</u> Guselkumab 100 mg (Q8W) Vergleichsintervention <u>Arm 2:</u> Secukinumab 300 mg zu Woche 1 bis 4, danach alle 4 Wochen (Q4W)
Abkürzungen: Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q4W: Verabreichung jede vierte Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle 4-2 wurden am 16.11.2020 letztmalig aktualisiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
DISCOVER 1	Komparator (Placebo)
DISCOVER 2	Komparator (Placebo)
PSA 2001	Komparator (Placebo)
ECLIPSE	Komparator (Secukinumab)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

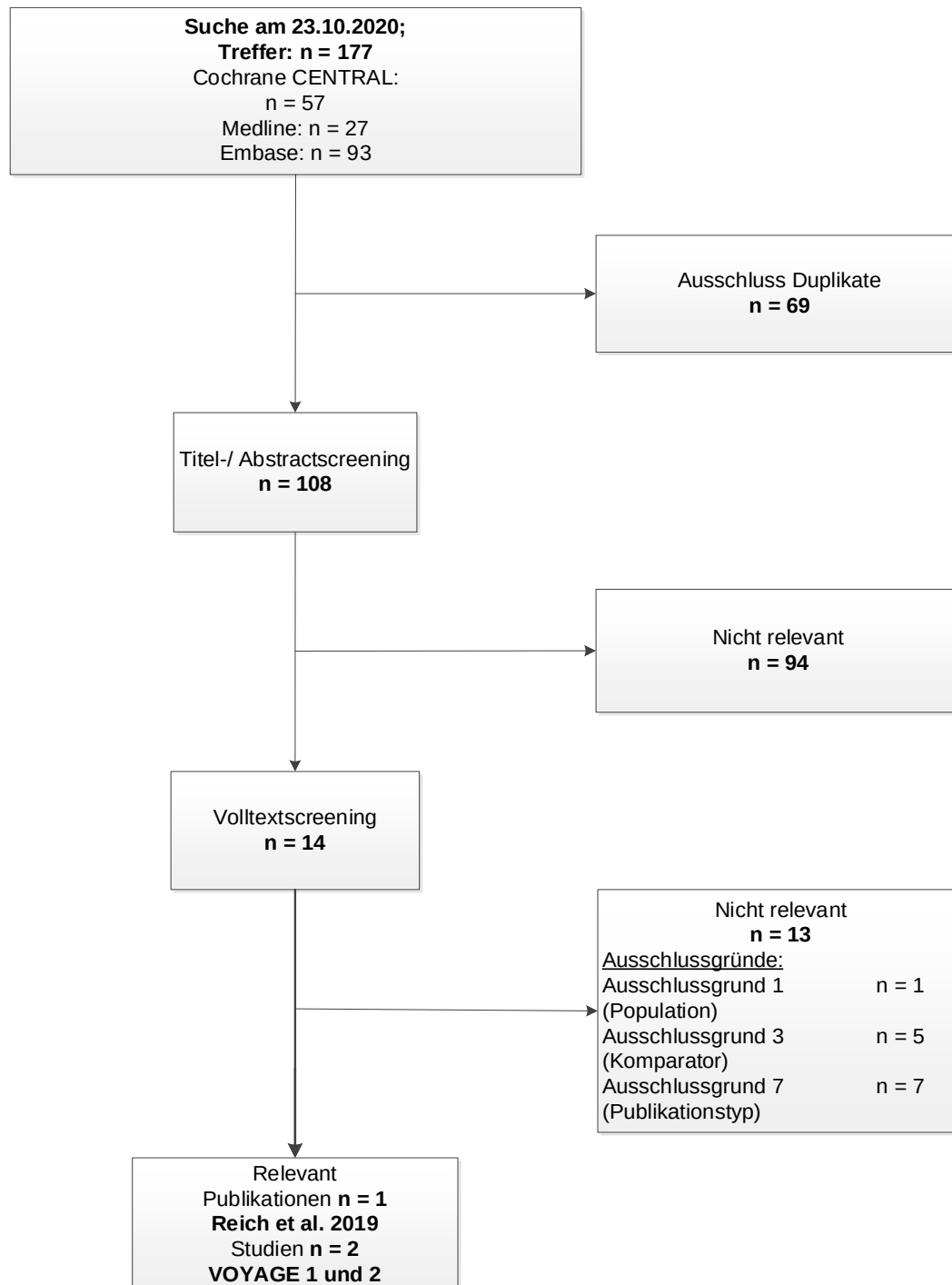
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche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

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

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

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

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



Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Guselkumab wurde wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken *MEDLINE*, *Embase* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* auf der Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 23.10.2020). Die Recherche nach RCT mit Guselkumab in der Indikation Psoriasis Arthritis ergab zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 177

Publikationen, von denen 69 als Duplikate ausgeschlossen wurden. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract von 108 Einträgen wurden 94 Publikationen für die Bewertung im relevanten Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die 14 verbleibenden Publikationen wurde der Volltext hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Im Volltext-Screening wurde eine Publikation identifiziert, die allen definierten Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) entsprach: Die gepoolten Verträglichkeitsdaten der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 werden in der Publikation von Reich et al. (66) dargestellt.

Die Publikationen zu den zulassungsbegründenden Studien DISCOVER 1 (Deodhar et al. 2020) (67) und DISCOVER 2 (Mease et al. 2020) (68) wurden aufgrund des unzutreffenden Komparators ausgeschlossen. Ebenso wurden die Publikationen der Studie PSA 2001 (Mease et al. 2020 und Deodhar et al. 2018) (69, 70) ausgeschlossen, weil sie Guselkumab gegen Placebo vergleichen.

Die Dokumentation der durch Prüfung des Volltextes ausgeschlossenen Publikationen erfolgt im Anhang 4-C.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
VOYAGE 1	NCT02207231 (71) EudraCT 2014-000719-15 (72) WHO ICTRP (73) AMIS (74)	ja	ja	abgeschlossen
VOYAGE 2	NCT02207244 (75) EudraCT 2014-000720-18 (76) WHO ICTRP (77) AMIS (78)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Studienregister-Recherche wurde am 26.10.2020 bzw. 28.10.2020 durchgeführt, das Arzneimittel-Informationssystem AMIS und das *Clinical Data Suchportal* der EMA wurden am 02.11.2020 durchsucht. Auf dem *EMA Clinical Data Suchportal* wurden keine Einträge zu den in Tabelle 4-4 gelisteten Studien gefunden. Die Dokumentation der ausgeschlossenen Studien aus den Studienregistern erfolgt in Anhang 4-D.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studien-ergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
VOYAGE 1 und VOYAGE 2	Guselkumab (Plaque Psoriasis) (Vorgangsnummer 2017-12-01-D-330) Beschlusstext (43) Tragende Gründe zum Beschluss (79) Zusammenfassende Dokumentation (80) Dossier Module 1, 3 und 4 (81-83) Nutzenbewertung IQWiG Auftrag A17-60 (84) Nutzenbewertung IQWiG Addendum Auftrag A18-24 (85)	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA wurde am 22.10.2020 durchgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-6: Studienpool - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonst. Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
VOYAGE 1	nein	ja	nein	ja (86, 87)	ja (71-74)	ja (43, 79-85, 88, 89)
VOYAGE 2	nein	ja	nein	ja (90, 91)	ja (75-78)	ja (66, 92, 93)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Quelle: (43, 66, 71-93)						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Zur Beantwortung der Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Teilanwendungsgebiet A) werden Ergebnisse aus zwei RCT herangezogen. Bei den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 handelt es sich um randomisierte, verblindete, Placebo- und aktiv-kontrollierte Studien zu Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab. Beide Studien schließen Patienten ein, die sowohl eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis als auch eine-Psoriasis Arthritis aufweisen. Um für die Beantwortung der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Fragestellung geeignet zu sein, muss die ITT-Gesamtpopulation beider Studien zugeschnitten werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5). Tabelle 4-7 gibt eine Übersicht über die eingeschlossenen RCT, die im Folgenden näher beschrieben werden.

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign < RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; Patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VOYAGE 1	2:1:2 randomisiert, doppelblind, parallel, Placebo- und aktiv- kontrolliert, multizentrisch, Phase 3	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque- Psoriasis mit oder ohne-Psoriasis Arthritis	<u>Arm 1:</u> Guselkumab Q8W (N=329) <u>Arm 2:</u> Placebo; Crossover zu Guselkumab Q8W (N=174) <u>Arm 3:</u> Adalimumab Q2W (N=334)	Studiendauer insgesamt: 264 Wochen Screening-Phase: Ca. 4 Wochen vor Randomisierung Verblindete Behandlungsphase: 48 Wochen ab Randomisierung (16 Wochen Placebo- kontrolliert) Open Label- Behandlungsphase: Weitere 204 Wochen ab Woche 48 Safety Follow-up Phase: Weitere 12 Wochen ab Woche 252 Analysezeitpunkte: • Woche 16	Ort: 101 Zentren in 10 Ländern: Australien, Deutschland, Kanada, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Ungarn, USA Zeitraum: Erster Patient eingeschlossen: Dezember 2014 Letzter Patient Studie abgeschlossen: Juni 2020	Co-primäre Endpunkte: - PASI 90 (zu Woche 16) - IGA (zu Woche 16) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: - PASI 100 (zu Woche 24) - PASI 90 (zu Woche 24) - NAPSI - DLQI - Verträglichkeit

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

			• Woche 24¹ • Woche 48 • Woche 156 • Woche 264 Woche 24 Ergebnisse: 27. April 2016			
VOYAGE 2	2:1:1 randomisiert, doppelblind, parallel, Placebo- und aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase 3	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis mit oder ohne Psoriasis Arthritis	<u>Arm 1:</u> Guselkumab Q8W (N=496) <u>Arm 2:</u> Placebo; Crossover zu Guselkumab Q8W (N=248) <u>Arm 3:</u> Adalimumab Q2W; Crossover zu Guselkumab Q8W (N=248)	Studiendauer insgesamt: 264 Wochen Screening-Phase: Ca. 4 Wochen vor Randomisierung Verblindete, kontrollierte Behandlungsphase: 24 Wochen ab Randomisierung Absetzungs-/ Re-Behandlungsphase mit Guselkumab: Weitere 52 Wochen ab Woche 24 Open Label-Behandlungsphase: Weitere 176 Wochen ab Woche 76 Safety Follow-up Phase:	Ort: 115 Zentren in 9 Ländern: Australien, Deutschland, Kanada, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Tschechische Republik, USA Zeitraum: Erster Patient eingeschlossen: November 2014 Letzter Patient Studie abgeschlossen: Juli 2020	Co-primäre Endpunkte: - PASI 90 (zu Woche 16) - IGA (zu Woche 16) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: - PASI 100 - PASI 90 - NAPS - DLQI - SF-36 MCS - SF-36 PCS - Verträglichkeit

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

Weitere 12 Wochen
ab Woche 252

Analysezeitpunkte:

- Woche 16
- Woche 24¹
- Woche 48
- Woche 156
- Woche 264

Woche 24

Ergebnisse:

19. Mai 2016

1: spätester Erhebungszeitpunkt, zu dem eine meta-analytische Zusammenfassung der Effektschätzer möglich ist

Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; MCS: Mental Component Score; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RCT: Randomized Controlled Trial; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

4.3.1.2.1.1 Studiendesign

VOYAGE 1

Bei der Studie VOYAGE 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- und Placebo-kontrollierte, dreiarmlige Phase 3 Studie im Parallelgruppendesign zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit Plaque-Psoriasis mit oder ohne dem Vorliegen einer zeitgleichen Psoriasis Arthritis.

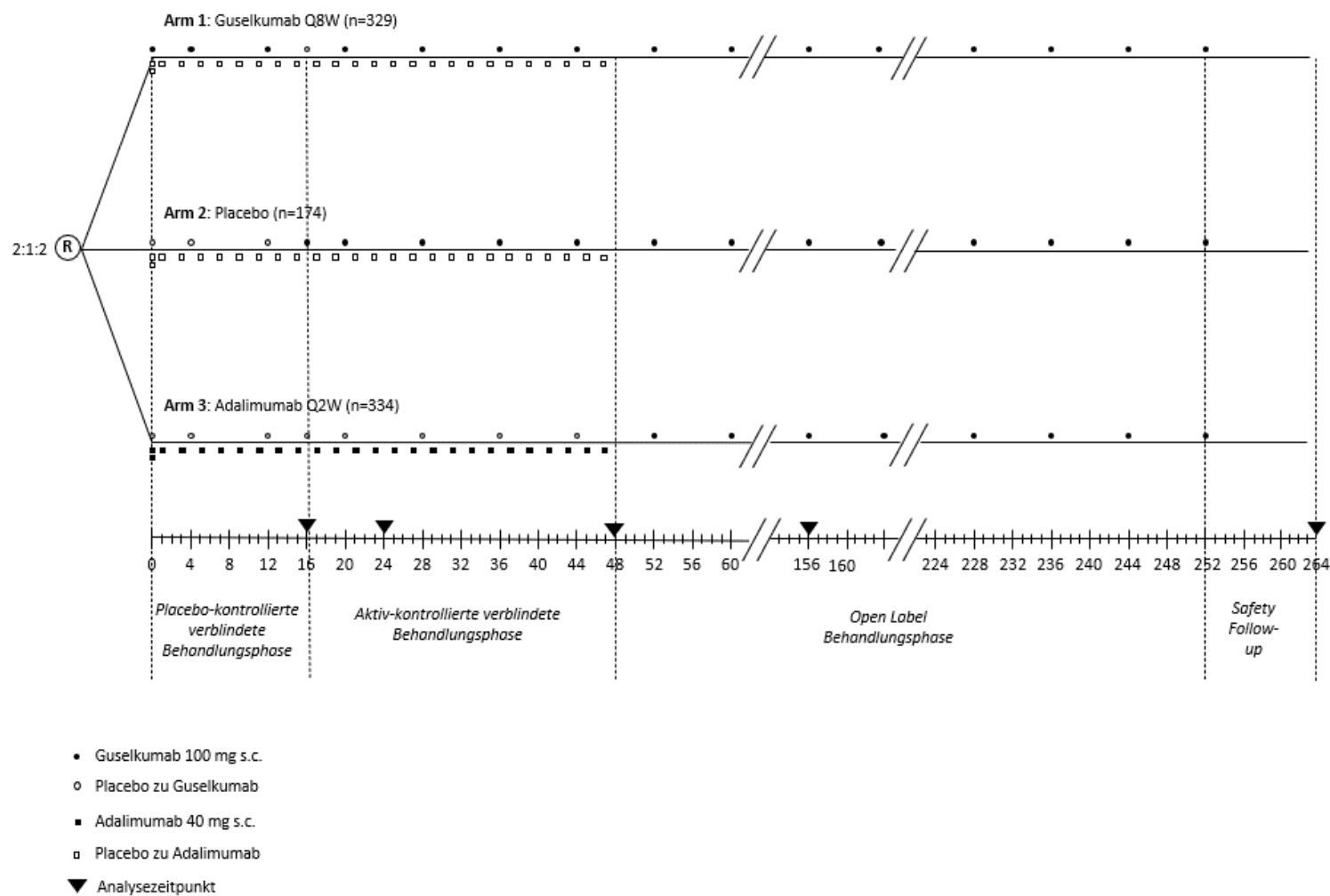
Die Randomisierungssequenz wird mittels eines computergenerierten Randomisierungsplans erstellt. Dabei kommt eine permutierte Blockrandomisierung mit Stratifizierung zur Anwendung. Für die Randomisierung wird das Interactive Web Response System (IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgt in einem 2:1:2 Zuteilungsverhältnis zu den folgenden Armen:

- *Arm 1 - Guselkumab Q8W:* 100 mg Guselkumab subkutan zu Woche 0 und Woche 4, gefolgt von Guselkumab subkutan alle 8 Wochen bis Woche 44. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erfolgt die Gabe von Placebo zu den übrigen Visiten.
- *Arm 2 - Placebo:* Placebo zu Woche 0, 4 und 12, gefolgt 100 mg Guselkumab subkutan zu Woche 16 und 20, gefolgt von Guselkumab subkutan alle 8 Wochen bis Woche 44. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erfolgt die Gabe von Placebo zu den übrigen Visiten.
- *Arm 3 - Adalimumab Q2W:* 80 mg Adalimumab subkutan zu Woche 0, gefolgt von Adalimumab 40 mg zu Woche 1 sowie danach alle 2 Wochen bis Woche 47. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erfolgt die Gabe von Placebo zu den übrigen Visiten.

Stratifiziert wird nach Studienzentren. Insgesamt umfasst die Studie 329 Patienten in Arm 1, 174 Patienten in Arm 2 sowie 334 Patienten in Arm 3 randomisiert, was in der Summe eine Intention to treat (ITT-)Gesamtpopulation von 837 Patienten ergibt. Der insgesamt 48-wöchigen verblindeten Behandlungsphase folgt eine 204-wöchige Open Label Behandlungsphase sowie ein 12-wöchiges Follow-up zur Überwachung der Sicherheit und Verträglichkeit.

Als co-primäre Endpunkte der Studie sind das PASI 90-Ansprechen sowie das IGA-Ansprechen zu Woche 16 definiert. Eine Übersicht über die in der Studie VOYAGE 1 erhobenen, zur Bestimmung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab herangezogenen patientenrelevanten Endpunkten findet sich in Tabelle 4-17. Für die Studie VOYAGE 1 sind gemäß SAP fünf präspezifizierte Analysezeitpunkte zu Woche 16 (primäre Endpunkte), Woche 24 (sekundäre Endpunkte), Woche 48, Woche 156 sowie Woche 264 vorgesehen. Tabelle 4-1 zeigt das Design der Studie VOYAGE 1.

Abbildung 4-2: Design der Studie VOYAGE 1 im Verlauf (eigene Darstellung)



VOYAGE 2

Bei der Studie VOYAGE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- und Placebo-kontrollierte, dreiarmlige Phase 3 Studie im Parallelgruppendesign zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit Plaque-Psoriasis mit oder ohne dem Vorliegen einer zeitgleichen Psoriasis Arthritis. Zusätzlich wird die Persistenz eines Ansprechens auf die Therapie mit Guselkumab mittels eines randomisierten Absetzungs-/ Re-Behandlungsansatzes evaluiert.

Die Randomisierungssequenz wird mittels eines computergenerierten Randomisierungsplans erstellt. Dabei kommt eine permutierte Blockrandomisierung mit Stratifizierung zur Anwendung. Für die Randomisierung wird das IWRS verwendet, welches jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgt in einem 2:1:1 Zuteilungsverhältnis zu den folgenden Armen:

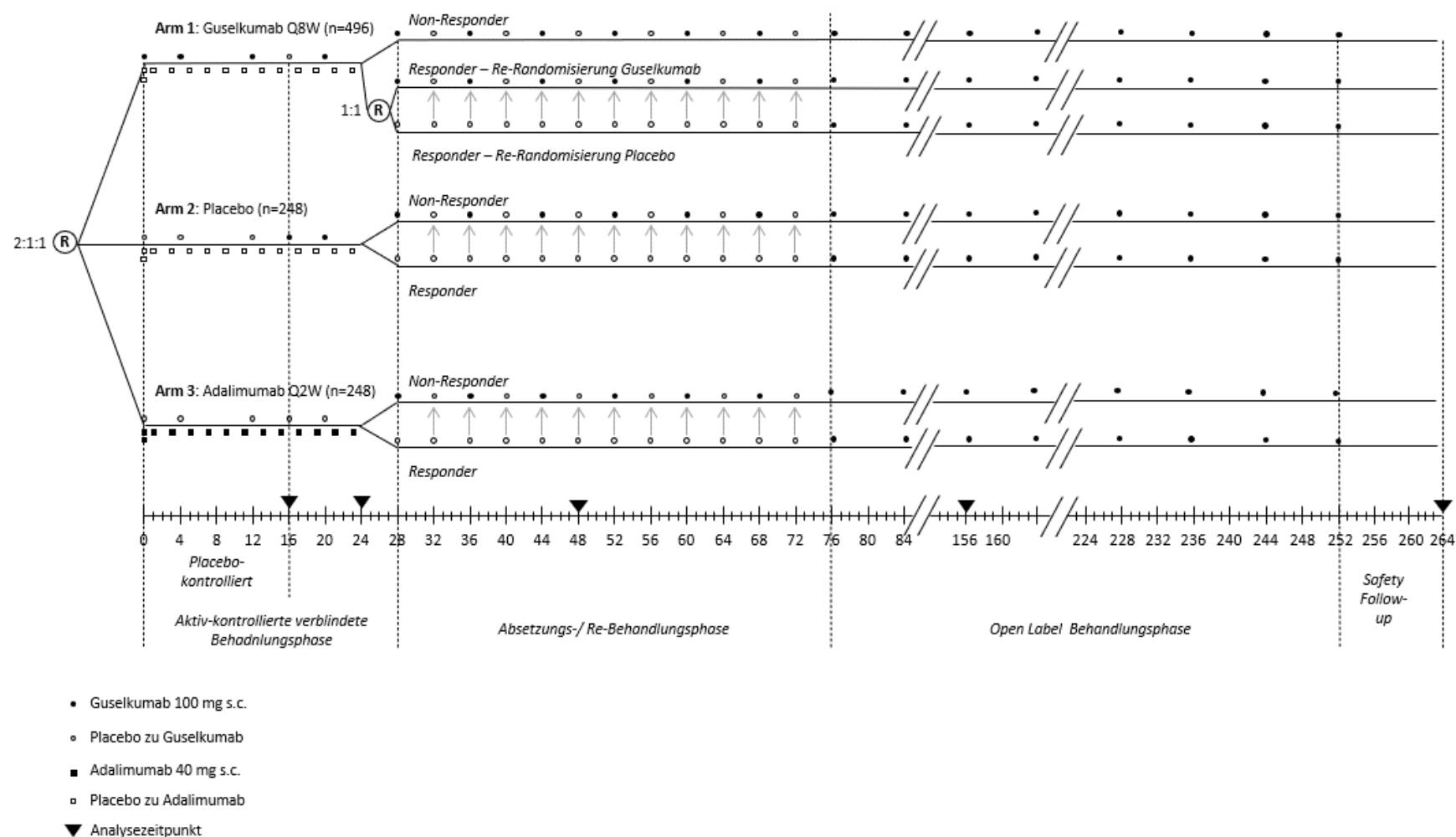
- *Arm 1 - Guselkumab Q8W:* 100 mg Guselkumab subkutan zu Woche 0 und Woche 4, gefolgt von Guselkumab subkutan alle 8 Wochen bis Woche 20. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erfolgt die Gabe von Placebo zu den übrigen Visiten.
- *Arm 2 - Placebo:* Placebo ab Woche 0, gefolgt 100 mg Guselkumab subkutan zu Woche 16 und 20. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erfolgt die Gabe von Placebo zu den übrigen Visiten.
- *Arm 3 - Adalimumab Q2W:* 80 mg Adalimumab subkutan zu Woche 0, gefolgt von Adalimumab 40 mg zu Woche 1 sowie danach alle 2 Wochen bis Woche 23. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erfolgt die Gabe von Placebo zu den übrigen Visiten.

Stratifiziert wird nach Studienzentren. Insgesamt umfasst die Studie 496 Patienten in Arm 1, 248 Patienten in Arm 2 sowie 248 Patienten in Arm 3 randomisiert, was in der Summe eine Intention to treat (ITT-)Gesamtpopulation von 992 Patienten ergibt. Der insgesamt 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase folgt eine 52-wöchige verblindete Absetzungs-/ Re-Behandlungsphase, bei der ausschließlich Guselkumab appliziert bzw. zurückgehalten wird. Zuletzt folgt eine 176-wöchige Open Label Behandlungsphase mit Guselkumab sowie ein 12-wöchiges Follow-up zur Überwachung der Sicherheit und Verträglichkeit.

Als co-primäre Endpunkte der Studie sind das PASI 90-Ansprechen sowie das IGA-Ansprechen definiert. Eine Übersicht über die in der Studie VOYAGE 2 erhobenen, zur Bestimmung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Tabelle 4-17. Für die Studie VOYAGE 2 sind gemäß SAP fünf präspezifizierte Analysezeitpunkte zu Woche 16 (primäre Endpunkte),

Woche 24 (sekundäre Endpunkte), Woche 48, Woche 156 und Woche 264 vorgesehen.
Abbildung 4-3 zeigt das Design der Studie VOYAGE 2.

Abbildung 4-3: Design der Studie VOYAGE 2 im Verlauf (eigene Darstellung)



4.3.1.2.1.2 Studienpopulation

VOYAGE 1

Primäres Kriterium für den Einschluss in die Studie VOYAGE 1 ist das Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis mit Eignung für die Behandlung mit einer systemischen Therapie oder Phototherapie. Der Einschluss in die Studie umfasst sowohl Patienten, die keine Vorthherapie erhalten haben als auch solche, die zuvor einer Phototherapie, einer nicht-biologischen systemischen Therapie und/oder einer biologischen Therapie unterzogen wurden. Für eine präspezifizierte Subgruppe der eingeschlossenen Patienten liegt neben einer Plaque-Psoriasis auch eine diagnostizierte aktive Psoriasis Arthritis vor. Der Einschluss in diese präspezifizierte Subgruppe erfordert zu Baseline neben der Plaque Psoriasis-Diagnose auch das Vorliegen einer patientenberichteten symptomatischen und damit aktiven Psoriasis Arthritis.

Ausgeschlossen werden Patienten mit einer Erkrankungsvorgeschichte bzw. aktuellen Anzeichen oder Symptomen von schweren, fortschreitenden oder unkontrollierten renalen, kardialen, vaskulären, pneumologischen, gastrointestinalen, endokrinen, neurologischen, hämatologischen, psychiatrischen oder metabolischen Erkrankungen außer Psoriasis Arthritis. Weiterhin ist eine begleitende Phototherapie oder eine Begleitbehandlung mit systemischen Anti-Psoriasis-Medikamenten ausgeschlossen.

Ungeachtet des primären Einschlusses von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis umfassen die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie VOYAGE 1 keine Kriterien, welche gegen die Eignung der Studie VOYAGE 1 zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab für die Subpopulation der Patienten mit zeitgleicher Psoriasis Arthritis sprechen. Limitationen ergeben sich lediglich hinsichtlich der spezifischen Profilierung der zugrundeliegenden Psoriasis Arthritis, da zu dieser Indikation keine dezidierten Erhebungen von Erkrankungscharakteristika vorgesehen sind. Eine detaillierte Übersicht aller Ein- und Ausschlusskriterien der Studie VOYAGE 1 findet sich in Anhang 4-E.

Hinsichtlich der Patientencharakteristik zu Baseline bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studienarmen in der Gesamtpopulation (Guselkumab Q8W und Adalimumab Q2W). In die Studie sind mehr männliche als weibliche Patienten eingeschlossen (72,9 % männlich und 27,1 % weiblich im Guselkumab Q8W-Arm vs. 74,6 % männlich und 25,4 % weiblich im Adalimumab Q2W-Arm). Ungefähr 80 % der eingeschlossenen Patienten sind weißer Abstammung. Für ungefähr ein Fünftel der eingeschlossenen Patienten liegt die Diagnose einer Psoriasis Arthritis zu Baseline vor. Etwa zwei Drittel der eingeschlossenen Patienten sind mit einer nicht-biologischen systemischen Therapie vorbehandelt. Rund ein Fünftel der eingeschlossenen Patienten ist mit einer biologischen Therapie vorbehandelt. Insgesamt ist festzustellen, dass die Baseline Charakteristika zwischen den Behandlungsarmen äußerst ausgeglichen sind. Eine detaillierte Beschreibung aller Patientencharakteristika zu Baseline erfolgt in Tabelle 4-13 in Abschnitt 4.3.1.2.1.5.

VOYAGE 2

Primäres Kriterium für den Einschluss in die Studie VOYAGE 2 ist das Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis mit Eignung für die Behandlung mit einer systemischen Therapie oder Phototherapie. Der Einschluss in die Studie umfasst sowohl Patienten, die keine Vortherapie erhalten haben als auch solche, die zuvor einer Phototherapie, einer nicht-biologischen systemischen Therapie und/oder einer biologischen Therapie unterzogen wurden. Für eine präspezifizierte Subgruppe der eingeschlossenen Patienten liegt neben einer Plaque-Psoriasis auch eine diagnostizierte aktive Psoriasis Arthritis vor. Der Einschluss in diese präspezifizierte Subgruppe erfordert zu Baseline neben der Plaque Psoriasis-Diagnose auch das Vorliegen einer patientenberichteten symptomatischen und damit aktiven Psoriasis Arthritis. Der Vergleich der Baselinewerte der PCS-Domäne des generischen Fragebogens des SF-36 zwischen der Patientenpopulation der Studie VOYAGE 2 mit und ohne Psoriasis Arthritis zeigt in diesem Kontext den signifikanten Einfluss von Psoriasis Arthritis-assoziierten Beeinträchtigungen wie Schmerzen und körperliche Funktionalitätseinschränkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (siehe Tabelle 4-14 in Abschnitt 4.3.1.2.1.5).

Ausgeschlossen werden Patienten mit einer Erkrankungsvorgeschichte bzw. aktuellen Anzeichen oder Symptomen von schweren, fortschreitenden oder unkontrollierten renalen, kardialen, vaskulären, pneumologischen, gastrointestinalen, endokrinen, neurologischen, hämatologischen, psychiatrischen oder metabolischen Erkrankungen außer Psoriasis Arthritis. Weiterhin ist eine begleitende Phototherapie oder eine Begleitbehandlung mit systemischen Antipsoriasis-Medikamenten ausgeschlossen.

Ungeachtet des primären Einschlusses von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis umfassen die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie VOYAGE 2 keine Kriterien, welche gegen die Eignung der Studie VOYAGE 2 zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab für die Teilpopulation der Patienten mit zeitgleicher Psoriasis Arthritis sprechen. Limitationen ergeben sich lediglich hinsichtlich der spezifischen Profilierung der zugrundeliegenden Psoriasis Arthritis, da zu dieser Indikation keine dezidierten Erhebungen von Erkrankungscharakteristika vorgesehen sind. Eine detaillierte Übersicht aller Ein- und Ausschlusskriterien der Studie VOYAGE 2 findet sich in Anhang 4-E.

Hinsichtlich der Patientencharakteristik zu Baseline bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studienarmen in der Gesamtpopulation (Guselkumab Q8W und Adalimumab Q2W). In die Studie sind mehr männliche als weibliche Patienten eingeschlossen (70,4 % männlich und 29,6 % weiblich im Guselkumab Q8W-Arm vs. 68,5 % männlich und 31,5 % weiblich im Adalimumab Q2W-Arm). Ungefähr 80 % der eingeschlossenen Patienten sind weißer Abstammung. Für ungefähr ein Sechstel der eingeschlossenen Patienten liegt die Diagnose einer Psoriasis Arthritis zu Baseline vor. Etwa zwei Drittel der eingeschlossenen Patienten sind mit einer nicht-biologischen systemischen Therapie vorbehandelt. Rund ein Fünftel der eingeschlossenen Patienten ist mit einer biologischen Therapie vorbehandelt. Insgesamt ist festzustellen, dass die

Baseline Charakteristika zwischen den Behandlungsarmen äußerst ausgeglichen sind. Eine detaillierte Beschreibung aller Patientencharakteristika zu Baseline erfolgt in Tabelle 4-15 in Abschnitt 4.3.1.2.1.5.

4.3.1.2.1.3 Intervention

VOYAGE 1

Die in der Studie VOYAGE 1 eingeschlossenen Patienten erhalten im Interventionsarm subkutane Injektionen mit 100 mg Guselkumab im Behandlungsregime Q8W (Arm 1). Um eine adäquate Verblindung aufrechtzuhalten bekommen Patienten in Arm 1 zusätzlich Placebo subkutan zu den übrigen Visiten, bei denen im Q8W Regime üblicherweise keine Intervention vorgesehen wäre, diese aber für die Vergleichsinterventionen erforderlich ist. Der Placebo-Kontrollarm (Arm 2) erhält bis Woche 12 Placebo subkutan. Ab Woche 16 erfolgt für die Patienten des Kontrollarms ein Crossover zu 100 mg Guselkumab im Behandlungsregime Q8W ergänzt um Placebo subkutan zu den übrigen Visiten, bei denen im Q8W Regime üblicherweise keine Intervention vorgesehen wäre, diese aber für die Vergleichsinterventionen erforderlich ist. Im aktiven Kontrollarm (Arm 3) erhalten die Patienten Adalimumab mit einer einmaligen Initialdosis von 80 mg zu Woche 0 gefolgt vom Behandlungsregime 40 mg Adalimumab Q2W ab Woche 1. Zu den übrigen Visiten, bei denen im Q2W Regime üblicherweise keine Intervention vorgesehen wäre, diese aber für die Vergleichsintervention erforderlich ist, bekommen die Patienten zusätzlich Placebo subkutan, um eine adäquate Verblindung aufrechtzuhalten. In der Open Label Behandlungsphase, beginnend ab Woche 48, erhalten alle Patienten Guselkumab 100 mg im Q8W Regime mit erster Verabreichung zu Woche 52.

Patienten dürfen eine weitere der im Protokoll präspezifizierten Begleittherapien erhalten. Zu den in der Studie VOYAGE 1 per Protokoll erlaubten Begleitmedikationen gehören Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) ggf. orale Kortikosteroide. Eine begleitende Phototherapie oder eine Begleitbehandlung mit systemischen Medikamenten (inklusive csDMARD und bDMARD) ist per Protokoll ausgeschlossen.

Tabelle 4-12 zeigt abschließend eine Übersicht über die Interventionen in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien.

Der Interventionsarm 1 entspricht der gemäß Fachinformation indizierten Dosierung für Guselkumab in der Indikation Psoriasis Arthritis. Für Adalimumab entspricht gemäß Fachinformation die empfohlene Dosis für erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis 40 mg Adalimumab im Behandlungsregime Q2W beginnend ab Woche 0. Demgegenüber sieht die Fachinformation von Adalimumab für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis eine Dosis von 80 mg Adalimumab subkutan zu Woche 0 vor, gefolgt von Adalimumab 40 mg im Behandlungsregime Q2W ab Woche 1. Vor diesem Hintergrund entspricht die Intervention in der Studie VOYAGE 1 für den Adalimumab-Arm der Fachinformationsempfehlung für die Indikation Plaque Psoriasis und weicht damit vom indizierten Dosierungsregime für Patienten mit ausschließlicher Diagnose Psoriasis Arthritis ab.

In Kapitel 4.3.1.2.1.3.1 werden Details, Hintergrund und mögliche Auswirkungen dieser Abweichung näher erläutert sowie dargelegt, dass es sich bei dem in der Studie VOYAGE 1 vorliegenden Dosisregime trotz der beschriebenen Abweichung um ein geeignetes Vorgehen für die relevante Teilpopulation „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis bei gleichzeitigem Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis“ handelt und somit keine Einschränkung hinsichtlich der Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt.

VOYAGE 2

Die in der Studie VOYAGE 2 eingeschlossenen Patienten erhalten im Interventionsarm subkutane Injektionen mit 100 mg Guselkumab im Behandlungsregime Q8W (Arm 1). Um eine adäquate Verblindung aufrechtzuerhalten bekommen Patienten in Arm 1 zusätzlich Placebo subkutan zu den übrigen Visiten, bei denen im Q8W Regime üblicherweise keine Intervention vorgesehen wäre, diese aber für die Vergleichsinterventionen erforderlich ist. Der Placebo-Kontrollarm (Arm 2) erhält bis Woche 12 Placebo subkutan. Ab Woche 16 erfolgt für die Patienten des Kontrollarms ein Crossover zu 100 mg Guselkumab im Behandlungsregime Q8W ergänzt um Placebo subkutan zu den übrigen Visiten, bei denen im Q8W Regime üblicherweise keine Intervention vorgesehen wäre, diese aber für die Vergleichsinterventionen erforderlich ist. Im aktiven Kontrollarm (Arm 3) erhalten die Patienten Adalimumab mit einer einmaligen Initialdosis von 80 mg zu Woche 0 gefolgt vom Behandlungsregime 40 mg Adalimumab Q2W ab Woche 1. Zu den übrigen Visiten, bei denen im Q2W Regime üblicherweise keine Intervention vorgesehen wäre, diese aber für die Vergleichsintervention erforderlich ist, bekommen die Patienten zusätzlich Placebo subkutan, um eine adäquate Verblindung aufrechtzuerhalten.

Nach einer insgesamt 24-wöchigen Behandlung endet in der Studie VOYAGE 2 die verblindete, kontrollierte Behandlungsphase. Patienten erhalten in der anschließenden Absetzungs- und Re-Behandlungsphase basierend auf der Ansprechrate der Patienten zu Woche 28 die folgenden Behandlungsregime mit erster Verabreichung zu Woche 28:

- *Baseline Randomisierung zu Arm 1 - Guselkumab Q8W:*
 - *PASI 90 Non-Responder zu Woche 28:* Fortführen von 100 mg Guselkumab subkutan im Behandlungsregime Q8W. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erfolgt die Gabe von Placebo alle 8 Wochen von Woche 32 bis Woche 72
 - *PASI 90 Responder zu Woche 28:* Randomisierung in einem 1:1 Zuteilungsverhältnis zu
 - 100 mg Guselkumab subkutan im Behandlungsregime Q8W. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erfolgt die Gabe von Placebo alle 8 Wochen von Woche 32 bis Woche 72
 - Placebo subkutan bis zu einem Verlust von $\geq 50\%$ der beobachteten Verbesserung im PASI-Score zu Woche 28, gefolgt von einer erneuten

Behandlung mit 100 mg Guselkumab subkutan im Behandlungsregime Q8W

- *Baseline Randomisierung zu Arm 2 - Placebo:*
 - *PASI 90 Non-Responder zu Woche 28:* Fortführen von 100 mg Guselkumab subkutan im Behandlungsregime Q8W. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erfolgt die Gabe von Placebo alle 8 Wochen von Woche 32 bis Woche 72
 - *PASI 90 Responder zu Woche 28:* Placebo subkutan bis zu einem Verlust von $\geq 50\%$ der beobachteten Verbesserung im PASI-Score zu Woche 28, gefolgt von einer erneuten Behandlung mit 100 mg Guselkumab subkutan im Behandlungsregime Q8W
- *Baseline Randomisierung zu Arm 3 - Adalimumab Q2W:*
 - *PASI 90 Non-Responder zu Woche 28:* Initiierung von 100 mg Guselkumab subkutan im Behandlungsregime Q8W. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erfolgt die Gabe von Placebo alle 8 Wochen von Woche 32 bis Woche 72
 - *PASI 90 Responder zu Woche 28:* Placebo subkutan bis zu einem Verlust von $\geq 50\%$ der beobachteten Verbesserung im PASI-Score zu Woche 28, gefolgt von einer erneuten Behandlung mit 100 mg Guselkumab subkutan im Behandlungsregime Q8W

In der Open-Label Behandlungsphase, beginnend ab Woche 76, erhalten alle Patienten Guselkumab 100 mg im Q8W Regime mit erster Verabreichung zu Woche 76.

Patienten dürfen eine weitere der im Protokoll präspezifizierten Begleittherapien erhalten. Zu den in der Studie VOYAGE 2 per Protokoll erlaubten Begleitmedikationen gehören NSAID ggf. orale Kortikosteroide. Eine begleitende Phototherapie oder eine Begleitbehandlung mit systemischen Medikamenten (inklusive csDMARD und bDMARD) ist per Protokoll ausgeschlossen.

Tabelle 4-12 zeigt abschließend eine Übersicht über die Interventionen in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien.

Analog zur Studie VOYAGE 1 entspricht der Interventionsarm 1 der Studie VOYAGE 2 der gemäß Fachinformation indizierten Dosierung für Guselkumab in der Indikation Psoriasis Arthritis. Für Adalimumab entspricht die Intervention in der Studie VOYAGE 2 der Fachinformationsempfehlung für die Indikation Plaque Psoriasis und weicht damit vom indizierten Dosierungsregime für Patienten mit ausschließlicher Diagnose Psoriasis Arthritis ab.

Im folgenden Kapitel 4.3.1.2.1.3.1 werden Details, Hintergrund und mögliche Auswirkungen dieser Abweichung näher erläutert sowie dargelegt, dass es sich bei dem in den Studien VOYAGE 1 und 2 vorliegenden Dosisregimen trotz der beschriebenen Abweichung um ein

geeignetes Vorgehen für die hier gegenständliche Teilpopulation „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis bei gleichzeitigem Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis“ handelt und somit keine Einschränkung hinsichtlich der Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt.

4.3.1.2.1.3.1 Eignung des Dosierungsregimes der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab in VOYAGE 1 und VOYAGE 2

Hintergrund und Details des Dosierungsregimes

Bei den Studien VOYAGE 1 und 2 handelt es sich um Zulassungsstudien von Guselkumab in der Indikation Plaque Psoriasis. Bei allen Patienten liegt als primäres Einschlusskriterium eine mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis vor. Die Dosierung des aktiven Kontrollarms entspricht in beiden Studien daher der Fachinformationsempfehlung von Adalimumab für die Indikation Plaque Psoriasis. Vor dem Hintergrund, dass die Psoriasis Arthritis eine häufige Begleiterkrankung der Plaque Psoriasis darstellt, umfassen beide Studien eine präspezifizierte Subgruppe von Patienten, die neben einer mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis auch eine aktive Psoriasis Arthritis aufweisen. Der Einschluss in diese präspezifizierte Subgruppe erfordert zu Baseline neben der Plaque Psoriasis-Diagnose auch das Vorliegen einer patientenberichteten symptomatischen und damit aktiven Psoriasis Arthritis. Für Patienten, die sowohl eine (mittelschwere bis schwere) Plaque Psoriasis als auch eine Psoriasis Arthritis aufweisen, liegen in der Fachinformation für Adalimumab keine gesonderten Dosisempfehlungen vor, sodass die Studien VOYAGE 1 und 2 für diese prä-spezifizierte Subpopulation keine separate Dosisierung vorsieht.

Das Dosierungsregime des Adalimumab-Arms in den Studien VOYAGE 1 und 2 unterscheidet sich von der indizierten Dosierung gemäß Fachinformation für Patienten mit einer isolierten Indikation Psoriasis Arthritis in der Häufigkeit der Gabe und Stärke in der Anfangsphase der Therapie. In den Studien VOYAGE 1 und 2 erhalten die Patienten eine einmalige Initialdosis von 80 mg zu Woche 0, gefolgt von 40 mg Adalimumab ab Woche 1 in einem zweiwöchigen Zyklus (Q2W). Gemäß der Fachinformation entspricht für die Indikation Psoriasis Arthritis das angezeigte Dosierungsregime 40 mg Adalimumab in einem zweiwöchigen Zyklus ab Woche 0 (Q2W). Damit unterscheidet sich die Dosierung in den Studien VOYAGE 1 und 2 gegenüber der Fachinformationsdosierung für die Psoriasis Arthritis lediglich durch eine einmalige höhere Initialdosis. Beginnend ab Woche 1 entspricht das in den Studien VOYAGE 1 und 2 angewandte zweiwöchige Dosisregime im Adalimumab-Arm dem für die Indikation Psoriasis Arthritis angezeigten Behandlungsrhythmus. Abbildung 4-4 visualisiert die Abweichung.

Abbildung 4-4: Gegenüberstellung Dosierungsregime Adalimumab gemäß Fachinformation (Psoriasis Arthritis) und Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 (eigene Darstellung)



Wirksamkeit und Sicherheit unterschiedlicher Adalimumab Dosierungsregime

Die gemäß Fachinformation indizierte Dosierung für Adalimumab in der Psoriasis Arthritis (40 mg Q2W) wurde auf Basis des Studienprogramms des Wirkstoffs in der Indikation Rheumatoide Arthritis abgeleitet (94). Studien zur spezifischen Bestimmung der Dosierung in der Indikation Psoriasis Arthritis wurden für den Zulassungsprozess von Adalimumab nicht vorgelegt. Begründet wurde die Eignung dieser Vorgehensweise im Zulassungsprozess mit Verweis auf die Vergleichbarkeit der Behandlungsmuster, dem analogen Wirkmechanismus sowie auf die vergleichbaren Wirksamkeitsbewertungen zwischen der Indikation Rheumatoide Arthritis und der Indikation Psoriasis Arthritis (95). Die pivotalen Zulassungsstudien zu Adalimumab in der Psoriasis Arthritis evaluieren die Wirksamkeit und Sicherheit ausschließlich in der Dosierung 40 mg im Behandlungsregime Q2W. Die EMA folgte grundsätzlich der Einschätzung des Herstellers hinsichtlich der Übertragbarkeit der Dosierungserkenntnisse aus der Indikation Rheumatoide Arthritis auf die Indikation Psoriasis Arthritis. (95)

Vergleich von Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab Q2W 40 mg vs. 80 mg in der Indikation Rheumatoide Arthritis - Studie ARMADA

Unter Berücksichtigung des dem Zulassungsprozess zugrundeliegenden Vorgehens hinsichtlich der Bestimmung eines geeigneten Dosierungsregimes von Adalimumab in der Indikation Psoriasis Arthritis können auf Basis der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase 2/3 Studie ARMADA Hinweise auf die Wirksamkeit und Sicherheit von 80 mg Adalimumab im Vergleich zu 40 mg in einem Q2W Behandlungsregime abgeleitet werden (96). In der Studie ARMADA werden insgesamt 271 Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgt in einem 1:1:1:1 Zuteilungsverhältnis zu den folgenden Armen:

- Arm 1: Placebo subkutan alle 2 Wochen von Woche 0 bis Woche 24 (n=62)
- Arm 2: Adalimumab 20 mg subkutan alle 2 Wochen von Woche 0 bis Woche 24 (n=69)
- Arm 3: Adalimumab 40 mg subkutan alle 2 Wochen von Woche 0 bis Woche 24 (n=67)

- *Arm 4:* Adalimumab 80 mg subkutan alle 2 Wochen von Woche 0 bis Woche 24 (n=73)

Primärer Studienendpunkt ist ein American College of Rheumatology (ACR) 20-Ansprechen zu Woche 24. Sekundäre Endpunkte der Studie sind das ACR 50- und ACR 70-Ansprechen sowie die Komponenten der ACR-Kriterien. Zu den patientenberichteten Endpunkten in der Studie ARMADA gehört der SF-36 sowie der FACIT. (96)

Wie Tabelle 4-8 zu entnehmen ist, demonstrieren die Ergebnisse der Studie ARMADA zu Woche 24 auf Basis der deskriptiven Auswertung eine vergleichbare Wirksamkeit von 40 mg Adalimumab Q2W und 80 mg Adalimumab Q2W im ACR 20-Ansprechen, während für das ACR 50- und ACR 70-Ansprechen eine tendenzielle Überlegenheit der 40 mg Q2W Dosierung zu beobachten ist.

Tabelle 4-8: ACR 20-, ACR 50- und ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 - Studie ARMADA

Endpunkt	Placebo	Adalimumab Q2W	
		40 mg	80 mg
	N=62 n (%)	N=67 n (%) p-Wert	N=73 n (%) p-Wert
ACR 20-Ansprechen ^a	9 (14,5 %)	45 (67,2 %) p < 0,001 ^d	48 (65,8 %) p < 0,001 ^d
ACR 70-Ansprechen ^b	5 (8,1 %)	37 (55,2 %) p < 0,001 ^e	31 (42,5 %) p < 0,001 ^e
ACR 70-Ansprechen ^c	3 (4,8 %)	18 (26,9 %) p < 0,001 ^e	14 (19,2 %) p=0,020 ^e
a: Anteil der Patienten mit 20 % Verbesserung hinsichtlich der ACR-Kriterien zu Woche 24 (NRI) b: Anteil der Patienten mit 50 % Verbesserung hinsichtlich der ACR-Kriterien zu Woche 24 (NRI) c: Anteil der Patienten mit 70 % Verbesserung hinsichtlich der ACR-Kriterien zu Woche 24 (NRI) d: Der p-Wert bezieht sich auf den Behandlungseffekt von Adalimumab in jeweiliger Dosierung vs. Placebo und wurde anhand eines Dunnett's Test berechnet e: Der p-Wert bezieht sich auf den Behandlungseffekt von Adalimumab in jeweiliger Dosierung vs. Placebo und wurde anhand eines unadjustierten t-Test berechnet Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche Quelle: Modifizierte Darstellung nach (96)			

Werden einzelne Komponenten der ACR-Ansprechkriterien für einen Wirksamkeitsvergleich herangezogen, so zeigen sich konsistente Ergebnisse zwischen einer Behandlung mit 40 mg bzw. 80 mg Adalimumab Q2W (siehe Tabelle 4-9). Analog verhalten sich die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten SF-36 sowie FACIT, bei denen ebenfalls vergleichbare Daten zu 40 mg und 80 mg Q2W berichtet werden. (96)

Tabelle 4-9: Ansprechraten von Komponenten der ACR-Ansprechkriterien - Studie ARMADA

Endpunkt	Placebo	Adalimumab Q2W	
		40 mg	80 mg
	N=62 MW zu Baseline (SD) MD (SD) ^a (%)	N=67 MW zu Baseline (SD) MD (SD) ^a (%) p-Wert ^b	N=73 MW zu Baseline (SD) MD (SD) ^a (%) p-Wert ^b
TJC68 ^c	28,7 (15,2) -5,3 (12,1) -18,5 %	28,0 (12,7) -14,4 (18,4) -51,4 % p < 0,001	30,2 (15,7) -16,8 (13,8) -55,6 % p < 0,001
SJC66 ^d	16,9 (9,5) -2,9 (10,5) -17,8 %	17,3 (8,6) -10,4 (10,0) -60,7 % p < 0,001	17,0 (8,2) -10,8 (8,4) -62,9 % p < 0,001
PAP VAS ^e	57,2 (21,0) -8,6 (22,5) -15,0 %	53,0 (22,0) -25,1 (33,1) -47,2 % p < 0,001	55,0 (23,7) -27,6 (24,7) -50,2 % p < 0,001
PatGA VAS ^f	58,0 (23,2) -8,6 (25,1) -14,7 %	56,9 (21,1) -29,7 (31,8) -52,4 % p < 0,001	58,8 (24,9) -32,0 (25,9) -54,4 % p < 0,001
PhGA VAS ^g	58,9 (15,3) -6,8 (24,5) -11,6 %	58,7 (15,8) -31,1 (24,9) -53,0 % p < 0,001	62,6 (14,7) -38,0 (22,6) -60,5 % p < 0,001
HAQ-DI ^h	1,64 (0,63) -0,27 (0,57) -16,5 %	1,55 (0,61) -0,62 (0,63) -40,0 % p < 0,001	1,55 (0,66) -0,59 (0,53) -38,1 % p < 0,001
a: Absolute Veränderung im Vergleich zu Baseline mittels LOCF b: Der p-Wert bezieht sich auf den Behandlungseffekt von Adalimumab in jeweiliger Dosierung vs. Placebo und wird aus einem ANCOVA-Modell abgeleitet, welches den Baseline Wert als Kovariate berücksichtigt c: Absolute Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke aus 68 zu evaluierenden Gelenken. Negative Veränderung zeigen eine Verbesserung an. d: Absolute Anzahl geschwollener Gelenke aus 66 zu evaluierenden Gelenken. Negative Veränderung zeigen eine Verbesserung an. e: Patientenberichteter Schmerz: VAS umfasst wurde von 0=kein Schmerz bis 100=schwerster vorstellbarer Schmerz. Negative Veränderung zeigen eine Verbesserung an.			

f: Patientenberichtete Krankheitsaktivität: VAS umfasst Werte von 0=keine Krankheitsaktivität bis 100=schwerster vorstellbare Krankheitsaktivität. Negative Veränderung zeigen eine Verbesserung an.

g: Durch den Arzt beurteilte Krankheitsaktivität: VAS umfasst Werte von 0=keine Krankheitsaktivität bis 100=schwerster vorstellbare Krankheitsaktivität. Negative Veränderung zeigen eine Verbesserung an.

h: Patientenberichtete physische Funktionalität: Skala umfasst Werte von 0=keine Einschränkungen bis 3=schwere Einschränkungen. Negative Veränderung zeigen eine Verbesserung an.

Abkürzungen: HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; LOCF: Last observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; PAP: Patient's Assessment of Pain; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; PhGA: Physician's Global Assessment of Disease Activity; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; SJC: Swollen Joint Count; TJC: Tender Joint Count; VAS: Visual Analogue Scale

Quelle: Modifizierte Darstellung nach (96)

Bei Analyse der Zeit bis zum Erreichen eines ACR 20-Ansprechens kann, wie

Tabelle 4-10 zu entnehmen ist, unter Berücksichtigung der ersten Behandlungswochen von einem tendenziell schnelleren Ansprechen der 80 mg Dosierung gesprochen werden. Unter Berücksichtigung der zuvor dargestellt Wirksamkeitsergebnisse können auf Basis der Studie ARMADA jedoch keine Hinweise dahingehend abgeleitet werden, dass sich ein schnelleres Ansprechen in einer insgesamt besseren Wirksamkeit der 80 mg Dosis widerspiegelt. (96)

Tabelle 4-10: Zeit bis zu einem ACR 20-Ansprechen - Studie ARMADA

Zeitpunkt	Placebo	Adalimumab Q2W	
		40 mg	80 mg
	N=62 n (%) ^a	N=67 n (%) ^a	N=73 n (%) ^a
Woche 1	4 (6,5 %)	17 (25,4 %)	23 (31,5 %)
Woche 2	8 (12,9 %)	8 (11,9 %)	8 (11,0 %)
Woche 3	9 (14,5 %)	9 (13,4 %)	15 (20,5 %)
Woche 4	6 (9,7 %)	9 (13,4 %)	4 (5,5 %)
Woche 6	2 (3,2 %)	3 (4,5 %)	5 (6,8 %)
Woche 8	2 (3,2 %)	2 (3,0 %)	2 (2,7 %)
Woche 12	1 (1,6 %)	3 (4,5 %)	3 (4,1 %)
Woche 16	1 (1,6 %)	1 (1,5 %)	2 (2,7 %)
Woche 20	0 (0 %)	1 (1,5 %)	0 (0 %)
a: Anteil der Patienten mit erstmaliger 20 % Verbesserung hinsichtlich der ACR-Kriterien zum jeweiligen Zeitpunkt Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche Quelle: Modifizierte Darstellung nach (96)			

Werden die Verträglichkeitsdaten betrachtet, so zeigt die deskriptive Analyse nur vereinzelte Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Dosierungen mit einem statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zu Placebo bei der 80 mg Q2W Dosierung in der UE-Kategorie Reaktionen am Verabreichungsort, sowie keine statistisch signifikanten Unterschiede für die 40 mg Q2W Dosierung (Tabelle 4-11). (96)

Tabelle 4-11: Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von mind. ≥ 10 % in einem Behandlungsarm - Studie ARMADA

Unerwünschtes Ereignis ^a	Placebo	Adalimumab Q2W	
		40 mg	80 mg
	N=62 n (%) ^b	N=67 n (%) ^b	N=73 n (%) ^b

Rhinitis	12 (19,4 %)	17 (25,4 %)	17 (23,3 %)
Infektionen der oberen Atemwege	6 (9,7 %)	10 (14,9 %)	16 (21,9 %)
Übelkeit	4 (6,5 %)	3 (4,5 %)	7 (9,6 %)
Grippe	5 (8,1 %)	10 (14,9 %)	5 (6,8 %)
Kopfschmerzen	6 (9,7 %)	4 (6,0 %)	21 (10,0 %)
Schmerzen an der Einstichstelle	2 (3,2 %)	7 (10,4 %)	8 (11,0 %)
Verletzungen durch Unfall	7 (11,3 %)	10 (14,9 %)	6 (8,2 %)
Diarrhö	5 (8,1 %)	7 (10,4 %)	4 (5,5 %)
Ausschlag	3 (4,8 %)	3 (4,5 %)	5 (6,8 %)
Reaktionen an der Einstichstelle	0 (0 %)	1 (1,5 %)	8 (11,0 %)
Schwindel	1 (1,6 %)	2 (3,0 %)	1 (1,4 %)
a: Aufgeführt sind unerwünschte Ereignisse die bei ≥ 10 % eines Behandlungsarms auftreten b: Anteil der Patienten mit unerwünschtem Ereignis c: $p < 0,05$ gegenüber Placebo nach Pearsons Chi-Quadrat-Test ohne Korrektur für mehrere Vergleiche Abkürzungen: n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche Quelle: Modifizierte Darstellung nach (96)			

Einordnung der Ergebnisse der Studie ARMADA

Aus der Studie ARMADA kann geschlussfolgert werden, dass hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab zwischen einer Behandlung mit 40 mg Q2W bzw. 80 mg Q2W vernachlässigbare Unterschiede zu beobachten sind. Zusammenfassend zeigt sich in der deskriptiven Analyse ein tendenziell schnelleres Ansprechen bei einem tendenziell ungünstigerem Verträglichkeitsprofil der 80 mg Q2W im Vergleich zur 40 mg Q2W Dosierung.

Vor dem Hintergrund, dass auch die gemäß Fachinformation indizierte Dosierung für Adalimumab in der Indikation Psoriasis Arthritis auf Basis des Studienprogramms des Wirkstoffs in der Indikation Rheumatoide Arthritis extrapoliert und im Zulassungsprozess explizit von einer Übertragbarkeit der Erkenntnisse zur Dosierung von Adalimumab von der Rheumatoiden Arthritis auf die Psoriasis Arthritis ausgegangen wurde, können die Ergebnisse

der Studie ARMADA auch herangezogen werden, um Rückschlüsse auf den möglichen Einfluss einer höheren Dosis für Patienten mit Psoriasis Arthritis abzuleiten. In diesem Kontext ist zu Woche 24 hinsichtlich des Einflusses eines konstanten Dosisregimes von 80 mg Adalimumab Q2W auch bei Patienten mit Psoriasis Arthritis bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit von vernachlässigbaren Unterschieden auszugehen.

Für die in den Studien VOYAGE 1 und 2 applizierte Dosierung im Adalimumab-Arm, bei der lediglich eine einmalige Initialdosierung von 80 mg verabreicht wird und ab Woche 1 konstant mit 40 mg Q2W weiterbehandelt wird, ist unter Berücksichtigung der zuvor dargestellten Ergebnisse maximal von einem Effekt auf die Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen auszugehen, jedoch keine relevanten Auswirkungen auf die Sicherheits- oder Wirksamkeitsergebnisse zu erwarten.

Wirksamkeit von Adalimumab bei Patienten mit Psoriasis Arthritis mit vs. ohne zeitgleicher mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis - Studie SPIRIT-H2H

Eine weitere Annäherung an Eignung und Einfluss einer einmaligen Initialdosis von 80 mg Adalimumab zu Woche 0, gefolgt von 40 mg Adalimumab ab Woche 1 in einem zweiwöchigen Zyklus gegenüber einer konstanten Gabe 40 mg Adalimumab in einem zweiwöchigen Zyklus ab Woche 0 in der gegenständlichen Patientenpopulation ermöglicht die randomisierte, Open Label, Assessor-verblindete Phase 3b/ 4 Studie SPIRIT-H2H. Die Studie SPIRIT-H2H umfasst einen Vergleich des Wirkstoffs Ixekizumab gegenüber des Wirkstoffs Adalimumab bei Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD) angesprochen und zuvor keine Therapie mit einem bDMARD erhalten haben (97). Eine prä-spezifizierte Subgruppe der Studienpopulation weist neben einer aktiven Psoriasis Arthritis auch eine mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis auf. Insgesamt werden in der Studie SPIRIT-H2H 566 Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, davon 100 Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgt in einem 1:1 Zuteilungsverhältnis zu den folgenden Armen, wobei sich die Dosierung innerhalb des Arms für Patienten mit bzw. ohne mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis unterscheidet:

- *Arm 1 (Patienten ohne mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis):* Ixekizumab 160 mg (zwei 80 mg Injektionen) subkutan zu Woche 0, gefolgt von 80 mg alle 4 Wochen beginnend mit Woche 4 (Patienten mit Psoriasis Arthritis) (n=234)
- *Arm 1 (Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis):* Ixekizumab 160 mg (zwei 80 mg Injektionen) subkutan zu Woche 0, gefolgt von 80 mg in den Wochen 2, 4, 6, 8, 10 und 12, gefolgt von 80 mg alle 4 Wochen beginnend mit Woche 16 (n=49)
- *Arm 2 (Patienten ohne mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis):* Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen ab Woche 0 (n=232)

- *Arm 2 (Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis):* Adalimumab 80 mg subkutan zu Woche 0, gefolgt von Adalimumab 40 mg zu Woche 1 sowie danach alle 2 Wochen (n=51)

Damit erhalten alle Psoriasis Arthritis Patienten, die zuzüglich eine mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis aufweisen, im Adalimumab-Arm die gemäß Fachinformation indizierte Dosierung für die Plaque Psoriasis sowie im Ixekizumab Arm die spezifisch für diese Patientenpopulation gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung (98, 99). Primärer Studienendpunkt ist ein kombiniertes Erreichen sowohl eines ACR 50-Ansprechens als auch eines PASI 100 zu Woche 24. Weitere zentrale sekundäre Endpunkte der Studie sind, unter anderem, individuell betrachtet das ACR 50-Ansprechen (Nichtunterlegenheit) sowie ein PASI 100 (Überlegenheit). (97) Zusätzlich ist eine Analyse sowohl des primären Endpunktes als auch der zentralen sekundären Endpunkte präspezifiziert zu Woche 52 vorgesehen. Zum Zeitpunkt Woche 52 ist auch die Subgruppenanalyse der Patienten vorgesehen, die neben einer aktiven Psoriasis Arthritis zuzüglich eine mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis aufweisen.

Bei einem isolierten, deskriptiven Vergleich der Ergebnisse zum Wirkstoff Adalimumab zu Woche 52 zeigen sich hinsichtlich des primären Endpunkts leicht geringere Ansprechraten bei Patienten mit gleichzeitiger Psoriasis Arthritis und Plaque Psoriasis (17,6 %) gegenüber Patienten ohne mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis (28,1 %). Bei der isolierten Betrachtung des ACR 50-Ansprechens sowie des PASI 100 zeigt sich, dass die ACR 50-Ansprechraten für Adalimumab bei Patienten mit gleichzeitiger Psoriasis Arthritis und Plaque Psoriasis tendenziell höher sind als bei Patienten ohne mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis (62,7 % vs. 46,8 %), während sich beim PASI 100 ein gegenteiliges Bild ergibt (25,5 % vs. 45 %), wobei die Ansprechraten im PASI 100 gegeben der höheren Krankheitsschwere zu Baseline in der relevanten Subgruppe und des damit größeren Behandlungsdeltas begründbar ist. Weitere, nach Subgruppen differenzierte Ergebnisse zu Wirksamkeitsendpunkten oder zur Verträglichkeit werden nicht berichtet. (97)

Einordnung der Ergebnisse der Studie SPIRIT-H2H

Die Studie SPIRIT-H2H gibt Hinweise darauf, dass eine Initialdosis von 80 mg subkutan zu Woche 0, gefolgt von Adalimumab 40 mg Q2W keinen nachteiligen Effekt auf Psoriasis Arthritis-relevante Morbidität, gemessen an der ACR 50 Ansprechraten, bewirkt. Weiter kann geschlussfolgert werden, dass für Patienten mit gleichzeitiger aktiver Psoriasis Arthritis und mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis eine Behandlung mit der gemäß Fachinformation für die Indikation Plaque Psoriasis indizierte Dosierung angezeigt ist, um bestmöglich beide Dimensionen der Erkrankungsmanifestation zu adressieren.

Diskussion der Eignung des Dosierungsregimes der Studien VOYAGE 1 und 2

Zunächst ist grundsätzlich festzuhalten, dass in den Studien VOYAGE 1 und 2 für den Adalimumab-Arm das für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis zugelassene Dosierungsregime eingesetzt wird. Weiterhin wird durch die Fachinformation

keine Einschränkung hinsichtlich der Anwendung des für die Indikation Plaque Psoriasis angezeigten Dosisregimes bei Patienten mit gleichzeitiger aktiver Psoriasis Arthritis vorgenommen. Damit stellt eine Behandlung mit Adalimumab 80 mg subkutan als Initialdosis gefolgt von Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen ab Woche 1 eine zulassungskonforme Behandlung für Patienten dar, die gleichzeitig eine aktive Psoriasis Arthritis sowie eine mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis aufweisen. Vielmehr ist festzuhalten, dass eine Behandlung mit Adalimumab 80 mg subkutan als Initialdosis gefolgt von Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen ab Woche 1 für die hier einschlägige Patientenpopulation das angezeigte Dosierungsregime darstellt. In diesem Kontext liegt durch die Studie SPIRIT-H2H auch Evidenz vor, die explizit bei Vorliegen sowohl einer aktiven Psoriasis Arthritis als auch einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis die höhere Initialdosierung der letztgenannten Indikation vorsieht. Da die Studien VOYAGE 1 und 2 nur zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber Adalimumab für diese Patienten herangezogen werden, ist für diese Teilpopulation damit eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie festzustellen.

Ungeachtet dessen lässt sich auf Basis der zuvor dargestellten Ergebnisse der Studie ARMADA sowie der Studie SPIRIT-H2H weiterhin schlussfolgern, dass durch eine einmalig höhere Initialdosierung kein wesentlicher Einfluss auf die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab bei Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis zu erwarten ist, der als relevanter Einfluss auf die vorliegende Nutzenbewertung einzustufen wäre. Vielmehr ist ein insgesamt zu vernachlässigender Effekt einer höheren Initialdosis daraus abzuleiten, dass selbst eine konstante Behandlung mit 80 mg Q2W in der für die Dosierung zulassungsrelevanten Studie ARMADA keine wesentlichen Effektunterschiede sowohl bei rheumatoiden Endpunkten als auch hinsichtlich der Verträglichkeit im Vergleich zum 40 mg Q2W Behandlungsregime zeigt. Auch bezüglich des Effekts einer höheren Initialdosis hinsichtlich eines ACR 50-Ansprechens spezifisch in der Indikation Psoriasis Arthritis bei Patienten mit bzw. ohne mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis kann auf Basis eines naiven Vergleichs maximal ein tendenzieller, numerischer Vorteil hypothetisiert werden. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse kann daher für die in den Studien VOYAGE 1 und 2 berichteten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse kein relevanter Einfluss der Initialdosierung angenommen werden, welche die Aussagesicherheit der Ergebnisse einschränkt.

In der Zusammenschau ist deshalb festzustellen, dass das in den Studien VOYAGE 1 und 2 für Adalimumab umgesetzte Dosierungsregime für die relevante Teilpopulation „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis“ eine adäquate und zulassungskonforme Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt und sich damit ohne Einschränkungen für eine Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der relevanten Teilpopulation eignet.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienarm 1	Studienarm 2	Studienarm 3	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
VOYAGE 1	<u>Woche 0 bis Woche 16</u>			Optional begleitende Therapie mit NSAID oder ggf. oralen Kortikosteroiden
	Guselkumab 100 mg (s.c) zu Woche 0, 4 und 12 sowie Placebo-Adalimumab (zwei Injektionen s.c.) zu Woche 0, gefolgt von Placebo- Adalimumab (eine Injektion s.c.) alle zwei Wochen von Woche 1 bis Woche 15	Placebo-Guselkumab zu Woche 0, 4 und 12 sowie Placebo-Adalimumab (zwei Injektionen s.c.) zu Woche 0, gefolgt von Placebo- Adalimumab (eine Injektion s.c.) alle zwei Wochen von Woche 1 bis Woche 15	Adalimumab 80 mg (zwei 40 mg Injektionen s.c.) zu Woche 0, gefolgt von Adalimumab 40 mg (eine Injektion s.c.) alle zwei Wochen ab Woche 1 bis Woche 15 (Q2W) sowie Placebo- Guselkumab zu Woche 0, 4 und 12	
	<u>Woche 16 bis Woche 48</u>			
	Guselkumab 100 mg (s.c) einmal alle acht Wochen von Woche 20 bis Woche 44 (Q8W) sowie Placebo-Guselkumab zu Woche 16 und Placebo- Adalimumab (s.c) alle zwei Wochen von Woche 17 bis Woche 47	Guselkumab 100 mg (s.c) zu Woche 16 und 20, danach alle acht Wochen von Woche 28 bis Woche 44 (Q8W) sowie Placebo-Adalimumab (s.c.) alle zwei Wochen von Woche 17 bis Woche 47	Adalimumab 40 mg (s.c) einmal alle zwei Wochen von Woche 17 bis Woche 47 (Q2W) sowie Placebo-Guselkumab (s.c) zu Woche 16 und 20, danach alle acht Wochen von Woche 28 bis Woche 44	
	<u>Woche 48 bis Woche 252</u>			
	Guselkumab 100 mg (s.c) alle acht Wochen von Woche 52 bis Woche 252 (Q8W)	Guselkumab 100 mg (s.c) alle acht Wochen von Woche 52 bis Woche 252 (Q8W)	Guselkumab 100 mg (s.c) alle acht Wochen von Woche 52 bis Woche 252 (Q8W)	

VOYAGE 2	<u>Woche 0 bis Woche 16</u>			Optional begleitende Therapie mit NSAID oder ggf. oralen Kortikosteroiden
	Guselkumab 100 mg (s.c) zu Woche 0, 4 und 12 sowie Placebo-Adalimumab zu Woche 0 (zwei Injektionen s.c.), gefolgt von Placebo-Adalimumab (1 Injektion, s.c.) alle zwei Wochen von Woche 1 bis Woche 15	Placebo-Guselkumab zu Woche 0, 4 und 12 sowie Placebo-Adalimumab zu Woche 0 (zwei Injektionen s.c.), gefolgt von Placebo-Adalimumab (eine Injektion s.c.) alle zwei Wochen von Woche 1 bis Woche 15	Adalimumab 80 mg (zwei 40 mg Injektionen s.c.) zu Woche 0, gefolgt von Adalimumab 40 mg (eine Injektion s.c.) alle zwei Wochen ab Woche 1 bis Woche 15 (Q2W) sowie Placebo-Guselkumab zu Woche 0, 4 und 12	
	<u>Woche 16 bis Woche 24</u>			
	Guselkumab 100 mg (s.c) zu Woche 20 sowie Placebo-Guselkumab zu Woche 16 und Placebo-Adalimumab alle zwei Wochen von Woche 17 bis Woche 23	Guselkumab 100 mg (s.c) zu Woche 16 und 20 sowie Placebo-Adalimumab alle zwei Wochen von Woche 17 bis Woche 23	Adalimumab 40 mg (s.c) alle zwei Wochen von Woche 17 bis Woche 23 (Q2W) sowie Placebo-Guselkumab zu Woche 16 und 20	
	<u>Woche 24 bis Woche 76</u>			
	<u>PASI 90-Non-Responder zu Woche 28</u>			
	Arm 1a (Randomisiert zu Guselkumab zu Woche 0)	Arm 2a (Randomisiert zu Placebo zu Woche 0)	Arm 3a (Randomisiert zu Adalimumab zu Woche 0)	
	Guselkumab 100 mg (s.c) alle acht Wochen von Woche 28 bis Woche 68 (Q8W) sowie Placebo-Guselkumab alle acht Wochen von Woche 32 bis Woche 72	Guselkumab 100 mg (s.c) alle acht Wochen von Woche 28 bis Woche 68 (Q8W) sowie Placebo-Guselkumab alle acht Wochen von Woche 32 bis Woche 72	Guselkumab 100 mg (s.c) zu Woche 28 und 32, danach alle acht Wochen von Woche 40 bis Woche 72 (Q8W) sowie Placebo-Guselkumab alle acht Wochen von Woche 36 bis Woche 68	
	<u>PASI 90-Responder zu Woche 28</u>			

1:1 Re-Randomisierung zu:**Arm 1b (Randomisiert zu
Guselkumab zu Woche 0)**

Guselkumab 100 mg (s.c) alle
acht Wochen von Woche 28 bis
Woche 68 (Q8W) sowie
Placebo-Guselkumab alle acht
Wochen von Woche 32 bis
Woche 72

**Arm 1c (Randomisiert zu
Guselkumab zu Woche 0)**

Placebo-Guselkumab (s.c) alle
vier Wochen von 28

- a. bis zum Nachlassen
der zu Woche 28
erreichten PASI 90-
Response um mind.
50 % vor Woche 72

oder

- b. bis Woche 72, sofern
kein Nachlassen der zu
Woche 28 erreichten
PASI 90-Response um
mind. 50 %

Bei Patienten mit Nachlassen
der PASI 90-Response um
mind. 50 % vor Woche 72 wird
eine Guselkumab Behandlung
mit 100 mg (s.c) bei der
entsprechenden Visite vier

Arm 2b

Placebo-Guselkumab (s.c) alle
vier Wochen von 28

- a. bis zum Nachlassen
der zu Woche 28
erreichten PASI 90-
Response um mind.
50 % vor Woche 72

oder

- b. bis Woche 72, sofern
kein Nachlassen der zu
Woche 28 erreichten
PASI 90-Response um
mind. 50 %

Bei Patienten mit Nachlassen
der PASI 90-Response um
mind. 50 % vor Woche 72 wird
eine Guselkumab Behandlung
mit 100 mg (s.c) bei der
entsprechenden Visite vier
Wochen später wieder
aufgenommen; danach Q8W bis
Woche 72 sowie Placebo-
Guselkumab zu den übrigen
Visiten

Arm 3b

Placebo-Guselkumab (s.c) alle
vier Wochen von 28

- a. bis zum Nachlassen
der zu Woche 28
erreichten PASI 90-
Response um mind.
50 % vor Woche 72

oder

- b. bis Woche 72, sofern
kein Nachlassen der zu
Woche 28 erreichten
PASI 90-Response um
mind. 50 %

Bei Patienten mit Nachlassen
der PASI 90-Response um
mind. 50 % vor Woche 72 wird
eine Guselkumab Behandlung
mit 100 mg (s.c) bei der
entsprechenden Visite vier
Wochen später wieder
aufgenommen; danach Q8W bis
Woche 72 sowie Placebo-
Guselkumab zu den übrigen
Visiten

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

Wochen später wieder aufgenommen; danach Q8W bis Woche 72 sowie Placebo- Guselkumab zu den übrigen Visiten		
<u>Woche 76 bis Woche 252</u>		
Guselkumab 100 mg (s.c.) alle acht Wochen von Woche 76 bis Woche 252 (Q8W)	Guselkumab 100 mg (s.c.) alle acht Wochen von Woche 76 bis Woche 252 (Q8W)	Guselkumab 100 mg (s.c.) alle acht Wochen von Woche 76 bis Woche 252 (Q8W)
a: Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtete ITT-Label-Population wurden Patienten ausgeschlossen die eine nicht zulassungskonforme begleitende Therapie mit Sulfasalazin, Hydroxychloroquin oder Leflunomid erhalten haben (vgl. Kapitel 4.3.1.2.1.5) ITT: Intention to treat; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; s.c.: subkutan;		

4.3.1.2.1.4 Studiendauer und nutzenbewertungsrelevante Analysezeitpunkte**VOYAGE 1**

Das Design der Studie VOYAGE 1 umfasst die folgenden Phasen:

- Eine Screening-Phase mit Beginn bis zu vier Wochen vor Randomisierung
- Eine randomisierte, verblindete, Placebo- und aktiv-kontrollierte Behandlungsphase von Woche 0 bis Woche 48 (von Woche 0 bis Woche 6 Placebo-kontrolliert)
- Eine Open Label Behandlungsphase mit Guselkumab ab Woche 48 bis Woche 252
- Ein Safety Follow-up ab Woche 252 für zwölf Wochen

Sowohl das Personal des Studienzentrums als auch die Patienten bleiben über die ersten 48 Wochen Behandlungsphase verblindet. Initiiert wurde die Studie VOYAGE 1 am 3. Dezember 2014 (Datum des ersten Patientenscreenings). Für die Studie VOYAGE 1 sind vier präspezifizierte Analysezeitpunkte vorgesehen: eine Bewertung der primären Endpunkte zu Woche 16 zum Zeitpunkt des Endes der Placebo-kontrollierten Studienphase, eine Analyse zu Woche 24 zur Bewertung der sekundären Endpunkte sowie eine Analyse zu Woche 48 zum Ende der randomisierten, verblindeten, aktiv kontrollierten Behandlungsphase. Eine finale Analyse der Studie erfolgt zu Woche 264, dem Ende der Studie. Der Datenbankschluss (Data Base Lock, DBL) für die drei Analysezeitpunkte zu den Wochen 16, 24 sowie 48 war gebündelt für den Zeitpunkt präspezifiziert zu dem entweder alle Patienten die letzte Visite für die Erhebung der Woche 48 Daten wahrgenommen haben oder die Studienteilnahme vor Woche 48 abgebrochen haben. Die letzte Erhebung für den Analysezeitpunkt zu Woche 48 erfolgte am 27. April 2016. Für die Studie VOYAGE 1 werden Ergebnisse zu Woche 24 und Woche 48 dargestellt. Zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab werden, sofern die Voraussetzungen erfüllt sind, die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 herangezogen (siehe 4.4.2).

VOYAGE 2

Das Design der Studie VOYAGE 2 umfasst die folgenden Phasen:

- Eine Screening-Phase mit Beginn bis zu vier Wochen vor Randomisierung
- Eine randomisierte, verblindete, Placebo- und aktiv-kontrollierte Behandlungsphase von Woche 0 bis Woche 24 (von Woche 0 bis Woche 16 Placebo-kontrolliert)
- Eine verblindete Absetzungs-/ Re-Behandlungsphase mit Guselkumab bzw. Placebo von Woche 24 bis Woche 76
- Eine Open Label Behandlungsphase ab Woche 76 bis Woche 252
- Ein Safety Follow-up ab Woche 252 für zwölf Wochen

Sowohl das Personal des Studienzentrums als auch die Patienten bleiben über die ersten 48 Wochen Behandlungsphase verblindet. Initiiert wurde die Studie VOYAGE 2 am 3. November 2014 (Datum des ersten Patientenscreenings). Für die Studie VOYAGE 2 sind

vier prä-spezifizierte Analysezeitpunkte vorgesehen: eine Bewertung der primären Endpunkte zu Woche 16 zum Zeitpunkt des Endes der Placebo-kontrollierten Studienphase, eine Analyse zu Woche 24 zur Bewertung der sekundären Endpunkte sowie eine Analyse zu Woche 48. Eine finale Analyse der Studie erfolgt zu Woche 264, dem Ende der Studie. Der Datenbankschluss (DBL) für die drei Analysezeitpunkte zu den Wochen 16, 24 sowie 48 war gebündelt für den Zeitpunkt präspezifiziert, zu dem entweder alle Patienten die letzte Visite für Erhebung der Woche 48 Daten wahrgenommen haben oder die Studienteilnahme vor Woche 48 abgebrochen haben. Die letzte Erhebung für den Analysezeitpunkt zu Woche 48 erfolgte am 19. Mai 2016. Für die Studie VOYAGE 2 werden Ergebnisse zu Woche 24 dargestellt, dem Ende der randomisierten, verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase. Zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab werden, sofern die Voraussetzungen erfüllt sind, die Ergebnisse der Analyse zu Woche 24 herangezogen (siehe 4.4.2).

4.3.1.2.1.5 Definition der Analysepopulation

Zur Beantwortung der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Fragestellung muss die ITT-Gesamtpopulation beider eingeschlossenen Studien zugeschnitten werden. Ein- und Ausschlusskriterien für die ITT-Label-Population resultieren aus der Definition des Teilanwendungsgebietes A.

VOYAGE 1

Die ITT-Gesamtpopulation der Studie VOYAGE 1 umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis, die für eine Behandlung mit einer systemischen Therapie oder Phototherapie geeignet sind. Die ITT-Gesamtpopulation umfasst keine Patienten, die eine begleitende Therapie mit einem csDMARD erhalten haben. Für eine präspezifizierte Subgruppe der eingeschlossenen Patienten liegt neben einer Plaque Psoriasis auch eine diagnostizierte aktive Psoriasis Arthritis vor. Der Einschluss in diese präspezifizierte Subgruppe erfordert zu Baseline neben der Plaque Psoriasis-Diagnose auch das Vorliegen einer patientenberichteten symptomatischen und damit aktiven Psoriasis Arthritis. Für die ITT-Label-Population des Teilanwendungsgebietes A werden nur jene Patienten eingeschlossen, die neben einer Plaque Psoriasis auch eine aktive Psoriasis Arthritis aufweisen.

Ausgeschlossen werden Patienten, die zuvor mit einem bDMARD behandelt wurden. Da die ITT-Label-Population voraussetzt, dass Patienten eine für die Indikation Psoriasis Arthritis indizierte vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD) erhalten und auf diese unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, werden im Zuschnitt Patienten ausgeschlossen, die dieses Kriterium nicht erfüllen. Dies hat zur Folge, dass alle Patienten, deren Vortherapie den Ein- und Ausschlusskriterien der ITT-In-Label-Population im Sinne einer vorherigen Behandlung mit einem csDMARD entspricht, eine vorherige Therapie mit Methotrexat erhalten haben. Um das Kriterium des Abbruchgrundes (mangelnde Wirksamkeit, Intoleranz oder Kontraindikation) zu erfüllen, werden weiterhin Patienten ausgeschlossen, die zwar eine Behandlung mit

Methotrexat erhalten haben, diese Vortherapie jedoch aus nicht-medizinischen Gründen (finanzielle Gründe, Wunsch des Patienten) abgebrochen haben.

Die aus dem Zuschnitt resultierende Population des Teilanwendungsgebietes A der Studie VOYAGE 1 umfasst in den relevanten Studienarmen 49 Patienten, davon 25 Patienten in Arm 1 (Guselkumab Q8W) und 24 Patienten in Arm 3 (Adalimumab Q2W). Im Folgenden wird die daraus resultierende Studienpopulation als „ITT-Label-Population“ des Teilanwendungsgebietes A der Studie VOYAGE 1 bezeichnet. Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sowie die medizinische Vorgeschichte zu Studienbeginn in den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (Guselkumab Q8W und Adalimumab Q2W) werden sowohl für die ITT-Gesamtpopulation als auch für die ITT-Label-Population des Teilanwendungsgebietes A der Studie VOYAGE 1 in Tabelle 4-13 gegenübergestellt.

Für die ITT-Label-Population hat zu Baseline neben einer mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis auch eine aktive Psoriasis Arthritis Diagnose vorzuliegen. Dieser Zuschnitt erfolgt auf Basis der vorliegenden Patienteninformationen zur Erkrankungshistorie einer Plaque Psoriasis sowie unter Berücksichtigung des Vorliegens einer patientenberichteten symptomatischen und damit aktiven Psoriasis Arthritis. Weiterhin ergibt sich implizit eine Einschränkung auf eine schwer betroffene Patientenpopulation auch durch die Eingrenzung erlaubter Vortherapien. Durch den erforderlichen Zuschnitt in der ITT-Label-Population des Teilanwendungsgebietes A der Studie VOYAGE 1 verbleiben ausschließlich Patienten, die alle eine Vorbehandlung mit Methotrexat aufweisen, welches im gegenständlichen Indikationsgebiet eine Zulassung bei erwachsenen Patienten mit schwerer Psoriasis Arthritis hat. Diese Patienten erfüllen dementsprechend die Kriterien für einen Einschluss in die ITT-Label-Population des Teilanwendungsgebietes A der vorliegenden Nutzenbewertung.

Die demographischen Charakteristika der ITT-Label-Population unterscheiden sich nicht wesentlich von denen der ITT-Gesamtpopulation. Leichte Abweichungen ergeben sich lediglich hinsichtlich der geographischen Region sowie des Alters zu Baseline. Der Anteil der Patienten, welche aus Nordamerika stammen ist in der ITT-Label-Population geringer als in der ITT-Gesamtpopulation. Dies korrespondiert auch mit der Abstammung der eingeschlossenen Patienten: Der Anteil der Patienten weißer Abstammung ist in beiden Studienarmen in der ITT-Label-Population größer als in der ITT-Gesamtpopulation. Weiterhin ist die ITT-Label-Population tendenziell älter als die ITT-Gesamtpopulation, was insbesondere an einer niedrigeren Anzahl an Patienten der Altersgruppe < 45 Jahre im Guselkumab-Arm liegt. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist aufgrund des geringen Ausmaßes dieser Abweichungen nicht zu erwarten.

Die erkrankungsspezifischen Charakteristika sind im Wesentlichen zwischen beiden Populationen sowie jeweils zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Im Adalimumab-Arm weisen die Patienten der ITT-Label-Population tendenziell einen höheren PASI-Wert zu Baseline auf als in der ITT-Gesamtpopulation. In anderen Parametern zur Evaluation des

Schweregrades der Plaque Psoriasis zu Baseline werden diese Unterschiede nicht entsprechend deutlich.

Zusammenfassend bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen ITT-Label-Population und ITT-Gesamtpopulation hinsichtlich demographischer sowie erkrankungsspezifischer Charakteristika, welche die Aussagekraft des Zuschnitts der Studie VOYAGE 1 zur Ableitung des Zusatznutzens beeinträchtigen. Gleichzeitig berücksichtigt die ITT-Label-Population die Kriterien der Zielpopulation des Teilanwendungsgebietes A (Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die mit einem csDMARD vorbehandelt sind und bislang keine biologische Therapie erhalten haben). Bedingt durch das primäre Kriterium für den Einschluss in die Studie VOYAGE 1 (Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis) ist sichergestellt, dass die ITT-Label-Population eine Teilpopulation der Zielpopulation des Teilanwendungsgebietes A abbildet.

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie VOYAGE 1 - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		ITT-Gesamtpopulation		ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A	
		Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W
		N=329 n (%)	N=334 n (%)	N=25 n (%)	N=24 n (%)
Demographische Charakteristika					
Geschlecht	Männlich	240 (72,9 %)	249 (74,6 %)	17 (68,0 %)	16 (66,7 %)
	Weiblich	89 (27,1 %)	85 (25,4 %)	8 (32,0 %)	8 (33,3 %)
Abstammung	Weiß	262 (79,6 %)	277 (82,9 %)	21 (84,0 %)	22 (91,7 %)
	Andere	67 (20,4 %)	57 (17,1 %)	4 (16,0 %)	2 (8,3 %)
Geografische Region	Nordamerika	115 (35,0 %)	115 (34,4 %)	2 (8,0 %)	4 (16,7 %)
	Nicht Nordamerika	214 (65,0 %)	219 (65,6 %)	23 (92,0 %)	20 (83,3 %)
Alter (Jahre) zu Baseline	< 45	174 (52,9 %)	182 (54,5 %)	7 (28,0 %)	11 (45,8 %)
	≥ 45 bis < 65	137 (41,6 %)	136 (40,7 %)	15 (60,0 %)	13 (54,2 %)
	≥ 65	18 (5,5 %)	16 (4,8 %)	3 (12,0 %)	0 (0,0 %)

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

Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90	189 (57,4 %)	191 (57,2 %)	13 (52,0 %)	15 (62,5 %)
	> 90	140 (42,6 %)	142 (42,5 %)	12 (48,0 %)	9 (37,5 %)
	Unbekannt	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	1. Quartil	74 (22,5 %)	79 (23,7 %)	6 (24,0 %)	5 (20,8 %)
	2. Quartil	85 (25,8 %)	80 (24,0 %)	5 (20,0 %)	6 (25,0 %)
	3. Quartil	86 (26,1 %)	80 (24,0 %)	10 (40,0 %)	9 (37,5 %)
	4. Quartil	84 (25,5 %)	94 (28,1 %)	4 (16,0 %)	4 (16,7 %)
	Unbekannt	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
BMI (kg / m ²) zu Baseline	Normal (< 25)	69 (21,0 %)	81 (24,3 %)	6 (24,0 %)	7 (29,2 %)
	Übergewicht (≥ 25 bis < 30)	121 (36,8 %)	113 (33,8 %)	11 (44,0 %)	6 (25,0 %)
	Adipös (≥ 30)	139 (42,2 %)	139 (41,6 %)	8 (32,0 %)	11 (45,8 %)
	Unbekannt	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

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

Erkrankungscharakteristika					
Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25	177 (53,8 %)	173 (51,8 %)	7 (28,0 %)	11 (45,8 %)
	≥ 25	152 (46,2 %)	161 (48,2 %)	18 (72,0 %)	13 (54,2 %)
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15	149 (45,3 %)	158 (47,3 %)	10 (40,0 %)	9 (37,5 %)
	≥ 15	180 (54,7 %)	176 (52,7 %)	15 (60,0 %)	15 (62,5 %)
PASI-Wert zu Baseline	< 20	186 (56,5 %)	167 (50,0 %)	12 (48,0 %)	6 (25,0 %)
	≥ 20	143 (43,5 %)	167 (50,0 %)	13 (52,0 %)	18 (75,0 %)
IGA-Wert zu Baseline	< 4	252 (76,6 %)	244 (73,1 %)	20 (80,0 %)	17 (70,8 %)
	4	77 (23,4 %)	90 (26,9 %)	5 (20,0 %)	7 (29,2 %)
DLQI-Wert zu Baseline	< 10	103 (31,3 %)	90 (26,9 %)	6 (24,0 %)	6 (25,0 %)
	≥ 10	219 (66,6 %)	238 (71,3 %)	16 (64,0 %)	17 (70,0 %)
	Unbekannt	7 (2,1 %)	6 (1,8 %)	3 (12,0 %)	1 (4,2 %)
BSA-Wert zu Baseline	< 20 %	131 (39,8 %)	132 (39,5 %)	8 (32,0 %)	6 (25,0 %)
	≥ 20 %	198 (60,2 %)	202 (60,5 %)	17 (68,0 %)	18 (75,0 %)

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

Psoriasis Arthritis	Ja	64 (19,5 %)	62 (18,6 %)	25 (100,0 %)	24 (100,0 %)
	Nein	265 (80,5 %)	272 (81,4 %)	(0,0 %)	0 (0,0 %)
Therapiehistorie					
Vorbehandlung mit Phototherapie	Therapie nie erhalten	140 (42,6 %)	154 (46,1 %)	9 (36,0 %)	12 (50,0 %)
	Therapie erhalten	188 (57,1 %)	180 (53,9 %)	15 (60,0 %)	12 (50,0 %)
	<i>Unbekannt</i>	1 (0,3 %)	0 (0 %)	1 (4,0 %)	0 (0,0 %)
Vorbehandlung mit nicht-biologischer systemischer Therapie	Therapie nie erhalten	119 (36,2 %)	119 (35,6 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
	Therapie erhalten	210 (63,8 %)	215 (64,4 %)	25 (100,0 %)	24 (100,0 %)
Vorbehandlung mit Biologika	Therapie nie erhalten	258 (78,4 %)	264 (79 %)	25 (100,0 %)	24 (100,0 %)
	Therapie erhalten	71 (21,6 %)	70 (21 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Vorbehandlung mit nicht-biologischer systemischer Therapie oder Biologika	Therapie nie erhalten	100 (30,4 %)	101 (30,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
	Therapie erhalten	229 (69,6 %)	233 (69,8 %)	25 (100,0 %)	24 (100,0 %)
Vorbehandlung mit TNF-Inhibitoren	Therapie nie erhalten	295 (89,7 %)	301 (90,1 %)	25 (100,0 %)	24 (100,0 %)
	Therapie erhalten	34 (10,3 %)	33 (9,9 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

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

Vorbehandlung mit IL-12/23-Inhibitoren	Therapie nie erhalten	293 (89,1 %)	294 (88 %)	25 (100,0 %)	24 (100,0 %)
	Therapie erhalten	36 (10,9 %)	40 (12 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Vorbehandlung mit IL-17-Inhibitoren	Therapie nie erhalten	316 (96 %)	317 (94,9 %)	25 (100,0 %)	24 (100,0 %)
	Therapie erhalten	13 (4 %)	17 (5,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; m ² m ² : Quadratmeter; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

VOYAGE 2

Die ITT-Gesamtpopulation der Studie VOYAGE 2 umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis, die für eine Behandlung mit einer systemischen Therapie oder Phototherapie geeignet sind. Die ITT-Gesamtpopulation umfasst keine Patienten, die eine begleitende Therapie mit einem csDMARD erhalten haben. Für eine präspezifizierte Subgruppe der eingeschlossenen Patienten liegt neben einer Plaque Psoriasis auch eine diagnostizierte aktive Psoriasis Arthritis vor. Der Einschluss in diese präspezifizierte Subgruppe erfordert zu Baseline neben der Plaque Psoriasis-Diagnose auch das Vorliegen einer patientenberichteten symptomatischen und damit aktiven Psoriasis Arthritis. Für die ITT-Label-Population des Teilanwendungsgebietes A werden nur jene Patienten eingeschlossen, die neben einer Plaque Psoriasis auch eine aktive Psoriasis Arthritis aufweisen. Der Vergleich der Baselinewerte der PCS-Domäne des generischen Fragebogens des SF-36 zwischen der Patientenpopulation der Studie VOYAGE 2 mit und ohne Psoriasis Arthritis zeigt in diesem Kontext den signifikanten Einfluss von Psoriasis Arthritis-assoziierten Beeinträchtigungen wie Schmerzen und körperliche Funktionalitätseinschränkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Baselinewerte beider Patientenkollektive sind in Tabelle 4-14 dargestellt. Ein Vergleich des mittleren PCS zu Baseline zeigt in beiden Studienarmen eine für Patienten mit Psoriasis Arthritis signifikant verringerte physische gesundheitsbezogene Lebensqualität, während Patienten ohne Psoriasis Arthritis in dieser Domäne zu Baseline annähernd das Lebensqualitätsniveau von erwachsenen Menschen in Deutschland aufweisen (100).

Tabelle 4-14: Mittlerer Baselinewert des SF-36 PCS unter Patienten mit Psoriasis Arthritis (ITT-Label-Population) und Patienten ohne Psoriasis Arthritis aus der Studie VOYAGE 2

SF-36 PCS VOYAGE 2 Population	Guselkumab		Adalimumab	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)
ITT-Label-Population (PsA-Population)	41	40,33 (9,25)	21	41,72 (9,78)
Nicht-PsA-Population ^a	105	47,47 (8,57)	60	48,19 (7,77)
Test auf Unterschiedlichkeit der MW	p<0,0001		p=0,0030	

a: Berücksichtigung aller Ein- und Ausschlusskriterien der ITT-Label-Population des Teilanwendungsgebietes A außer Einschlusskriterium „PsA zu Baseline“; „PsA zu Baseline“ als zusätzliches Ausschlusskriterium

b: p-Wert berechnet mittels zweiseitigem t-Test

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; PCS: Physical Componet Score; PsA: Psoriasis Arthritis; SD: Standardabweichung; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)

Für die ITT-Label-Population werden Patienten ausgeschlossen, die zuvor mit einem bDMARD behandelt wurden. Da die ITT-Label-Population voraussetzt, dass Patienten eine für die Indikation Psoriasis Arthritis indizierte vorangegangene Therapie mit konventionellen

krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD) erhalten und auf diese unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, werden im Zuschnitt Patienten ausgeschlossen, die dieses Kriterium nicht erfüllen. Dies hat zur Folge, dass alle Patienten, deren Vortherapie den Ein- und Ausschlusskriterien der ITT-In-Label-Population im Sinne einer vorherigen Behandlung mit einem csDMARD entspricht, eine vorherige Therapie mit Methotrexat erhalten haben. Um das Kriterium des Abbruchgrundes (mangelnde Wirksamkeit, Intoleranz oder Kontraindikation) zu erfüllen, werden weiterhin Patienten ausgeschlossen, die zwar eine Behandlung mit Methotrexat erhalten haben, diese Vortherapie jedoch aus nicht-medizinischen Gründen (finanzielle Gründe, Wunsch des Patienten) abgebrochen haben.

Die aus dem Zuschnitt resultierende Population des Teilanwendungsgebietes A der Studie VOYAGE 2 umfasst in den relevanten Studienarmen 62 Patienten, davon 41 Patienten in Arm 1 (Guselkumab Q8W) und 21 Patienten in Arm 3 (Adalimumab Q2W). Im Folgenden wird die daraus resultierende Studienpopulation als „ITT-Label-Population“ des Teilanwendungsgebietes A der Studie VOYAGE 2 bezeichnet. Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sowie die medizinische Vorgeschichte zu Studienbeginn in den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (Guselkumab Q8W und Adalimumab Q2W) werden sowohl für die ITT-Gesamtpopulation als auch für die ITT-Label-Population des Teilanwendungsgebietes A der Studie VOYAGE 2 in Tabelle 4-15 gegenübergestellt.

Für die ITT-Label-Population hat zu Baseline neben einer mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis auch eine aktive Psoriasis Arthritis Diagnose vorzuliegen. Dieser Zuschnitt erfolgt auf Basis der vorliegenden Patienteninformationen zur Erkrankungshistorie einer Plaque Psoriasis sowie unter Berücksichtigung des Vorliegens einer patientenberichteten symptomatischen und damit aktiven Psoriasis Arthritis. Durch den erforderlichen Zuschnitt in der ITT-Label-Population des Teilanwendungsgebietes A der Studie VOYAGE 2 verbleiben ausschließlich Patienten, die alle eine Vorbehandlung mit Methotrexat aufweisen, welches im gegenständlichen Indikationsgebiet eine Zulassung bei erwachsenen Patienten mit schwerer Psoriasis Arthritis hat. Diese Patienten erfüllen dementsprechend die Kriterien für einen Einschluss in die ITT-Label-Population des Teilanwendungsgebietes A der vorliegenden Nutzenbewertung.

Die demographischen Charakteristika der ITT-Label-Population unterscheiden sich nicht wesentlich von denen der ITT-Gesamtpopulation. Abweichungen ergeben sich lediglich hinsichtlich der geographischen Region, der Abstammung und der Gewichtsverteilung. Der Anteil der Patienten, welche aus Nordamerika stammen ist in der ITT-Label-Population geringer als in der ITT-Gesamtpopulation. Dies korrespondiert auch mit der Abstammung der eingeschlossenen Patienten: Der Anteil der Patienten weißer Abstammung ist in beiden Studienarmen in der ITT-Label-Population größer als in der ITT-Gesamtpopulation. Im Adalimumab-Arm der ITT-Label-Population ist der Anteil der Patienten mit einem Gewicht von über 90 kg größer als in der ITT-Gesamtpopulation. Im Guselkumab-Arm findet sich diese Verschiebung nicht, sodass nicht von einer systematischen Verzerrung auszugehen ist.

Die erkrankungsspezifischen Charakteristika sind im Wesentlichen zwischen beiden Populationen sowie jeweils zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Unterschiede finden sich hinsichtlich einzelner Parameter zur Beurteilung des Schweregrads der Plaque Psoriasis. In beiden Studienarmen weisen die Patienten der ITT-Label-Population tendenziell einen höheren PASI-Wert zu Baseline auf als in der ITT-Gesamtpopulation. Die tendenziell erhöhte Krankheitslast in der ITT-Label-Population im Vergleich zu ITT-Gesamtpopulation spiegelt sich ansatzweise in anderen Parametern (IGA-Wert zu Baseline, DLQI-Wert zu Baseline, BSA-Wert zu Baseline) zur Evaluation des Schweregrads der Plaque Psoriasis wider.

Zusammenfassend bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen ITT-Label-Population und ITT-Gesamtpopulation hinsichtlich demographischer sowie erkrankungsspezifischer Charakteristika, welche die Aussagekraft des Zuschnitts der Studie VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens beeinträchtigen. Gleichzeitig berücksichtigt die ITT-Label-Population die Kriterien der Zielpopulation des Teilanwendungsgebietes A (Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben). Bedingt durch das primäre Kriterium für den Einschluss in die Studie VOYAGE 2 (Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis) ist sichergestellt, dass die ITT-Label-Population eine Teilpopulation der Zielpopulation des Teilanwendungsgebietes A abbildet.

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie VOYAGE 2 - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		ITT-Gesamtpopulation		ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A	
		Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W
		N=496 n (%)	N=248 n (%)	N=41 n (%)	N=21 n (%)
Demographische Charakteristika					
Geschlecht	Männlich	349 (70,4 %)	170 (68,5 %)	29 (70,7 %)	13 (61,9 %)
	Weiblich	147 (29,6 %)	78 (31,5 %)	12 (29,3 %)	8 (38,1 %)
Abstammung	Weiß	408 (82,3 %)	200 (80,6 %)	40 (97,6 %)	18 (85,7 %)
	Andere	88 (17,7 %)	48 (19,4 %)	1 (2,4 %)	3 (14,3 %)
Geografische Region	Nordamerika	160 (32,3 %)	81 (32,7 %)	1 (2,4 %)	1 (4,8 %)
	Nicht Nordamerika	336 (67,7 %)	167 (67,3 %)	40 (97,6 %)	20 (95,2 %)
Alter (Jahre) zu Baseline	< 45	258 (52 %)	139 (56 %)	19 (46,3 %)	11 (52,4 %)
	≥ 45 bis < 65	215 (43,3 %)	98 (39,5 %)	22 (53,7 %)	10 (47,6 %)
	≥ 65	23 (4,6 %)	11 (4,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

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

Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90	277 (55,8 %)	153 (61,7 %)	26 (63,4 %)	9 (42,9 %)
	> 90	219 (44,2 %)	94 (37,9 %)	15 (36,6 %)	11 (52,4 %)
	Unbekannt	0 (0 %)	1 (0,4 %)	0 (0 %)	1 (4,8 %)
Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	1. Quartil	117 (23,6 %)	64 (25,8 %)	6 (14,6 %)	4 (19 %)
	2. Quartil	116 (23,4 %)	70 (28,2 %)	15 (36,6 %)	4 (19 %)
	3. Quartil	140 (28,2 %)	52 (21 %)	14 (34,1 %)	4 (19 %)
	4. Quartil	123 (24,8 %)	61 (24,6 %)	6 (14,6 %)	8 (38,1 %)
	Unbekannt	0 (0 %)	1 (0,4 %)	0 (0 %)	1 (4,8 %)
BMI (kg / m²) zu Baseline	Normal (< 25)	115 (23,2 %)	59 (23,8 %)	7 (17,1 %)	3 (14,3 %)
	Übergewicht (≥ 25 bis < 30)	187 (37,7 %)	85 (34,3 %)	16 (39 %)	6 (28,6 %)
	Adipös (≥ 30)	194 (39,1 %)	103 (41,5 %)	18 (43,9 %)	11 (52,4 %)
	Unbekannt	0 (0 %)	1 (0,4 %)	0 (0 %)	1 (4,8 %)

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

Erkrankungscharakteristika					
Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25	259 (52,2 %)	128 (51,6 %)	20 (48,8 %)	10 (47,6 %)
	≥ 25	237 (47,8 %)	120 (48,4 %)	21 (51,2 %)	11 (52,4 %)
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15	220 (44,4 %)	123 (49,6 %)	17 (41,5 %)	12 (57,1 %)
	≥ 15	276 (55,6 %)	125 (50,4 %)	24 (58,5 %)	9 (42,9 %)
PASI-Wert zu Baseline	< 20	276 (55,6 %)	138 (55,6 %)	16 (39 %)	9 (42,9 %)
	≥ 20	220 (44,4 %)	110 (44,4 %)	25 (61 %)	12 (57,1 %)
IGA-Wert zu Baseline	< 4	381 (76,8 %)	195 (78,6 %)	27 (65,9 %)	15 (71,4 %)
	4	115 (23,2 %)	53 (21,4 %)	14 (34,1 %)	6 (28,6 %)
DLQI-Wert zu Baseline	< 10	121 (24,4 %)	59 (23,8 %)	4 (9,8 %)	2 (9,5 %)
	≥ 10	374 (75,4 %)	188 (75,8 %)	37 (90,2 %)	19 (90,5 %)
	Unbekannt	1 (0,2 %)	1 (0,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
BSA-Wert zu Baseline	< 20 %	178 (35,9 %)	90 (36,3 %)	9 (22 %)	3 (14,3 %)
	≥ 20 %	318 (64,1 %)	158 (63,7 %)	32 (78 %)	18 (85,7 %)

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

Psoriasis Arthritis	Ja	89 (17,9 %)	44 (17,7 %)	41 (100 %)	21 (100 %)
	Nein	407 (82,1 %)	204 (82,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Therapiehistorie					
Vorbehandlung mit Phototherapie	Therapie nie erhalten	203 (40,9 %)	112 (45,2 %)	14 (34,1 %)	8 (38,1 %)
	Therapie erhalten	293 (59,1 %)	135 (54,4 %)	27 (65,9 %)	13 (61,9 %)
Vorbehandlung mit nicht-biologischer systemischer Therapie	Therapie nie erhalten	165 (33,3 %)	89 (35,9 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Therapie erhalten	331 (66,7 %)	159 (64,1 %)	41 (100 %)	21 (100 %)
Vorbehandlung mit Biologika	Therapie nie erhalten	395 (79,6 %)	199 (80,2 %)	41 (100 %)	21 (100 %)
	Therapie erhalten	101 (20,4 %)	49 (19,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Vorbehandlung mit nicht- biologischer systemischer Therapie oder Biologika	Therapie nie erhalten	135 (27,2 %)	69 (27,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Therapie erhalten	361 (72,8 %)	179 (72,2 %)	41 (100 %)	21 (100 %)
Vorbehandlung mit TNF-Inhibitoren	Therapie nie erhalten	446 (89,9 %)	220 (88,7 %)	41 (100 %)	21 (100 %)
	Therapie erhalten	50 (10,1 %)	28 (11,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

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

Vorbehandlung mit IL-12/23-Inhibitoren	Therapie nie erhalten	442 (89,1 %)	229 (92,3 %)	41 (100 %)	21 (100 %)
	Therapie erhalten	54 (10,9 %)	19 (7,7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Vorbehandlung mit IL-17-Inhibitoren	Therapie nie erhalten	469 (94,6 %)	234 (94,4 %)	41 (100 %)	21 (100 %)
	Therapie erhalten	27 (5,4 %)	14 (5,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index ; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention-To-Treat; kg: Kilogramm; m2: Quadratmeter; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

4.3.1.2.1.6 Gegenüberstellung der Einzelstudien

Das Studiendesign der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ist hinreichend vergleichbar, um eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu ermöglichen. Es wurden keine Aspekte im Studiendesign identifiziert, welche auf eine Beeinträchtigung der klinischen Homogenität hinweisen. Die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 sind dreiarmlige Phase 3 Studien zur Evaluation der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Guselkumab gegenüber Placebo und der aktiven Therapie mit Adalimumab bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis. Damit ist die Fragestellung der beiden Studien hinreichend vergleichbar. Beide Studien sind über einen Zeitraum von 48 Wochen verblindet. In beiden Studien erfolgt für die Patienten im Placebo-Arm ein Crossover zu Guselkumab zu Woche 16. In der Studie VOYAGE 2 erfolgt außerdem ein Crossover für Nonresponder im Adalimumab Q2W-Arm zu Woche 28 (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.4). Dadurch ist der späteste Erhebungszeitpunkt, zu dem eine meta-analytische Zusammenfassung der Effektschätzer zur Beschreibung des Therapieeffekts von Guselkumab gegenüber Adalimumab durchgeführt werden kann, die Interimsanalyse zu Woche 24 (bzw. Woche 28 für Sicherheit und Verträglichkeit). In beiden Studien werden Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Verträglichkeit erhoben, die in der Indikation Psoriasis Arthritis als patientenrelevant eingestuft werden.

Als Analysepopulation wird jeweils die ITT-Label-Population gemäß der Definition des Teilanwendungsgebietes A herangezogen. Die Analysepopulation der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 sind hinreichend vergleichbar, um eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu ermöglichen. Die Patientencharakteristika zu Baseline zeigen keine wesentlichen Unterschiede, sodass auf klinische Homogenität der Studien geschlossen werden kann. Das primäre Einschlusskriterium stellt in beiden Studien die Diagnose einer aktiven mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis dar. Es musste in beiden Studien zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline ein PASI von ≥ 12 , ein IGA-Wert von ≥ 3 und ein BSA-Wert von $\geq 10\%$ vorliegen. Für die gegenständlich relevante ITT-Label-Population liegt zudem eine aktive Psoriasis Arthritis vor. Die demographischen sowie erkrankungsspezifischen Patientencharakteristika zu Baseline der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 sind grundsätzlich vergleichbar. In der Studie VOYAGE 1 ist eine leichte Verschiebung in Richtung einer längeren Erkrankungsdauer und eines höheren Alters bei Diagnose Plaque Psoriasis erkennbar. In der Studie VOYAGE 2 ist eine leichte Verschiebung in Richtung einer höheren Gewichtsklasse erkennbar. Weiterhin zeigt sich in der Studie VOYAGE 2 ein leicht erhöhter Schweregrad der Plaque Psoriasis in der ITT-Label-Population im Vergleich zur ITT-Gesamtpopulation anhand konsistent erhöhter Werte verschiedener Beurteilungsparameter. In der Gesamtschau besteht jedoch kein Anhaltspunkt für eine Beeinträchtigung der Vergleichbarkeit der Analysepopulationen beider Studien gegeben der beschriebenen Abweichungen.

Die Intervention in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ist hinreichend vergleichbar, um eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu ermöglichen. In beiden Studien

erhalten die Patienten im entsprechenden Behandlungsarm eine subkutane Injektion mit 100 mg Guselkumab im Behandlungsregimen Q8W. Dies entspricht der gemäß Fachinformation vorgesehenen Dosierung von Guselkumab in der Indikation Plaque Psoriasis und Psoriasis Arthritis. In beiden Studien gibt es außerdem je einen Vergleichsarm mit Placebo und dem aktiven Komparator Adalimumab.

Die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 sind hinsichtlich der Studiendauer und der Analysezeitpunkte vergleichbar. Für beide Studien erfolgt die Darstellung aller für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Endpunkte zu Woche 24 (sowie die der Sicherheit zu Woche 28). Für die Studie VOYAGE 1 erfolgt zusätzlich die Darstellung aller für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Endpunkte zu Woche 48.

Die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 sind für eine meta-analytische Zusammenfassung geeignet. Es wurden keine limitierenden Faktoren identifiziert, welche die Vergleichbarkeit der Studien beeinträchtigen. Die Voraussetzung der klinischen Homogenität gilt als erfüllt. Sofern zusätzlich statistische Homogenität vorliegt, kann eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 erfolgen. Sofern die Meta-Analyse aufgrund statistischer Heterogenität nicht durchgeführt werden kann, werden die Woche 48 Ergebnisse der Einzelstudie VOYAGE 1 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Durch die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 liegt direktvergleichende Evidenz zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab im Teilanwendungsgebiet A vor. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass sich durch das primäre Einschlusskriterium der Studien die Aussagen über die Wirksamkeit und Verträglichkeit nur auf eine Teilpopulation des Teilanwendungsgebiets A beziehen, spezifisch jener Patienten mit einer aktiven Psoriasis Arthritis, welche zugleich eine mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis aufweisen (siehe auch Kapitel 4.3.1.2.1.5). Die durch die Studien VOYAGE 1 und 2 vorliegende direkte Evidenz für eine relevante Teilpopulation umfasst neben patientenrelevanten Endpunkten, die Aussagen über die Wirksamkeit von Guselkumab gegenüber Adalimumab hinsichtlich psoriatischer Symptome erlauben, mit der Physical Component Score (PCS) des generischen Fragebogens SF-36 auch direkte, patientenberichtete Evidenz, welche die Beurteilung des Einflusses von Psoriasis Arthritis-assoziierten Beeinträchtigungen wie Schmerzen und körperlichen Funktionalitätseinschränkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität erlauben. In diesem Kontext ist der PCS vergleichbar mit dem spezifisch für die Indikation Psoriasis Arthritis entwickelte Instrument HAQ (siehe auch Kapitel 4.2.5.2.2.3.2).

4.3.1.2.1.7 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie auch im Modul 3 dieses Nutzendossiers dargelegt, tritt die Psoriasis Arthritis bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten im Zusammenhang mit einer Plaque Psoriasis auf, regelhaft in zeitlicher Folge nach dem Auftreten einer Hautsymptomatik. Die Ergebnisse der auch im Modul 3 umfassend diskutierten Routinedatenanalyse der Gesetzlichen Krankenkasse (GKV) demonstrieren dies auch für die deutsche Versorgungsrealität: Demnach weisen rund

84 % aller Patienten mit einer aktiven Psoriasis Arthritis, die auf ein csDMARD nicht angesprochen haben (in Ermangelung einer spezifischen International Classification of Disease (ICD)-10 GM Kodierung der *aktiven* Psoriasis Arthritis, die auf ein DMARD nicht angesprochen haben, hier definiert als kodierte Psoriasis Arthritis bei Patienten mit biologischer antirheumatischer Behandlung im gleichen Quartal), auch eine zeitgleiche Plaque Psoriasis Diagnose auf (101). Für einen Anteil von etwa 10 bis 35 % (101-104) (vgl. Modul 3 Kapitel 3.2.5) ist dabei von einer besonderen Erkrankungslast zu sprechen, da zuzüglich zur aktiven Psoriasis Arthritis eine mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis vorliegt (101).

Das diesem Modul 4A zugrundeliegende Evidenzpaket aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 erlaubt belastbare Aussagen über den Nutzen und Zusatznutzen von Guselkumab insbesondere für die besonders schwer erkrankten Patienten mit zeitgleicher aktiven Psoriasis Arthritis sowie mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis, welche ohne erkennbare Einschränkungen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Sowohl die Studie VOYAGE 1 (14 Studienzentren) als auch die Studie VOYAGE 2 (10 Studienzentren) wurden in Deutschland durchgeführt. Zugleich lässt sich zeigen, dass unter Berücksichtigung des für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Zuschnitts (ITT-Label-Population) über beide Studien zusammengenommen etwa 90 % der eingeschlossenen Patienten weißer Abstammung sind. In beiden Studien wurde Guselkumab zulassungskonform in der empfohlenen Standarddosierung appliziert. Weiterhin stellt das in den Studien VOYAGE 1 und 2 für Adalimumab umgesetzte Dosierungsregime für die relevante Teilpopulation, Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis, eine adäquate und zulassungskonforme Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar, die in dieser Form demnach auch der deutschen Versorgungsrealität entspricht (siehe auch Kapitel 4.3.1.2.1.3.1).

Bei der für diese Nutzenbewertung relevanten und gemäß G-BA Kriterien zugeschnittenen Teilpopulation handelt es sich um Patienten, die neben einer nach im deutschen Versorgungskontext etablierten Diagnoserichtlinien festgestellten mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis auch eine diagnostizierte, symptomatische aktive Psoriasis Arthritis vorweisen und eine zugelassene systemische antirheumatische Behandlung erhalten haben. Damit ist nicht nur eine hohe definitorische Deckungsgleichheit der Patientenpopulation der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 mit der in Modul 3 quantifizierten Teilzielpopulation gegeben, sondern auch festzuhalten, dass es sich bei dieser Teilzielpopulation um eine in der deutschen Versorgungsrealität relevante Zielgröße mit besonders hoher Erkrankungslast und damit medizinischem Bedarf handelt.

Daten hinsichtlich der fachärztlichen Versorgung von Patienten, die zuzüglich zu einer Psoriasis Arthritis Diagnose auch eine Plaque Psoriasis aufweisen, demonstrieren weiterhin, dass dermatologische Arztkontakte eine bedeutende Relevanz in der Versorgungsrealität dieser Patientenpopulation haben. So ist auf Basis von GKV-Routinedaten festzustellen, dass mehr als die Hälfte aller komorbiden Plaque Psoriasis und Psoriasis Arthritis Patienten – unabhängig von Schweregraden – dermatologische Arztkontakte hatten (105). Betrachtet man spezifisch

die Erstversorgung mit biologischen Therapieoptionen von Patienten mit Psoriasis Arthritis-Diagnose und einer mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis, bestätigt sich der Stellenwert der Dermatologen: So wurde im Jahr 2019 bei 50 % der komorbiden Plaque Psoriasis und Psoriasis Arthritis Patienten die Erstverordnung einer biologischen Therapieoption durch einen Dermatologen vorgenommen (101). Diese Ergebnisse zeigen, dass ungeachtet des primären Einschlusses von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis in die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 der Studienkontext keine Einschränkung hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse für die Subpopulation der Patienten mit zeitgleicher aktiver Psoriasis Arthritis auf den deutschen Versorgungskontext impliziert.

In der Zusammenschau ist daher zu schlussfolgern, dass insbesondere für die relevante Teilpopulation „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis“ eine uneingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext festzustellen ist.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VOYAGE 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
VOYAGE 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

VOYAGE 1

Bei der Studie VOYAGE 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Randomisierung erfolgt zentral mithilfe eines Web Response-System (IWRS), bei dem jedem Patienten ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen wird. Durch die doppelte Verblindung ist Patienten, Prüfarzten und Prüfpersonal die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsarmen nicht bekannt. Mittels Stratifizierung wird ein Verzerrungspotenzial durch ungleichverteilte relevante Patientencharakteristika niedrig gehalten. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.

In der Studie VOYAGE 1 beträgt der Anteil der Patienten, welche bis zum Abschluss der 48-wöchigen, kontrollierten, verblindeten Behandlungsphase Studienmedikation erhielten 23/25 (92 %) im Guselkumab-Arm und 23/24 (95,8 %) im Adalimumab-Arm.

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

VOYAGE 2

Bei der Studie VOYAGE 2 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Randomisierung erfolgt zentral mithilfe eines Web Response-System (IWRS), bei dem jedem Patienten ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen wird. Durch die doppelte Verblindung ist Patienten, Prüfarzten und Prüfpersonal die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsarmen nicht bekannt. Mittels Stratifizierung wird ein Verzerrungspotenzial durch ungleichverteilte relevante Patientencharakteristika niedrig gehalten. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.

In der Studie VOYAGE 2 beträgt der Anteil der Patienten, welche bis zum Abschluss der 24-wöchigen, kontrollierten, verblindeten Behandlungsphase Studienmedikation erhielten 41/41 (100%) im Guselkumab-Arm und 21/21 (100%) im Adalimumab-Arm.

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie \ Endpunkt	Mortalität	Morbidität			Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	Gesamtüberleben	PASI	DLQI	NAPSI	SF-36	Unerwünschte Ereignisse
VOYAGE 1^{a,b}	Ja*	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
VOYAGE 2^a	Ja*	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
*Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert a: Ergebnisse zu Woche 24 b: Ergebnisse zu Woche 48 Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index ; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument						

4.3.1.3.1 Endpunkte - RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 0). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

4.3.1.3.1.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) - RCT

Tabelle 4-18: Operationalisierung von PASI

Studie	Operationalisierung
VOYAGE 1	Der PASI ist ein Instrument zur Evaluation psoriatischer Hautsymptomatik und deren Ansprechen auf eine Therapie. Zur Bestimmung des PASI wird der Körper vom Arzt in die vier Bereiche Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten unterteilt und eine Bewertung von Schweregrad und Ausdehnung der Psoriasis vorgenommen. Die Bewertung des Schweregrads erfolgt nach Rötung, Induration und Schuppung und wird durch eine fünfstufige Skala von 0 bis 4 je Bereich vorgenommen: • 0 =keine Beteiligung • 1 =leichte Beteiligung • 2 =mittlere Beteiligung • 3 =schwere Beteiligung • 4 =sehr schwere Beteiligung. Dem prozentualen Befall der jeweiligen Bereiche wird ein numerischer Wert von 0 bis 6 zugeordnet, wobei • 0 =keine Beteiligung • 1 =1 bis 9 % Beteiligung • 2 =10 bis 29 % Beteiligung • 3 =30 bis 49 % Beteiligung • 4 =50 bis 69 % Beteiligung • 5 =70 bis 89 % Beteiligung • 6 =90 bis 100 % Beteiligung Bei der Berechnung des PASI werden die Symptomausprägungen gewichtet nach den Körperregionen und ihrem entsprechenden Anteil an der gesamten Körperoberfläche zusammengeführt. Der daraus resultierende Ergebnisscore des PASI kann Werte von 0 bis 72 erreichen, wobei ein höherer Wert eine schwerere Ausprägung der Krankheit anzeigt. Positive Veränderungen im Ausmaß der Psoriasissymptomatik ausgedrückt durch den PASI werden dabei als Ansprechen im Sinne einer prozentualen Verbesserung zu Baseline ausgedrückt, regelhaft als 90 oder 100 prozentige Verbesserung, wobei ein PASI 100 eine vollständige klinische Remission bedeutet. Zusätzlich erfolgt eine Responderanalyse zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores von 0 oder 1. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Label-Population. Es erfolgt die Darstellung des RR, des OR sowie der RD inklusive 95 % - KI und p-Wert, unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Für das PASI-Ansprechen erfolgt für Patienten mit fehlenden Werten eine NRI. Für die Studie VOYAGE 1 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 und zu Woche 48 dargestellt.
VOYAGE 2	Die Operationalisierung des PASI-Ansprechens erfolgt analog zur Studie VOYAGE 1. Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur Studie VOYAGE 1. Für die Studie VOYAGE 2 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt.

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VOYAGE 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VOYAGE 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

VOYAGE 1

Bei der Studie VOYAGE 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Daten des Endpunktes PASI-Ansprechen werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß des ITT-Prinzips. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip auch hier als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotential ist als niedrig einzustufen. Der Endpunkt PASI-Ansprechen in der Studie VOYAGE 1 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

VOYAGE 2

Bei der Studie VOYAGE 2 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Daten des Endpunktes PASI-Ansprechen werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß des ITT-Prinzips. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in

Kapitel 4.3.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip auch hier als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotential ist als niedrig einzustufen. Der Endpunkt PASI-Ansprechen in der Studie VOYAGE 2 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Psoriasis Area and Severity Index (PASI) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Psoriasis Area and Severity Index (PASI) zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24					
VOYAGE 1	20/25 (80,0 %)	12/24 (50,0 %)	4,00 [1,13; 14,17] p=0,0290	1,60 [1,02; 2,50] p=0,0387	30,00 % [4,60 %; 55,40 %] p=0,0207
VOYAGE 2	32/41 (78,0 %)	10/21 (47,6 %)	3,91 [1,26; 12,13] p=0,0161	1,64 [1,02; 2,64] p=0,0423	30,40 % [5,60 %; 55,30 %] p=0,0163
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24					
VOYAGE 1	9/25 (36,0 %)	4/24 (16,7 %)	2,81 [0,73; 10,84] p=0,1294	2,16 [0,77; 6,09] p=0,1452	19,30 % [-4,70 %; 43,30 %] p=0,1145
VOYAGE 2	18/41 (43,9 %)	4/21 (19,0 %)	3,33 [0,95; 11,63] p=0,0548	2,30 [0,89; 5,94] p=0,0840	24,90 % [2,20 %; 47,50 %] p=0,0315

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

Endpunkt	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Studie					
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24					
VOYAGE 1	17/25 (68,0 %)	9/24 (37,5 %)	3,54 [1,09; 11,51] p=0,0343	1,81 [1,01; 3,25] p=0,0451	30,50 % [3,90 %; 57,10 %] p=0,0248
VOYAGE 2	26/41 (63,4 %)	8/21 (38,1 %)	2,82 [0,95; 8,34] p=0,0600	1,66 [0,92; 3,01] p=0,0920	25,30 % [-0,20 %; 50,80 %] p=0,0514
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (VOYAGE 1: Guselkumab-Arm: 0 (0%), Adalimumab-Arm: 0 (0%); VOYAGE 2: Guselkumab-Arm: 0 (0%), Adalimumab-Arm: 0 (0%)) Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 im Behandlungsarm 20 Ereignisse (80,0 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (50,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,00 [1,13; 14,17]; p=0,0290), das Relative Risiko (RR=1,60 [1,02; 2,50]; p=0,0387) und die Risikodifferenz (RD=30,00 % [4,60 %; 55,40 %]; p=0,0207) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Studie VOYAGE 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 im Behandlungsarm 32 Ereignisse (78,0 %) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (47,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,91 [1,26; 12,13]; p=0,0161), das Relative Risiko (RR=1,64 [1,02; 2,64]; p=0,0423) und die Risikodifferenz (RD=30,40 % [5,60 %; 55,30 %]; p=0,0163) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 im Behandlungsarm 9 Ereignisse (36,0 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (16,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 im Behandlungsarm 18 Ereignisse (43,9 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (19,0 %). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=24,90 % [2,20 %; 47,50 %]; p=0,0315) zugunsten von Guselkumab. Für das Odds Ratio und das Relative Risiko ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 im Behandlungsarm 17 Ereignisse (68,0 %) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (37,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,54 [1,09; 11,51]; p=0,0343), das Relative Risiko (RR=1,81 [1,01; 3,25]; p=0,0451) und die Risikodifferenz (RD=30,50 % [3,90 %; 57,10 %]; p=0,0248) signifikante Unterschiede.

In der Studie VOYAGE 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 im Behandlungsarm 26 Ereignisse (63,4 %) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (38,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Psoriasis Area and Severity Index (PASI) zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48					
VOYAGE 1	19/25 (76,0 %)	13/24 (54,2 %)	2,68 [0,79; 9,07] p=0,1121	1,40 [0,91; 2,15] p=0,1217	21,80 % [-4,20 %; 47,90 %] p=0,1002
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48					
VOYAGE 1	13/25 (52,0 %)	6/24 (25,0 %)	3,25 [0,97; 10,92] p=0,0550	2,08 [0,95; 4,58] p=0,0688	27,00 % [0,90 %; 53,10 %] p=0,0430
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48					
VOYAGE 1	17/25 (68,0 %)	11/24 (45,8 %)	2,51 [0,79; 8,03] p=0,1208	1,48 [0,89; 2,47] p=0,1305	22,20 % [-4,90 %; 49,20 %] p=0,1082
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (VOYAGE 1: Guselkumab-Arm: 0 (0%), Adalimumab-Arm: 0 (0%)) Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48 im Behandlungsarm 19 Ereignisse (76,0 %) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (54,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48 im Behandlungsarm 13 Ereignisse (52,0 %) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (25,0 %). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=27,00 % [0,90 %; 53,10 %]; p=0,0430).

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48 im Behandlungsarm 17 Ereignisse (68,0 %) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (45,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

Die Gegenüberstellung der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 erfolgt in Abschnitt 4.3.1.2.1.6 und bestätigt deren klinische Homogenität. Die Operationalisierung des PASI weist keine Unterschiede zwischen den Studien auf. Zur Prüfung der statistischen Homogenität erfolgt eine Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2.

Meta-Analyse: PASI 90-Ansprechen zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Abbildung 4-5: Meta-Analyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT

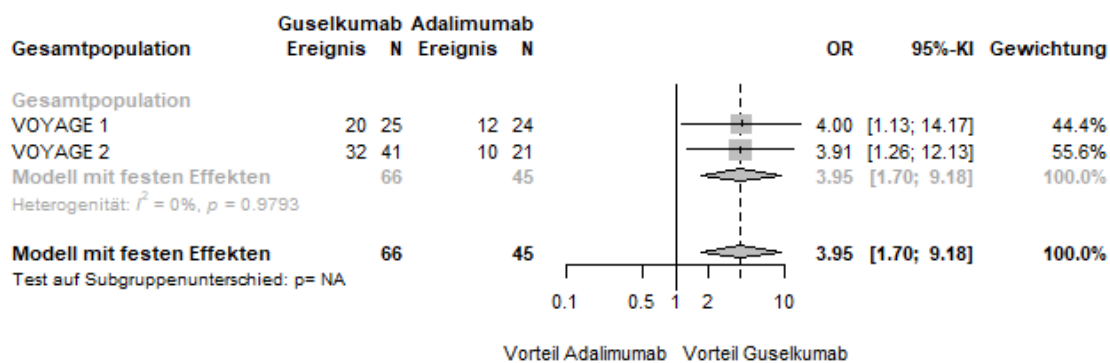
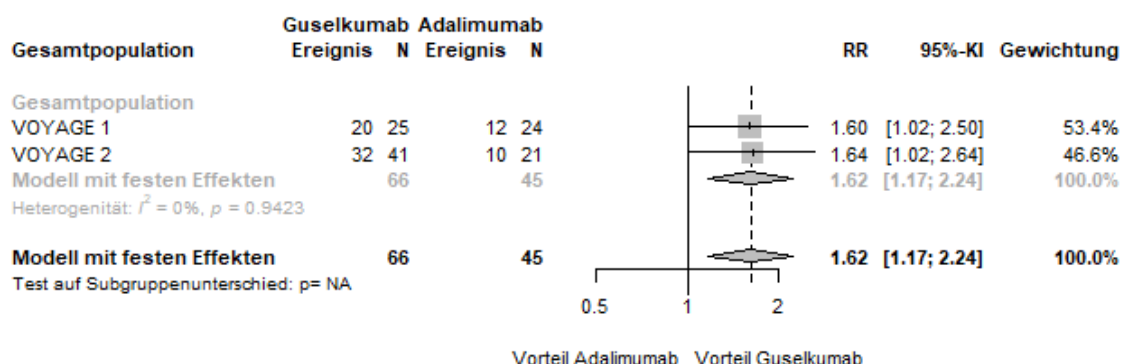


Abbildung 4-6: Meta-Analyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT

*Meta-Analyse: PASI 100-Ansprechen zu Woche 24*

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Abbildung 4-7: Meta-Analyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT

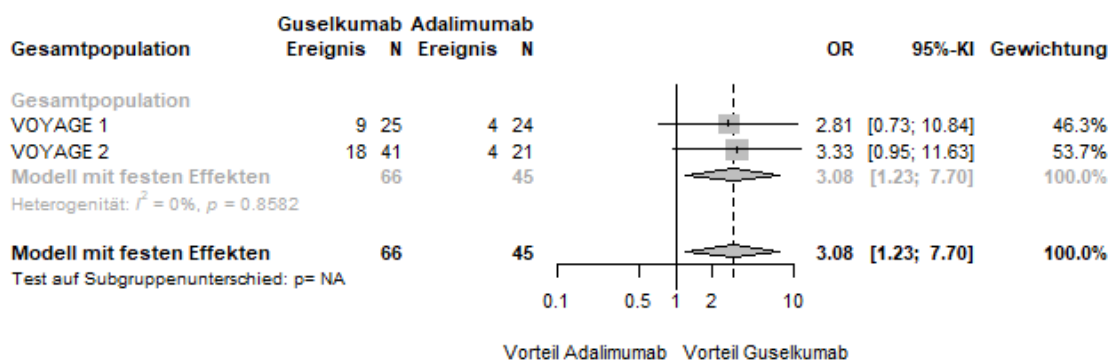
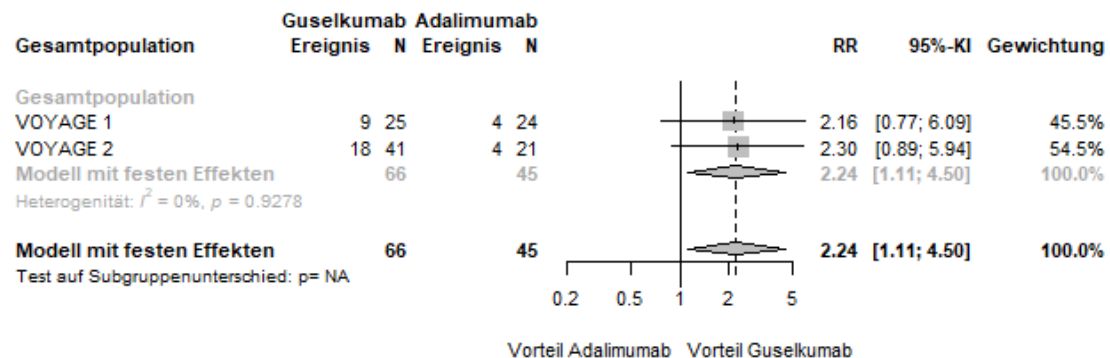


Abbildung 4-8: Meta-Analyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT

*Meta-Analyse: Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24*

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

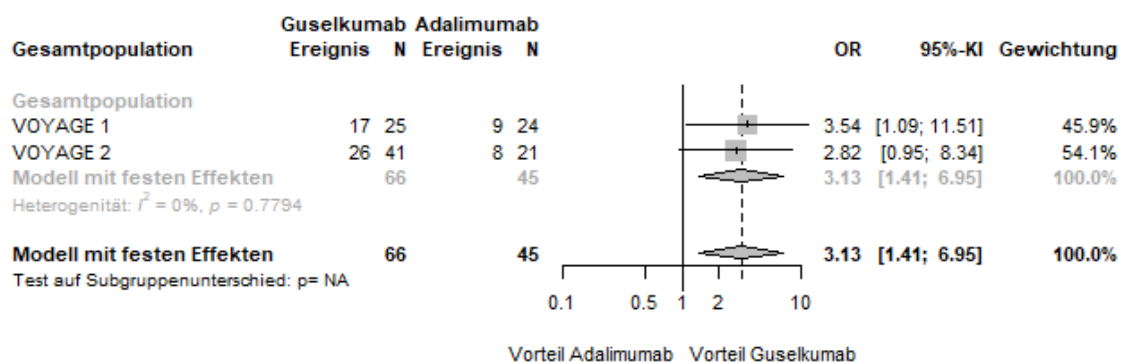
Abbildung 4-9: Meta-Analyse Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT

Abbildung 4-10: Meta-Analyse Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT

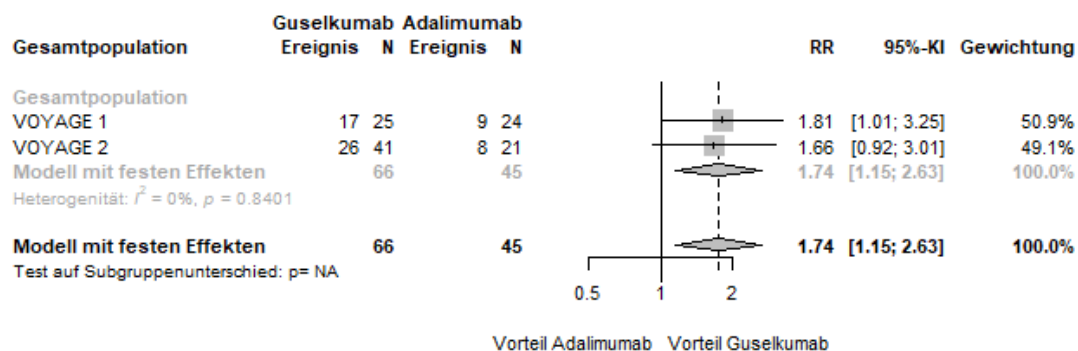


Tabelle 4-22: Ergebnisse der Meta-Analyse für Psoriasis Area and Severity Index (PASI) zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W	
	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24		
Meta-Analyse	3,95 [1,70; 9,18] p=0,0014	1,62 [1,17; 2,24] p=0,0038
Heterogenität ^b	p=0,9793	p=0,9423
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24		
Meta-Analyse	3,08 [1,23; 7,70] p=0,0163	2,24 [1,11; 4,50] p=0,0239
Heterogenität ^b	p=0,8582	p=0,9278
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24		
Meta-Analyse	3,13 [1,41; 6,95] p=0,0051	1,74 [1,15; 2,63] p=0,0091
Heterogenität ^b	p=0,7794	p=0,8401
a: Gesamteffekt zu OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet aus Modell mit festen Effekten; Gewichtung durch Inverse der Varianz; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI; ggf. Nullzellenkorrektur b: p-Wert berechnet mittels Cochran Q-Test Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)		

In der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 für das Odds Ratio (OR=3,95 [1,70; 9,18]; p=0,0014) und das Relative Risiko (RR=1,62 [1,17; 2,24]; p=0,0038) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 für das Odds Ratio (OR=3,08 [1,23; 7,70]; p=0,0163) und das Relative Risiko (RR=2,24 [1,11; 4,50]; p=0,0239) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 für

das Odds Ratio (3,13 [1,41; 6,95]; $p=0,0051$) und das Relative Risiko ($RR=1,74$ [1,15; 2,63]; $p=0,0091$) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

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

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von NAPSI

Studie	Operationalisierung
VOYAGE 1	Der NAPSI ist ein Instrument zur Evaluation des Schweregrades einer Nagel-Psoriasis. Der NAPSI-Score ergibt sich aus der Summe des Nagelmatrix-Scores und des Nagelbett-Scores. Für den Nagelmatrix-Score werden die vier Symptome Tüpfelnägel, Leukonychie, rote Flecken im Bereich der Lunula und Brüchigkeit der Nagelplatte evaluiert. Für den Nagelbett-Score werden die vier Symptome Onycholyse, Splitterblutungen, Ölflecken und Nagelbett-Hyperkeratose evaluiert. Jeder Nagel wird zur Bewertung in vier Quadranten eingeteilt. Der Nagelmatrix- sowie der Nagelbett-Score ergeben sich aus einer Untersuchung jedes einzelnen Quadranten auf Vorliegen eines oder mehrerer der zuvor genannten Symptome. Die Bewertung erfolgt jeweils auf einer Skala mit Punktwerten von 0 bis 4: • 0 =kein Quadrant ist von einem oder mehr der vier Symptome betroffen • 1 =ein Quadrant ist von einem oder mehr der vier Symptome betroffen • 2 =zwei Quadranten sind von einem oder mehr der vier Symptome betroffen • 3 =drei Quadranten sind von einem oder mehr der vier Symptome betroffen • 4 =alle vier Quadranten sind von einem oder mehr der vier Symptome betroffen Der Score je Zielnagel umfasst die Summe aus Nagelmatrix- und Nagelbett-Score und kann Werte zwischen 0 und 8 annehmen. Der NAPSI-Score ergibt sich aus der Summe der Scores aller Fingernägel und umfasst somit Werte von 0 bis 80, wobei ein höherer Wert eine stärkere Ausprägung widerspiegelt. Als Ansprechen hinsichtlich des NAPSI-Scores ist das Erreichen eines absoluten Punktwertes von 0 definiert, was eine vollständige Remission der Nagelsymptomatik ausdrückt. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Label-Population, d.h. sie umfasst alle randomisierten Patienten gemäß der Definition des Teilanwendungsgebiets. Die statistische Auswertung umfasst die Darstellung des Relativen Risiko (RR), des Odds Ratios (OR) sowie der Risikodifferenz (RD) inklusive 95 %-KI und p-Wert, unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Für das NAPSI-Ansprechen erfolgt für Patienten mit fehlenden Werten eine Non-Responder Imputation (NRI). Für die Studie VOYAGE 1 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt. Ergänzend werden die Ergebnisse des Endpunktes zu Woche 48 dargestellt.
VOYAGE 2	Die Operationalisierung des NAPSI erfolgt analog zur Studie VOYAGE 1. Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur Studie VOYAGE 1. Für die Studie VOYAGE 2 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt.

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum NPSI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VOYAGE 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VOYAGE 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

VOYAGE 1

Bei der Studie VOYAGE 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotential der Studie VOYAGE 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes NPSI werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip auch hier als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotential ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt NPSI in der Studie VOYAGE 1 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

VOYAGE 2

Bei der Studie VOYAGE 2 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotential der Studie VOYAGE 2 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes NPSI werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip auch hier als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf

eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotential ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt NAPSI in der Studie VOYAGE 2 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI) zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24					
VOYAGE 1	8/25 (32,0 %)	6/24 (25,0 %)	1,41 [0,40; 4,92] p=0,5915	1,28 [0,52; 3,14] p=0,5901	7,00 % [-18,20 %; 32,20 %] p=0,5860
VOYAGE 2	12/41 (29,3 %)	5/21 (23,8 %)	1,32 [0,40; 4,43] p=0,6510	1,23 [0,50; 3,03] p=0,6534	5,50 % [-17,50 %; 28,40 %] p=0,6408
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (VOYAGE 1: Guselkumab-Arm: 1 (4%), Adalimumab-Arm: 0 (0%); VOYAGE 2: Guselkumab-Arm: 0 (0%), Adalimumab-Arm: 0 (0%)) Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; OR: Odds Ratio; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem NPSI-Score von 0 zu Woche 24 im Behandlungsarm 8 Ereignisse (32,0 %) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (25,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem NPSI-Score von 0 zu Woche 24 im Behandlungsarm 12 Ereignisse (29,3 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (23,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Nail Psoriasis Area and Serverity Index (NAPSI) zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Studie					
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score von 0 zu Woche 48					
VOYAGE 1	12/25 (48,0 %)	7/24 (29,2 %)	2,24 [0,69; 7,29] p=0,1807	1,65 [0,78; 3,47] p=0,1900	18,80 % [-7,90 %; 45,60 %] p=0,1672
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (VOYAGE 1: Guselkumab-Arm: 1 (4%), Adalimumab-Arm: 0 (0%)) Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Serverity Index; OR: Odds Ratio; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score von 0 zu Woche 48 im Behandlungsarm 12 Ereignisse (48,0 %) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (29,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

Die Gegenüberstellung der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 erfolgt in Abschnitt 4.3.1.2.1.6 und bestätigt deren klinische Homogenität. Die Operationalisierung des NAPSI weist keine Unterschiede zwischen den Studien auf. Zur Prüfung der statistischen Homogenität erfolgt eine Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2.

Meta-Analyse: Absoluter NAPSI-Score von 0 zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für absoluten NAPSI-Score von 0 zu Woche 24 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Abbildung 4-11: Meta-Analyse für absoluten NAPSI-Score von 0 zu Woche 24 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT

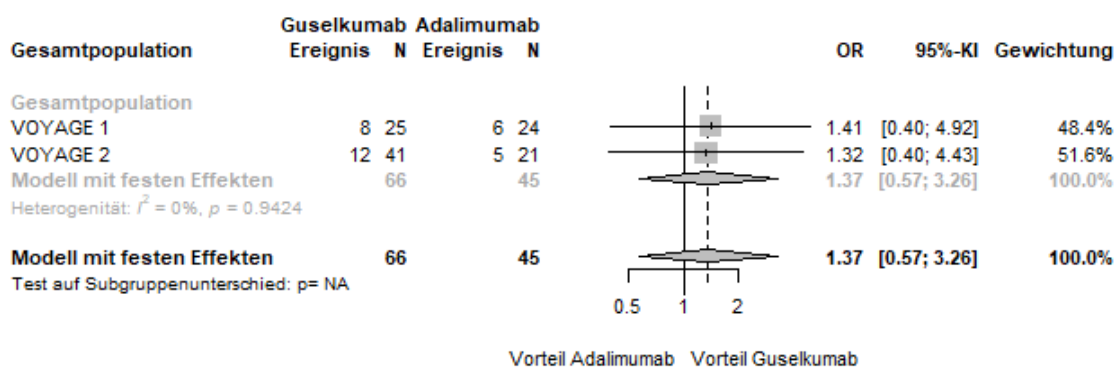


Abbildung 4-12: Meta-Analyse für absoluten NAPSI-Score von 0 zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT

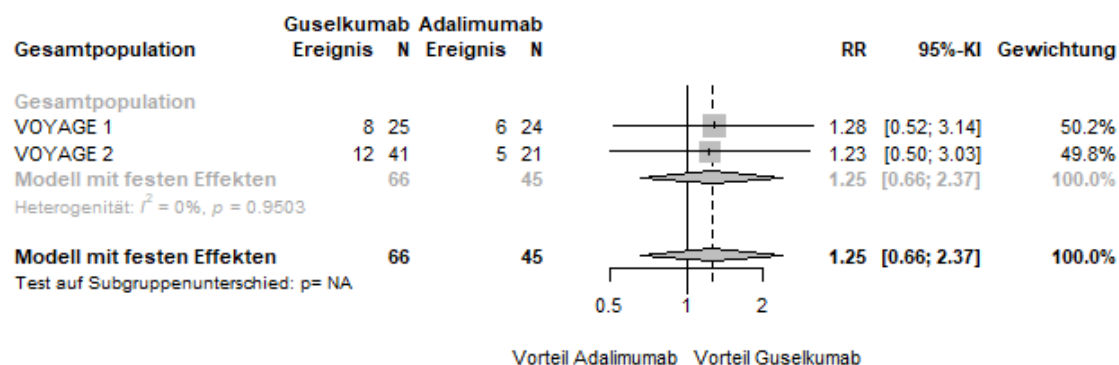


Tabelle 4-27: Ergebnisse der Meta-Analyse für Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI) zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W	
	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24		
Meta-Analyse	1,37 [0,57; 3,26] p=0,4817	1,25 [0,66; 2,37] p=0,4848
Heterogenität ^b	p=0,9424	p=0,9503
a: Gesamteffekt zu OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet aus Modell mit festen Effekten; Gewichtung durch Inverse der Varianz; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI; ggf. Nullzellenkorrektur b: p-Wert berechnet mittels Cochrane Q-Test Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; OR: Odds Ratio; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)		

In der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

4.3.1.3.1.3 Dermatology Life Quality Index (DLQI) - RCT

Tabelle 4-28: Operationalisierung von DLQI

Studie	Operationalisierung
VOYAGE 1	Der DLQI ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Einschätzung der krankheitsspezifischen Lebensqualität in der Dermatologie. Die folgenden sechs Kategorien werden anhand von zehn Fragen abgebildet: • Symptome und Befinden • Tägliche Aktivitäten • Freizeit • Arbeit und Schule • Persönliche Beziehungen • Behandlung Die Beurteilung der Beeinträchtigung erfolgt je Frage auf einer 4-Punkte-Skala: • 0 Punkte: überhaupt nicht beeinträchtigt • 1 Punkt: ein bisschen beeinträchtigt • 2 Punkte: ziemlich beeinträchtigt • 3 Punkte: sehr beeinträchtigt Aus der Summe der einzelnen Bewertungen je Frage ergibt sich ein DLQI Score zwischen 0 (keine Beeinträchtigung) und 30 (sehr starke Beeinträchtigung). Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis aller Patienten der ITT-Label-Population. Die statistische Auswertung umfasst eine Responderanalyse hinsichtlich einer nicht länger durch Hautläsionen beeinträchtigten Lebensqualität definiert als absoluter DLQI-Wert ≤ 1 sowie eine Responderanalyse mit einer Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 5 Punkte. Es erfolgt die Darstellung des Relativen Risiko (RR), des Odds Ratios (OR) sowie der Risikodifferenz (RD) inklusive 95 % - KI und p-Wert, unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Für die Responderanalyse des DLQI erfolgt für Patienten mit fehlenden Werten eine Non-Responder Imputation (NRI). Zusätzlich werden die Mittelwerte inklusive Standardabweichung je Studienarm im Studienverlauf angegeben und grafisch dargestellt. Für die Studie VOYAGE 1 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt. Ergänzend werden die Ergebnisse des Endpunktes zu Woche 48 dargestellt.
VOYAGE 2	Die Operationalisierung des DLQI erfolgt analog zur Studie VOYAGE 1. Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur Studie VOYAGE 1. Für die Studie VOYAGE 2 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt.

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VOYAGE 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VOYAGE 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

VOYAGE 1

Bei der Studie VOYAGE 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotential der Studie VOYAGE 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes DLQI werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotential des Endpunktes DLQI in der Studie VOYAGE 1 weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten der ITT-Label-Population. Die entsprechenden Werte finden sich in der Tabelle 4-30. In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote zu Woche 24 bei mindestens 95,8 % und ist somit als sehr hoch anzusehen. Zu Woche 48 verringert sich die Anzahl der vollständigen Fragebögen im Guselkumab Arm um n=1 wobei die Rücklaufquote mit 92 % weiterhin sehr hoch ist. Das Verzerrungspotential ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt DLQI in der Studie VOYAGE 1 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

VOYAGE 2

Bei der Studie VOYAGE 2 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotential der Studie VOYAGE 2 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes DLQI werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotential des Endpunktes DLQI in der Studie VOYAGE 2 weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten der ITT-Label-Population. Die entsprechenden Werte finden sich in der Tabelle 4-30. In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote zu Woche 24 und zu Woche 48 bei 100 % somit als sehr hoch anzusehen. Das Verzerrungspotential ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt DLQI in der Studie VOYAGE 2 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-30: Rücklaufquote des DLQI in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Label-Population)

DLQI	Guselkumab Q8W		Adalimumab	
	Erwartete Anzahl der Fragebögen	Anzahl vollständiger Fragebögen	Erwartete Anzahl der Fragebögen	Anzahl vollständiger Fragebögen
	N	N (%)	N	N (%)
VOYAGE 1				
Baseline	25	22 (88,0 %)	24	23 (95,8 %)
Woche 24	25	24 (96,0 %)	24	23 (95,8 %)
Woche 48	25	23 (92,0 %)	24	23 (95,8 %)
VOYAGE 2				
Baseline	41	41 (100 %)	21	21 (100 %)
Woche 24	41	41 (100 %)	21	21 (100 %)
Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; Q8W: Verabreichung jede achte Woche Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)				

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Dermatology Life Quality Index (DLQI) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Dermatology Life Quality Index (DLQI) zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24					
VOYAGE 1	12/25 (48,0 %)	8/24 (33,3 %)	1,85 [0,58; 5,86] p=0,3014	1,44 [0,72; 2,89] p=0,3056	14,70 % [-12,50 %; 41,90 %] p=0,2904
VOYAGE 2	19/41 (46,3 %)	3/21 (14,3 %)	5,18 [1,32; 20,35] p=0,0133	3,24 [1,08; 9,73] p=0,0357	32,10 % [10,70 %; 53,40 %] p=0,0033
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24					
VOYAGE 1	17/25 (68,0 %)	18/24 (75,0 %)	0,71 [0,20; 2,47] p=0,5915	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5880	-7,00 % [-32,20 %; 18,20 %] p=0,5860
VOYAGE 2	36/41 (87,8 %)	15/21 (71,4 %)	2,88 [0,76; 10,90] p=0,1131	1,23 [0,92; 1,65] p=0,1682	16,40 % [-5,40 %; 38,10 %] p=0,1403

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

Endpunkt	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Studie					
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24					
VOYAGE 1	0/25 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	0,31 [0,01; 7,92] ^c	0,32 [0,01; 7,49] ^c	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
VOYAGE 2	1/41 (2,4 %)	1/21 (4,8 %)	0,50 [0,03; 8,42] p=0,6270	0,51 [0,03; 7,79] p=0,6299	-2,30 % [-12,60 %; 7,90 %] p=0,6572
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (VOYAGE 1: Guselkumab-Arm: 1 (4%), Adalimumab-Arm:1 (4,2%); VOYAGE 2: Guselkumab-Arm: 0 (0%), Adalimumab-Arm: 0 (0%)) c: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio ; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 im Behandlungsarm 12 Ereignisse (48,0 %) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (33,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 im Behandlungsarm 19 Ereignisse (46,3 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (14,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,18 [1,32; 20,35]; p=0,0133), das Relative Risiko (RR=3,24 [1,08; 9,73]; p=0,0357) und die Risikodifferenz (RD=32,10 % [10,70 %; 53,40 %]; p=0,0033) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 im Behandlungsarm 17 Ereignisse (68,0 %) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (75,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 im Behandlungsarm 36 Ereignisse (87,8 %) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (71,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (4,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 im Behandlungsarm 1 Ereignis (2,4 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (4,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Dermatology Life Quality Index (DLQI) zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48					
VOYAGE 1	13/25 (52,0 %)	11/24 (45,8 %)	1,28 [0,42; 3,93] p=0,6692	1,13 [0,64; 2,02] p=0,6672	6,20 % [-21,80 %; 34,10 %] p=0,6654
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48					
VOYAGE 1	17/25 (68,0 %)	18/24 (75,0 %)	0,71 [0,20; 2,47] p=0,5915	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5880	-7,00 % [-32,20 %; 18,20 %] p=0,5860
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48					
VOYAGE 1	0/25 (0,0 %)	2/24 (8,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,30 % [-19,40 %; 2,70 %] p=0,1396
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (VOYAGE 1: Guselkumab-Arm: 2 (8%), Adalimumab-Arm: 1 (4,2%)) Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio ; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48 im Behandlungsarm 13 Ereignisse (52,0 %) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (45,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48 im Behandlungsarm 17 Ereignisse (68,0 %) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (75,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (8,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-33: Verlaufswerte für Dermatology Life Quality Index (DLQI) aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Erhebungszeitpunkt	Guselkumab Q8W		Adalinumab	
		N	MW (SD)	N	MW (SD)
DLQI					
VOYAGE 1	Baseline	22	14,55 (7,61)	23	14,52 (7,15)
	Woche 24	24	3,29 (4,03)	23	5,57 (6,79)
	Woche 48	23	2,26 (2,49)	23	5,57 (7,28)
VOYAGE 2	Baseline	41	15,71 (6,34)	21	18,86 (6,54)
	Woche 24	41	3,17 (3,77)	21	9,81 (8,33)
Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; SD: Standardabweichung					
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

Abbildung 4-13: Verlaufswerte für Dermatology Life Quality Index (DLQI) aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

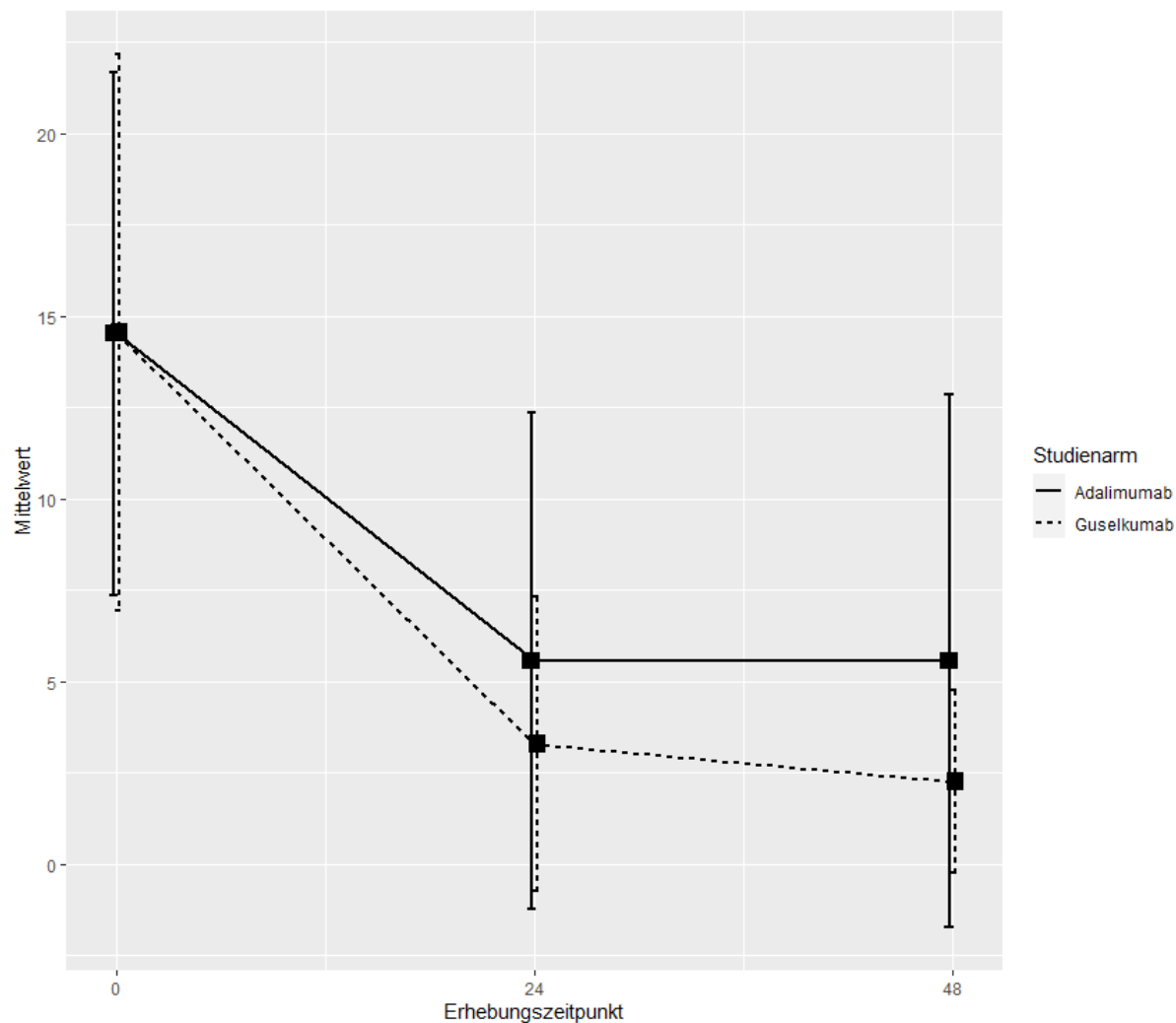
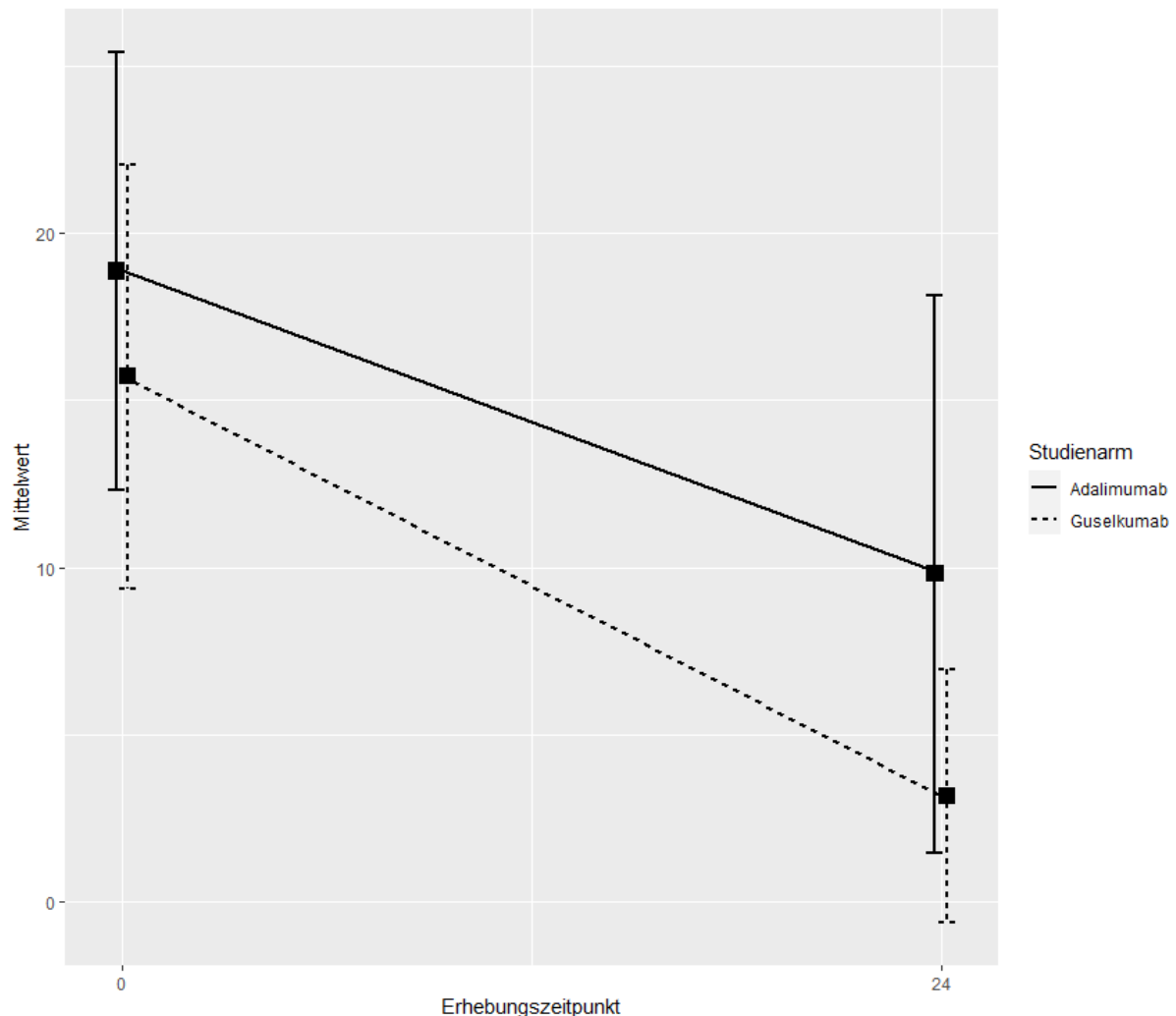


Abbildung 4-14: Verlaufswerte für Dermatology Life Quality Index (DLQI) aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel



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

Die Gegenüberstellung der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 erfolgt in Abschnitt 4.3.1.2.1.6 und bestätigt deren klinische Homogenität. Die Operationalisierung des DLQI weist keine Unterschiede zwischen den Studien auf. Zur Prüfung der statistischen Homogenität erfolgt eine Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2.

Meta-Analyse: Absoluter DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für absoluten DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Abbildung 4-15: Meta-Analyse für absoluten DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT

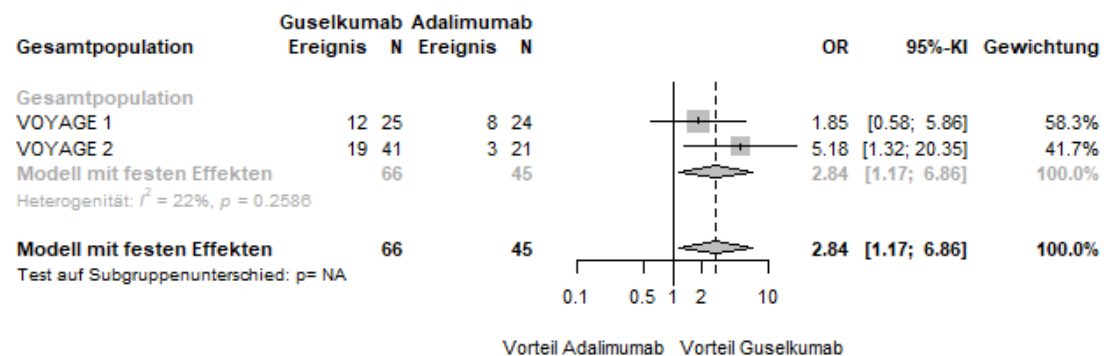
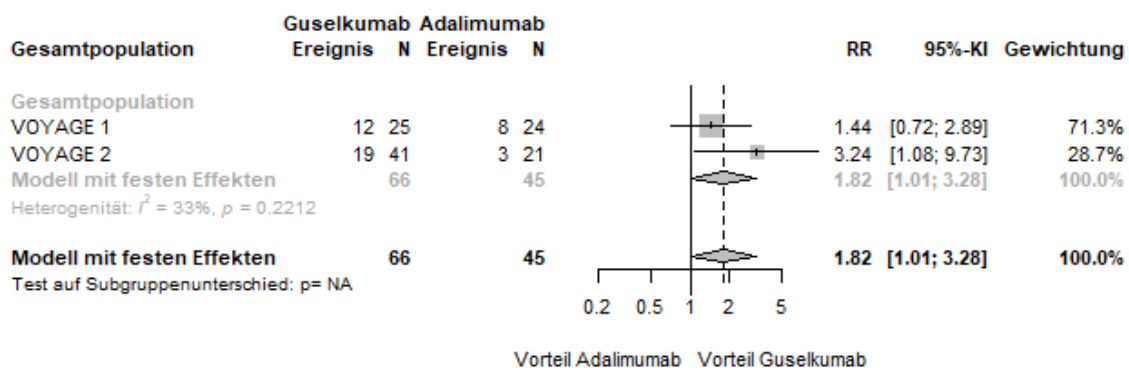


Abbildung 4-16: Meta-Analyse für absoluten DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT

**Meta-Analyse: Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24**

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Abbildung 4-17: Meta-Analyse für Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT

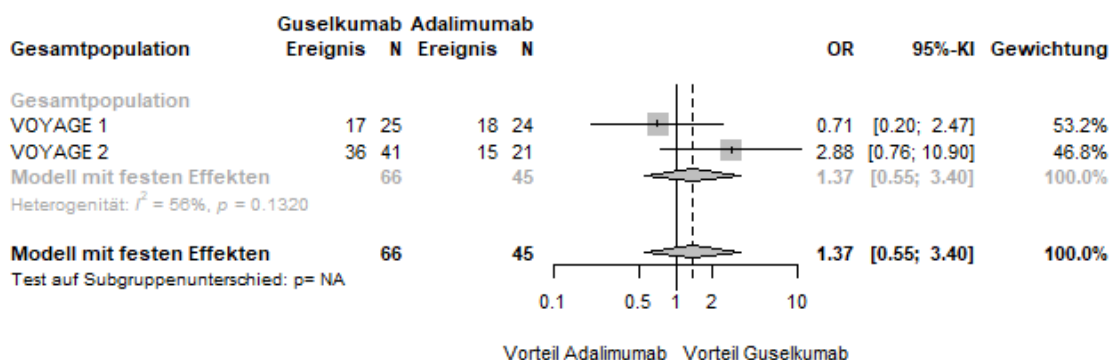
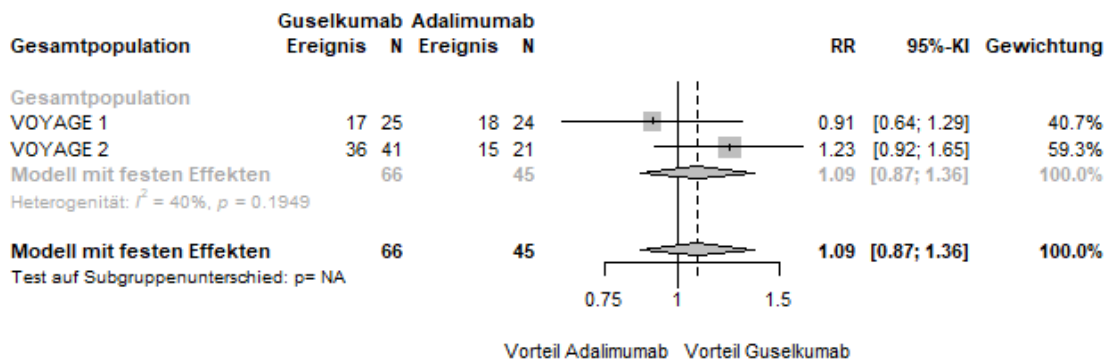


Abbildung 4-18: Meta-Analyse für Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT



Meta-Analyse: Verschlechterung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

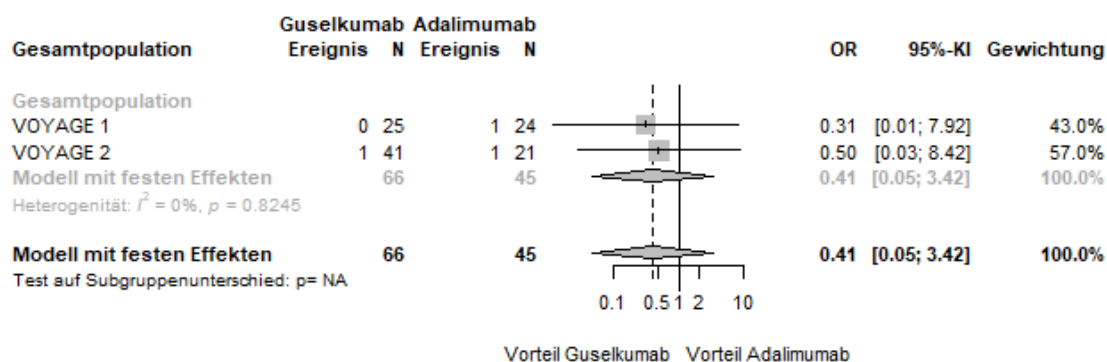
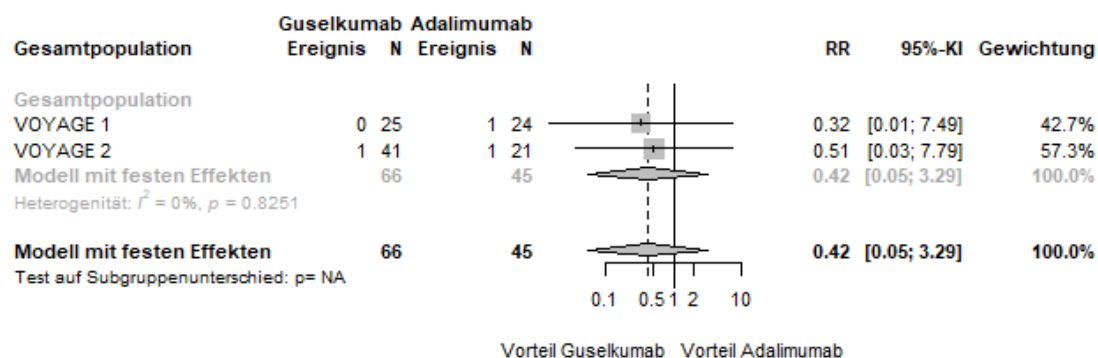
Abbildung 4-19: Meta-Analyse für Verschlechterung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCTAbbildung 4-20: Meta-Analyse für Verschlechterung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT

Tabelle 4-34: Ergebnisse der Meta-Analyse für Dermatology Life Quality Index (DLQI) zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W	
	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24		
Meta-Analyse	2,84 [1,17; 6,86] p=0,0206	1,82 [1,01; 3,28] p=0,0465
Heterogenität ^b	p=0,2586	p=0,2212
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24		
Meta-Analyse	1,37 [0,55; 3,40] p=0,5020	1,09 [0,87; 1,36] p=0,4741
Heterogenität ^b	p=0,1320	p=0,1949
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24		
Meta-Analyse	0,41 [0,05; 3,42] p=0,4064	0,42 [0,05; 3,29] p=0,4080
Heterogenität ^b	p=0,8245	p=0,8251
a: Gesamteffekt zu OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet aus Modell mit festen Effekten; Gewichtung durch Inverse der Varianz; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI; ggf. Nullzellenkorrektur b: p-Wert berechnet mittels Cochran Q-Test Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)		

In der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 zu für das Odds Ratio (OR=2,84 [1,17; 6,86]; p=0,0206) und das Relative Risiko (RR=1,82 [1,01; 3,28]; p=0,0465) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

4.3.1.3.1.4 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36) - RCT

Tabelle 4-35: Operationalisierung von SF-36

Studie	Operationalisierung
VOYAGE 1	In der Studie VOYAGE 1 wurde der Endpunkt SF-36 nicht erhoben.
VOYAGE 2	Der SF-36 ist ein indikationsunabhängiger, patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er umfasst 36 Fragen zu acht Domänen, welche sich in körperliche Gesundheit (Physical Component Score [PCS]) und psychische Gesundheit (MCS) gliedern lassen: • PCS: ○ Allgemeine Gesundheitswahrnehmung ○ Körperliche Funktionsfähigkeit ○ Körperliche Rollenfunktion ○ Körperlichen Schmerz • MCS: ○ Emotionale Rollenfunktion ○ Psychische Wohlbefinden ○ Soziale Funktionsfähigkeit ○ Vitalität Der SF-36 folgt einer normierten Bewertungssystematik, die seitens des Entwicklers bereitgestellt wird. Die Beurteilung erfolgt je Domäne auf einer Skala von 0 (schlechteste vorstellbare gesundheitsbezogene Lebensqualität) bis 100 (beste vorstellbare gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die zusammenfassenden Komponenten-Scores werden aus einer populationsnormierten T-Score-Metrik mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 abgeleitet (32). Insgesamt umfassen PCS und MCS jeweils eine Skalenspannweite von 0 bis 100. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Label-Population, d.h. sie umfasst alle randomisierten Patienten gemäß der Definition des Teilanwendungsgebiets A. Die statistische Auswertung umfasst eine Responderanalyse mit einer Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 5 Punkte. Es erfolgt die Darstellung des Relativen Risiko (RR), des Odds Ratios (OR) sowie der Risikodifferenz (RD) inklusive 95 %-KI und p-Wert, unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Für die Responderanalyse des SF-36 erfolgt für Patienten mit fehlenden Werten eine Non-Responder Imputation (NRI). Zusätzlich werden die Mittelwerte inklusive Standardabweichung je Studienarm im Studienverlauf angegeben und grafisch dargestellt. Für die Studie VOYAGE 2 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt.

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VOYAGE 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

VOYAGE 2

Bei der Studie VOYAGE 2 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotential der Studie VOYAGE 2 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes SF-36 werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotential des Endpunktes SF-36 in der Studie VOYAGE 2 weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten. Die entsprechenden Werte finden sich in der Tabelle 4-37. Im Guselkumab-Arm der Studie liegen sowohl zur Woche 24 als auch Woche 48 alle erwarteten Fragebögen vor. Im Adalimumab-Arm der Studie fehlt zu Woche 24 und Woche 48 jeweils n=1 Fragebogen. Die Rücklaufquote liegt somit bei 95,2 %. Entsprechend ist die Rücklaufquote zu Woche 24 und zu Woche 48 als sehr hoch anzusehen. Das Verzerrungspotential ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt SF-36 in der Studie VOYAGE 2 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-37: Rücklaufquote des SF-36 MCS/PCS in der Studie VOYAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Label-Population)

SF-36 MCS/PCS	Guselkumab Q8W		Adalimumab	
	Erwartete Anzahl der Fragebögen	Anzahl vollständiger Fragebögen	Erwartete Anzahl der Fragebögen	Anzahl vollständiger Fragebögen
	N	N (%)	N	N (%)
VOYAGE 2				
Baseline	41	41 (100 %)	21	21 (100 %)
Woche 24	41	41 (100 %)	21	20 (95,2 %)
Abkürzungen: MCS: Mental Component Score; PCS: Physical Component Score; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; N: Anzahl der Patienten Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)				

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36) zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24					
VOYAGE 2	22/41 (53,7 %)	9/21 (42,9 %)	1,54 [0,53; 4,46] p=0,4246	1,25 [0,71; 2,21] p=0,4395	10,80 % [-15,30 %; 36,90 %] p=0,4172
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24					
VOYAGE 2	6/41 (14,6 %)	3/21 (14,3 %)	1,03 [0,23; 4,60] p=0,9708	1,02 [0,28; 3,69] p=0,9706	0,30 % [-18,10 %; 18,80 %] p=0,9705
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24					
VOYAGE 2	29/41 (70,7 %)	8/21 (38,1 %)	3,93 [1,30; 11,90] p=0,0139	1,86 [1,04; 3,32] p=0,0364	32,60 % [7,60 %; 57,60 %] p=0,0105
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24					
VOYAGE 2	1/41 (2,4 %)	1/21 (4,8 %)	0,50 [0,03; 8,42] p=0,6270	0,51 [0,03; 7,79] p=0,6299	-2,30 % [-12,60 %; 7,90 %] p=0,6572
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (VOYAGE 2: Guselkumab-Arm: 0 (0%), Adalimumab-Arm: 1 (4,8%)) Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio ; PCS: Physical Component Score; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24 im Behandlungsarm 22 Ereignisse (53,7 %) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (42,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24 im Behandlungsarm 6 Ereignisse (14,6 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (14,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24 im Behandlungsarm 29 Ereignisse (70,7 %) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (38,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,93 [1,30; 11,90]; p=0,0139), das Relative Risiko (RR=1,86 [1,04; 3,32]; p=0,0364) und die Risikodifferenz (RD=32,60 % [7,60 %; 57,60 %]; p=0,0105) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Studie VOYAGE 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24 im Behandlungsarm 1 Ereignis (2,4 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (4,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-39: Verlaufswerte für 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36) aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Erhebungszeitpunkt	Guselkumab Q8W		Adalimumab	
		N	MW (SD)	N	MW (SD)
Studie					
SF-36 PCS					
VOYAGE 2	Baseline	41	40,33 (9,26)	21	41,72 (9,78)
	Woche 24	41	49,74 (7,43)	20	47,17 (9,72)
SF-36 MCS					
VOYAGE 2	Baseline	41	43,13 (11,68)	21	37,50 (9,27)
	Woche 24	41	49,05 (7,50)	20	44,04 (11,38)
Abkürzungen: MCS: Mental Component Score; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; PCS: Physical Componet Score; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; SD: Standardabweichung; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument					
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

Abbildung 4-21: Verlaufswerte für für 36-Item Short Form Survey Instrument PCS aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

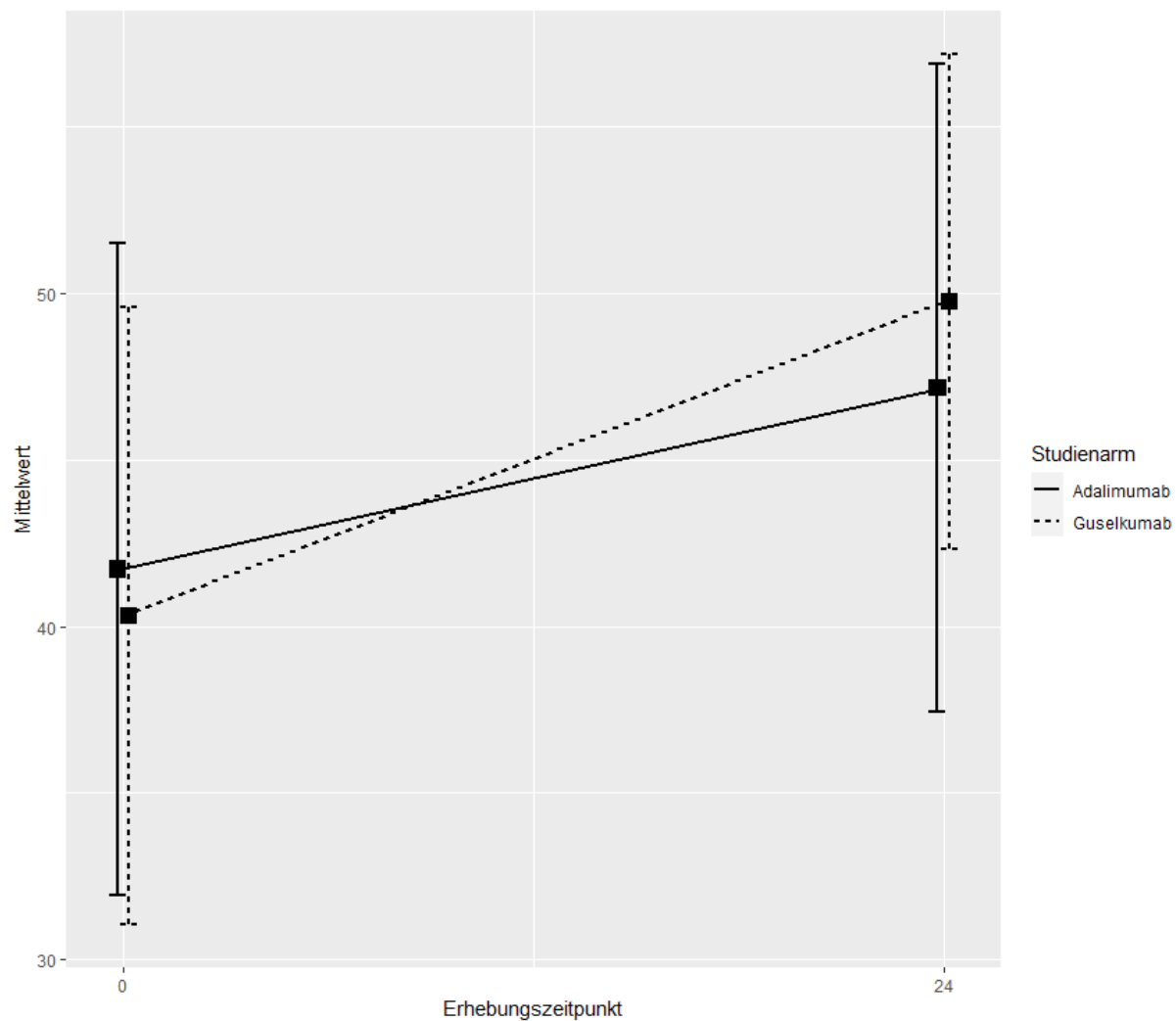
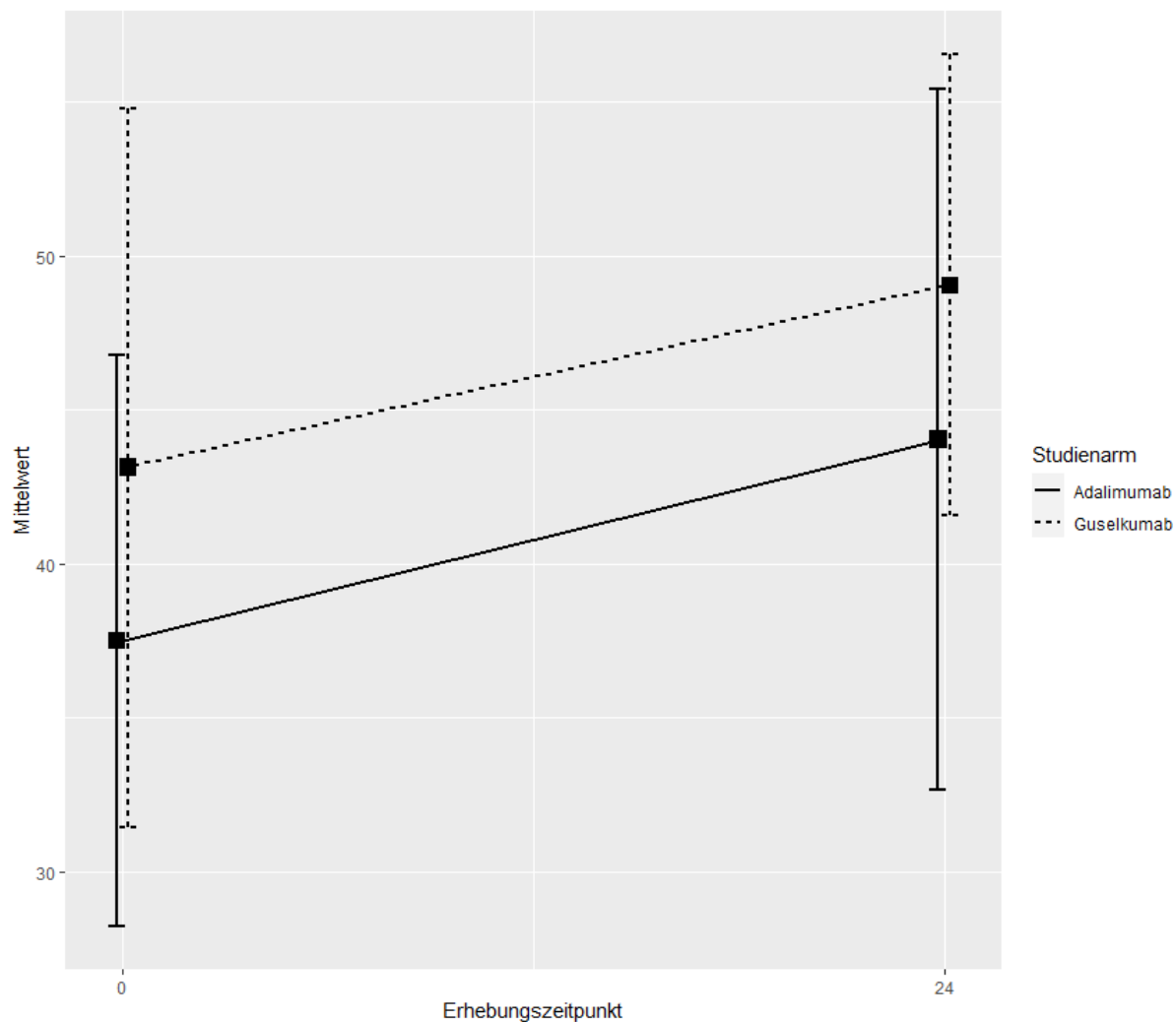


Abbildung 4-22: Veralufswerte für für 36-Item Short Form Survey Instrument MCS aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel



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

Da der Endpunkt SF-36 nur in der Studie VOYAGE 2 erhoben wurde, kann keine Meta-Analyse erfolgen.

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

4.3.1.3.1.5 Sicherheit und Verträglichkeit - RCT

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
VOYAGE 1	Die Erfassung von unerwünschten Ereignissen (UE) im Zusammenhang mit der Studienmedikation erfolgt nach anerkannten internationalen Standards. Als UE werden all jene unvorhergesehenen Ereignisse definiert, die nach der initialen Verabreichung der Studienmedikation erstmalig auftreten oder zu Baseline bestanden und einen höheren Schweregrad entwickeln. Die Kodierung der UE wird gemäß des MedDRA vorgenommen. Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die folgenden Hauptkategorien der Verträglichkeit dargestellt: • Jegliche unerwünschten Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen Weiterführend erfolgt eine Darstellung der Verträglichkeit auf Ebene der nach MedDRA kodierten SOC und PT. Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank von der englischen Sprache in die deutsche Sprache übersetzt. Die in diesem Dossier festgelegten Schwellenwerte für eine Darstellung der SOC und PT folgen den in Abschnitt 4.3.1 definierten Anforderungen: - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind - Zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind - A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) werden unabhängig von der Ereignisrate dargestellt, differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend) - Gesamtrate der Abbrüche wegen UE, die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene werden vollständig dargestellt Für die Studie VOYAGE 1 werden folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse erfasst: • Infektionen • Schwere Infektionen • Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden • Reaktionen an der Einstichstelle

	Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse Die Analyse der Verträglichkeitskategorien erfolgt auf Basis der Safety-Label-Population, d.h. sie umfasst alle Patienten gemäß der Definition des Teilanwendungsgebiets A, gemäß tatsächlich erhaltener Studienmedikation. Die statistische Auswertung umfasst die Darstellung des Relativen Risiko (RR), des Odds Ratios (OR) sowie der Risikodifferenz (RD) inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den präspezifizierten Baseline Stratifikationsmerkmalen. Die Darstellung der Todesfälle in der Studie VOYAGE 1 erfolgt deskriptiv. Für die Studie VOYAGE 1 werden die Ergebnisse zu Woche 28 dargestellt. Ergänzend werden die Ergebnisse zu Woche 48 dargestellt.
VOYAGE 2	Die Erfassung der UE erfolgt analog zur Studie VOYAGE 1. Die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse für die Studie VOYAGE 1 entsprechen jenen der Studie VOYAGE 1. Die Analyse erfolgt analog zur Studie VOYAGE 1. Für die Studie VOYAGE 2 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 28 dargestellt.

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VOYAGE 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VOYAGE 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

VOYAGE 1

Bei der Studie VOYAGE 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotential der Studie VOYAGE 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten zur Sicherheit und

Verträglichkeit werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die unerwünschten Ereignisse werden nach MedDRA kodiert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind gemäß ICH und EU Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use definiert. Laborbefunde werden gemäß National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) bewertet. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie in der Safety-Population. Im relevanten Zuschnitt wurden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen und eine Dosis der Medikation erhalten haben, gemäß ihrer Zuteilung analysiert. Es besteht keine Abweichung zwischen der ITT-Label- und Safety-Label-Population, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

VOYAGE 2

Bei der Studie VOYAGE 2 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotential der Studie VOYAGE 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die unerwünschten Ereignisse werden nach MedDRA kodiert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind gemäß ICH und EU Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use definiert. Laborbefunde werden gemäß NCI-CTCAE bewertet. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem Safety-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt wurden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen und eine Dosis der Medikation erhalten haben, gemäß ihrer Zuteilung analysiert. Es besteht keine Abweichung zwischen der ITT-Label- und Safety-Label-Population, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

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

Deskriptive Darstellung der Todesfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich in beiden Studienarmen keine Todesfälle.

In der Studie VOYAGE 2 zeigen sich in beiden Studienarmen keine Todesfälle.

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

Einzeldarstellung der Studien zu Guselkumab: Sicherheit und Verträglichkeit (Hauptkategorien) zu Woche 28/48

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Hauptkategorien zur Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28					
VOYAGE 1	17/25 (68,0 %)	13/24 (54,2 %)	1,80 [0,56; 5,75] p=0,3255	1,26 [0,80; 1,98] p=0,3281	13,80 % [-13,20 %; 40,90 %] p=0,3162
VOYAGE 2	22/41 (53,7 %)	14/21 (66,7 %)	0,58 [0,19; 1,73] p=0,3299	0,80 [0,53; 1,22] p=0,3055	-13,00 % [-38,30 %; 12,30 %] p=0,3133
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 28					
VOYAGE 1	0/25 (0,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
VOYAGE 2	3/41 (7,3 %)	1/21 (4,8 %)	1,58 [0,15; 16,18] p=0,7006	1,54 [0,17; 13,88] p=0,7021	2,60 % [-9,50 %; 14,70 %] p=0,6790
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28					
VOYAGE 1	1/25 (4,0 %)	0/24 (0,0 %)	3,00 [0,12; 77,31] ^c	2,88 [0,12; 67,41] ^c	NA [NA; NA] NA

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

Kategorie	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
VOYAGE 2	0/41 (0,0 %)	1/21 (4,8 %)	0,16 [0,01; 4,22] ^c	0,17 [0,01; 4,06] ^c	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28					
VOYAGE 1	1/25 (4,0 %)	1/24 (4,2 %)	0,96 [0,06; 16,24] p=0,9767	0,96 [0,06; 14,50] p=0,9765	-0,20 % [-11,30 %; 10,90 %] p=0,9765
VOYAGE 2	0/41 (0,0 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28					
VOYAGE 1	5/25 (20,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,50 [0,14; 1,83] p=0,2956	0,60 [0,23; 1,58] p=0,3004	-13,30 % [-37,90 %; 11,20 %] p=0,2866
VOYAGE 2	14/41 (34,1 %)	10/21 (47,6 %)	0,57 [0,20; 1,67] p=0,3066	0,72 [0,39; 1,33] p=0,2915	-13,50 % [-39,30 %; 12,40 %] p=0,3065
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 28					
VOYAGE 1	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
VOYAGE 2	0/41 (0,0 %)	1/21 (4,8 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,80 % [-13,90 %; 4,30 %] p=0,3055

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

Kategorie	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28					
VOYAGE 1	1/25 (4,0 %)	6/24 (25,0 %)	0,13 [0,01; 1,13] p=0,0377	0,16 [0,02; 1,23] p=0,0785	-21,00 % [-40,00 %; -2,00 %] p=0,0299
VOYAGE 2	6/41 (14,6 %)	5/21 (23,8 %)	0,55 [0,15; 2,07] p=0,3747	0,61 [0,21; 1,78] p=0,3699	-9,20 % [-30,40 %; 12,00 %] p=0,3960
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28					
VOYAGE 1	1/25 (4,0 %)	2/24 (8,3 %)	0,46 [0,04; 5,41] p=0,5313	0,48 [0,05; 4,95] p=0,5377	-4,30 % [-17,80 %; 9,10 %] p=0,5282
VOYAGE 2	1/41 (2,4 %)	4/21 (19,0 %)	0,11 [0,01; 1,02] p=0,0242	0,13 [0,01; 1,07] p=0,0583	-16,60 % [-34,10 %; 0,80 %] p=0,0621

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

Kategorie	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 28					
VOYAGE 1	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
VOYAGE 2	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode c: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28 im Behandlungsarm 17 Ereignisse (68,0 %) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (54,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28 im Behandlungsarm 22 Ereignisse (53,7 %) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (66,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 28 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 28 im Behandlungsarm 3 Ereignisse (7,3 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (4,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28 im Behandlungsarm 1 Ereignis (4,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (4,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28 im Behandlungsarm 1 Ereignis (4,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (4,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 im Behandlungsarm 5 Ereignisse (20,0 %) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (33,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 im Behandlungsarm 14 Ereignisse (34,1 %) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (47,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 28 im Behandlungsarm und im Kontrollarm keine Ereignisse.

In der Studie VOYAGE 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 28 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (4,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral antimikrobiell behandelt werden zu Woche 28 im Behandlungsarm 1 Ereignis (4,0 %) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (25,0 %). Für das Odds Ratio ($OR=0,13$ [0,01; 1,13]; $p=0,0377$) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Studie VOYAGE 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral antimikrobiell behandelt werden zu Woche 28 im Behandlungsarm 6 Ereignisse (14,6 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (23,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 im Behandlungsarm 1 Ereignis (4,0 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (8,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 im Behandlungsarm 1 Ereignis (2,4 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (19,0 %).

Für das Odds Ratio ergibt sich ein signifikanter Unterschied von Guselkumab ($OR=0,11$ [$0,01; 1,02$]; $p=0,0242$) zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 28 im Behandlungsarm und im Kontrollarm keine Ereignisse.

In der Studie VOYAGE 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 28 im Behandlungsarm und im Kontrollarm keine Ereignisse.

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Hauptkategorien zur Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48					
VOYAGE 1	21/25 (84,0 %)	15/24 (62,5 %)	3,15 [0,82; 12,17] p=0,0917	1,34 [0,94; 1,91] p=0,1016	21,50 % [-2,60 %; 45,60 %] p=0,0806
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 48					
VOYAGE 1	0/25 (0,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 48					
VOYAGE 1	2/25 (8,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 48					
VOYAGE 1	2/25 (8,0 %)	1/24 (4,2 %)	2,00 [0,17; 23,62] p=0,5797	1,92 [0,19; 19,82] p=0,5839	3,80 % [-9,50 %; 17,10 %] p=0,5723
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48					
VOYAGE 1	11/25 (44,0 %)	10/24 (41,7 %)	1,10 [0,35; 3,41] p=0,8703	1,06 [0,55; 2,02] p=0,8691	2,30 % [-25,40 %; 30,00 %] p=0,8689

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

Kategorie	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 48					
VOYAGE 1	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 48					
VOYAGE 1	2/25 (8,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,17 [0,03; 0,93] p=0,0295	0,24 [0,06; 1,02] p=0,0529	-25,30 % [-47,00 %; -3,70 %] p=0,0218
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichsstelle zu Woche 48					
VOYAGE 1	1/25 (4,0 %)	2/24 (8,3 %)	0,46 [0,04; 5,41] p=0,5313	0,48 [0,05; 4,95] p=0,5377	-4,30 % [-17,80 %; 9,10 %] p=0,5282
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 48					
VOYAGE 1	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48 im Behandlungsarm 21 Ereignisse (84,0 %) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (62,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 48 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 48 im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 48 im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (4,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48 im Behandlungsarm 11 Ereignisse (44,0 %) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (41,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 48 im Behandlungsarm und im Kontrollarm keine Ereignisse.

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral antimikrobiell behandelt werden zu Woche 48 im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,0 %) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (33,3 %). Für das Odds Ratio (OR=0,17 [0,03; 0,93]; p=0,0295) und die Risikodifferenz (RD=-25,30 % [-47,00 %; -3,70 %]; p=0,0218) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 48 im Behandlungsarm 1 Ereignis (4,0 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (8,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie VOYAGE 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 28 im Behandlungsarm und im Kontrollarm keine Ereignisse.

Jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 28/48

Für den Endpunkt Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse werden je Studie diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % dargestellt; zusätzlich diejenigen, welche bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse zu Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	5/25 (20,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	5/25 (20,0 %)	3/24 (12,5 %)	1,75 [0,37; 8,30] p=0,4822	1,60 [0,43; 5,97] p=0,4843	7,50 % [-13,00 %; 28,00 %] p=0,4737
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	5/25 (20,0 %)	7/24 (29,2 %)	0,61 [0,16; 2,27] p=0,4603	0,69 [0,25; 1,87] p=0,4604	-9,20 % [-33,20 %; 14,80 %] p=0,4543
Nasopharyngitis	3/25 (12,0 %)	2/24 (8,3 %)	1,50 [0,23; 9,87] p=0,6748	1,44 [0,26; 7,88] p=0,6741	3,70 % [-13,20 %; 20,50 %] p=0,6701
Infektion der oberen Atemwege	1/25 (4,0 %)	3/24 (12,5 %)	0,29 [0,03; 3,02] p=0,2823	0,32 [0,04; 2,87] p=0,3084	-8,50 % [-23,80 %; 6,80 %] p=0,2762

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

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamte SOC	3/25 (12,0 %)	3/24 (12,5 %)	0,95 [0,17; 5,27] p=0,9579	0,96 [0,21; 4,30] p=0,9574	-0,50 % [-18,90 %; 17,90 %] p=0,9574
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamte SOC	7/25 (28,0 %)	5/24 (20,8 %)	1,48 [0,40; 5,51] p=0,5638	1,34 [0,49; 3,66] p=0,5629	7,20 % [-16,80 %; 31,10 %] p=0,5576
Arthralgie	4/25 (16,0 %)	1/24 (4,2 %)	4,38 [0,45; 42,39] p=0,1758	3,84 [0,46; 31,94] p=0,2132	11,80 % [-4,60 %; 28,30 %] p=0,1584
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	4/25 (16,0 %)	2/24 (8,3 %)	2,10 [0,35; 12,67] p=0,4179	1,92 [0,39; 9,53] p=0,4249	7,70 % [-10,50 %; 25,80 %] p=0,4073

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

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	3/25 (12,0 %)	3/24 (12,5 %)	0,95 [0,17; 5,27] p=0,9579	0,96 [0,21; 4,30] p=0,9574	-0,50 % [-18,90 %; 17,90 %] p=0,9574
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet A c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 1 treten für jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 28 keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen dem Behandlungs- und Kontrollarm auf.

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse zu Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC ^a PT ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	5/41 (12,2 %)	5/21 (23,8 %)	0,44 [0,11; 1,75] p=0,2431	0,51 [0,17; 1,57] p=0,2427	-11,60 % [-32,40 %; 9,20 %] p=0,2735
Erythem an der Injektionsstelle	1/41 (2,4 %)	3/21 (14,3 %)	0,15 [0,01; 1,54] p=0,0747	0,17 [0,02; 1,54] p=0,1155	-11,80 % [-27,50 %; 3,80 %] p=0,1390
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	13/41 (31,7 %)	9/21 (42,9 %)	0,62 [0,21; 1,83] p=0,3890	0,74 [0,38; 1,44] p=0,3763	-11,10 % [-36,70 %; 14,40 %] p=0,3917
Nasopharyngitis	3/41 (7,3 %)	6/21 (28,6 %)	0,20 [0,04; 0,89] p=0,0257	0,26 [0,07; 0,92] p=0,0373	-21,30 % [-42,20 %; -0,40 %] p=0,0462

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

SOC ^a PT ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamte SOC	5/41 (12,2 %)	3/21 (14,3 %)	0,83 [0,18; 3,88] p=0,8177	0,85 [0,23; 3,23] p=0,8158	-2,10 % [-20,10 %; 15,90 %] p=0,8200
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet A c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 2 zeigt sich für jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 28 innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein signifikanter Unterschied bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Nasopharyngitis (OR=0,20 [0,04; 0,89]; p=0,0257, RR=0,26 [0,07; 0,92]; p=0,0373), RD=-21,30 % [-42,20 %; -0,40 %]; p=0,0462) zugunsten von Guselkumab.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse zu Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	5/25 (20,0 %)	1/24 (4,2 %)	5,75 [0,62; 53,43] p=0,0944	4,80 [0,60; 38,14] p=0,1380	15,80 % [-1,80 %; 33,40 %] p=0,0779
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	5/25 (20,0 %)	3/24 (12,5 %)	1,75 [0,37; 8,30] p=0,4822	1,60 [0,43; 5,97] p=0,4843	7,50 % [-13,00 %; 28,00 %] p=0,4737
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	11/25 (44,0 %)	10/24 (41,7 %)	1,10 [0,35; 3,41] p=0,8703	1,06 [0,55; 2,02] p=0,8691	2,30 % [-25,40 %; 30,00 %] p=0,8689
Nasopharyngitis	5/25 (20,0 %)	2/24 (8,3 %)	2,75 [0,48; 15,79] p=0,2482	2,40 [0,51; 11,21] p=0,2656	11,70 % [-7,50 %; 30,90 %] p=0,2333
Infektion der oberen Atemwege	2/25 (8,0 %)	4/24 (16,7 %)	0,43 [0,07; 2,63] p=0,3598	0,48 [0,10; 2,38] p=0,3693	-8,70 % [-27,00 %; 9,60 %] p=0,3537

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

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Untersuchungen					
Gesamte SOC	4/25 (16,0 %)	2/24 (8,3 %)	2,10 [0,35; 12,67] p=0,4179	1,92 [0,39; 9,53] p=0,4249	7,70 % [-10,50 %; 25,80 %] p=0,4073
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamte SOC	3/25 (12,0 %)	3/24 (12,5 %)	0,95 [0,17; 5,27] p=0,9579	0,96 [0,21; 4,30] p=0,9574	-0,50 % [-18,90 %; 17,90 %] p=0,9574
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Gesamte SOC	8/25 (32,0 %)	5/24 (20,8 %)	1,79 [0,49; 6,53] p=0,3810	1,54 [0,58; 4,04] p=0,3843	11,20 % [-13,30 %; 35,60 %] p=0,3709
Arthralgie	4/25 (16,0 %)	1/24 (4,2 %)	4,38 [0,45; 42,39] p=0,1758	3,84 [0,46; 31,94] p=0,2132	11,80 % [-4,60 %; 28,30 %] p=0,1584
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	5/25 (20,0 %)	3/24 (12,5 %)	1,75 [0,37; 8,30] p=0,4822	1,60 [0,43; 5,97] p=0,4843	7,50 % [-13,00 %; 28,00 %] p=0,4737

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

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	5/25 (20,0 %)	4/24 (16,7 %)	1,25 [0,29; 5,35] p=0,7656	1,20 [0,37; 3,94] p=0,7639	3,30 % [-18,30 %; 25,00 %] p=0,7627
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet A c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 2 treten für jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 48 keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen dem Behandlungs- und Kontrollarm auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 28/48

Für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse werden je Studie diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % dargestellt; zusätzlich diejenigen, welche bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

In der Studie VOYAGE 1 liegen die Ereignisraten für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 28 unter dem vorgegebenen Cut-Off.

In der Studie VOYAGE 2 liegen die Ereignisraten für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 28 unter dem vorgegebenen Cut-Off.

In der Studie VOYAGE 1 liegen die Ereignisraten für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 48 unter dem vorgegebenen Cut-Off.

Unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28/48

Für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität werden je Studie diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % dargestellt; zusätzlich diejenigen, welche bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

In der Studie VOYAGE 1 liegen die Ereignisraten für unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28 unter dem vorgegebenen Cut-Off.

In der Studie VOYAGE 2 liegen die Ereignisraten für unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28 unter dem vorgegebenen Cut-Off.

In der Studie VOYAGE 1 liegen die Ereignisraten für unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 48 unter dem vorgegebenen Cut-Off.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 28/48

Für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen werden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert für die Häufigkeit des Auftretens dargestellt.

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	1/25 (4,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Brustkorbbeschwerden	1/25 (4,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Untersuchungen					
Gesamte SOC	0/25 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Leberenzym erhöht	0/25 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet A c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 1 treten für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zu Woche 28 keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen dem Behandlungs- und Kontrollarm auf.

In der Studie VOYAGE 2 treten für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zu Woche 28 keine Ereignisse im Behandlungs- und Kontrollarm auf.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 48 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC ^a PT ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	1/25 (4,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Brustkorbbeschwerden	1/25 (4,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Untersuchungen					
Gesamte SOC	0/25 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Leberenzym erhöht	0/25 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Gesamte SOC	1/25 (4,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Muskuläre Schwäche	1/25 (4,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet A c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 1 treten für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zu Woche 48 keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen dem Behandlungs- und Kontrollarm auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28/48

Für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen werden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert für die Häufigkeit des Auftretens dargestellt.

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	5/25 (20,0 %)	7/24 (29,2 %)	0,61 [0,16; 2,27] p=0,4603	0,69 [0,25; 1,87] p=0,4604	-9,20 % [-33,20 %; 14,80 %] p=0,4543
Zahnabszess	3/25 (12,0 %)	2/24 (8,3 %)	1,50 [0,23; 9,87] p=0,6748	1,44 [0,26; 7,88] p=0,6741	3,70 % [-13,20 %; 20,50 %] p=0,6701
Herpes simplex	1/25 (4,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00 % [-3,70 %; 11,70 %] p=0,3074
Candida der Haut	1/25 (4,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00 % [-3,70 %; 11,70 %] p=0,3074
Bronchitis	0/25 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	0,31 [0,01; 7,92] ^d	0,32 [0,01; 7,49] ^d	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	0/25 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070

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

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Hidradenitis	0/25 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet A c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode d: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 1 treten für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen dem Behandlungs- und Kontrollarm auf.

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	13/41 (31,7 %)	9/21 (42,9 %)	0,62 [0,21; 1,83] p=0,3890	0,74 [0,38; 1,44] p=0,3763	-11,10 % [-36,70 %; 14,40 %] p=0,3917
Infektion der oberen Atemwege	3/41 (7,3 %)	1/21 (4,8 %)	1,58 [0,15; 16,18] p=0,7006	1,54 [0,17; 13,88] p=0,7021	2,60 % [-9,50 %; 14,70 %] p=0,6790
Nasopharyngitis	3/41 (7,3 %)	6/21 (28,6 %)	0,20 [0,04; 0,89] p=0,0257	0,26 [0,07; 0,92] p=0,0373	-21,30 % [-42,20 %; -0,40 %] p=0,0462
Otitis externa	1/41 (2,4 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40 % [-2,30 %; 7,20 %] p=0,3113
Gaströenteritis durch Parasiten	1/41 (2,4 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40 % [-2,30 %; 7,20 %] p=0,3113
Pharyngitis	1/41 (2,4 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40 % [-2,30 %; 7,20 %] p=0,3113
Tonsillitis	1/41 (2,4 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40 % [-2,30 %; 7,20 %] p=0,3113

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

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Virale Infektion der oberen Atemwege	1/41 (2,4 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40 % [-2,30 %; 7,20 %] p=0,3113
Bronchitis	1/41 (2,4 %)	1/21 (4,8 %)	0,50 [0,03; 8,42] p=0,6270	0,51 [0,03; 7,79] p=0,6299	-2,30 % [-12,60 %; 7,90 %] p=0,6572
Bakterielle Zystitis	1/41 (2,4 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40 % [-2,30 %; 7,20 %] p=0,3113
Infizierter Biss	1/41 (2,4 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40 % [-2,30 %; 7,20 %] p=0,3113
Grippe	1/41 (2,4 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40 % [-2,30 %; 7,20 %] p=0,3113
Nasenherpes	1/41 (2,4 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40 % [-2,30 %; 7,20 %] p=0,3113
Bronchitis viral	0/41 (0,0 %)	1/21 (4,8 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,80 % [-13,90 %; 4,30 %] p=0,3055
Follikulitis	0/41 (0,0 %)	1/21 (4,8 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,80 % [-13,90 %; 4,30 %] p=0,3055

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

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Abszess an der Injektionsstelle	0/41 (0,0 %)	1/21 (4,8 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,80 % [-13,90 %; 4,30 %] p=0,3055
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	1/41 (2,4 %)	1/21 (4,8 %)	0,50 [0,03; 8,42] p=0,6270	0,51 [0,03; 7,79] p=0,6299	-2,30 % [-12,60 %; 7,90 %] p=0,6572
Schmerzen im Oropharynx	1/41 (2,4 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40 % [-2,30 %; 7,20 %] p=0,3113
Husten	0/41 (0,0 %)	1/21 (4,8 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,80 % [-13,90 %; 4,30 %] p=0,3055
Augenerkrankungen					
Gesamte SOC	0/41 (0,0 %)	1/21 (4,8 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,80 % [-13,90 %; 4,30 %] p=0,3055
Keratitis	0/41 (0,0 %)	1/21 (4,8 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,80 % [-13,90 %; 4,30 %] p=0,3055
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Gesamte SOC	0/41 (0,0 %)	2/21 (9,5 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,50 % [-22,10 %; 3,00 %] p=0,1371

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

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Anogenitalwarzen	0/41 (0,0 %)	1/21 (4,8 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,80 % [-13,90 %; 4,30 %] p=0,3055
Papillom der Haut	0/41 (0,0 %)	1/21 (4,8 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,80 % [-13,90 %; 4,30 %] p=0,3055
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet A c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 2 zeigt sich für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein signifikanter Unterschied bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Nasopharyngitis (OR=0,20 [0,04; 0,89]; p=0,0257, RR=0,26 [0,07; 0,92]; p=0,0373), RD=-21,30 % [-42,20 %; -0,40 %]; p=0,0462) zugunsten von Guselkumab.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	11/25 (44,0 %)	10/24 (41,7 %)	1,10 [0,35; 3,41] p=0,8703	1,06 [0,55; 2,02] p=0,8691	2,30 % [-25,40 %; 30,00 %] p=0,8689
Nasopharyngitis	5/25 (20,0 %)	2/24 (8,3 %)	2,75 [0,48; 15,79] p=0,2482	2,40 [0,51; 11,21] p=0,2656	11,70 % [-7,50 %; 30,90 %] p=0,2333
Infektion der oberen Atemwege	2/25 (8,0 %)	4/24 (16,7 %)	0,43 [0,07; 2,63] p=0,3598	0,48 [0,10; 2,38] p=0,3693	-8,70 % [-27,00 %; 9,60 %] p=0,3537
Gastroenteritis	2/25 (8,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,00 % [-2,60 %; 18,60 %] p=0,1404
Zahnabszess	1/25 (4,0 %)	1/24 (4,2 %)	0,96 [0,06; 16,24] p=0,9767	0,96 [0,06; 14,49] p=0,9765	-0,20 % [-11,30 %; 10,90 %] p=0,9765
Zahninfektion	1/25 (4,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00 % [-3,70 %; 11,70 %] p=0,3074
Virale Gastroenteritis	1/25 (4,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00 % [-3,70 %; 11,70 %] p=0,3074

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

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Herpes simplex	1/25 (4,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00 % [-3,70 %; 11,70 %] p=0,3074
Herpes zoster	1/25 (4,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00 % [-3,70 %; 11,70 %] p=0,3074
Virusinfektion der Atemwege	1/25 (4,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00 % [-3,70 %; 11,70 %] p=0,3074
Candida der Haut	0/25 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
Tinea versicolor	0/25 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
Bronchitis	0/25 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
Follikulitis	0/25 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
Pharyngitis	0/25 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070

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

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	0/25 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
Hidradenitis	0/25 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet A c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 1 treten für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48 keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen dem Behandlungs- und Kontrollarm auf.

In der Studie VOYAGE 1 treten für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 28 keine Ereignisse im Behandlungs- und Kontrollarm auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 28/48

Für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen werden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert für die Häufigkeit des Auftretens dargestellt.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	0/41 (0,0 %)	1/21 (4,8 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,80 % [-13,90 %; 4,30 %] p=0,3055
Abszess an der Injektionsstelle	0/41 (0,0 %)	1/21 (4,8 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,80 % [-13,90 %; 4,30 %] p=0,3055
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet A c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 2 treten für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 28 keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen dem Behandlungs- und Kontrollarm auf.

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 48 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	1/25 (4,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00 % [-3,70 %; 11,70 %] p=0,3074
Infektion der oberen Atemwege	1/25 (4,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00 % [-3,70 %; 11,70 %] p=0,3074
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet A c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 1 treten für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 48 keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen dem Behandlungs- und Kontrollarm auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28/48

Für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden, werden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert für die Häufigkeit des Auftretens dargestellt.

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral antimikrobiell behandelt werden zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC ^a PT ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	1/25 (4,0 %)	6/24 (25,0 %)	0,13 [0,01; 1,13] p=0,0377	0,16 [0,02; 1,23] p=0,0785	-21,00 % [-40,00 %; -2,00 %] p=0,0299
Infektion der oberen Atemwege	1/25 (4,0 %)	1/24 (4,2 %)	0,96 [0,06; 16,24] p=0,9767	0,96 [0,06; 14,49] p=0,9765	-0,20 % [-11,30 %; 10,90 %] p=0,9765
Bronchitis	0/25 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	0,31 [0,01; 7,92] ^d	0,32 [0,01; 7,49] ^d	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
Zahnabszess	0/25 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet A c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode d: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 1 zeigt sich für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28 in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein signifikanter Unterschied in den Häufigkeiten zwischen den Studienarmen (OR=0,13 [0,01; 1,13]; $p=0,0377$, RD=-21,00 % [-40,00 %; -2,00 %]; $p=0,0299$) zugunsten von Guselkumab.

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral antimikrobiell behandelt werden zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	6/41 (14,6 %)	4/21 (19,0 %)	0,73 [0,18; 2,93] p=0,6574	0,77 [0,24; 2,43] p=0,6534	-4,40 % [-24,40 %; 15,60 %] p=0,6650
Bronchitis	1/41 (2,4 %)	0/21 (0,0 %)	1,59 [0,06; 40,79] ^d	1,55 [0,07; 36,56] ^d	2,40 % [-2,30 %; 7,20 %] p=0,3113
Bakterielle Zystitis	1/41 (2,4 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40 % [-2,30 %; 7,20 %] p=0,3113
Infizierter Biss	1/41 (2,4 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40 % [-2,30 %; 7,20 %] p=0,3113
Gastroenteritis durch Parasiten	1/41 (2,4 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40 % [-2,30 %; 7,20 %] p=0,3113
Pharyngitis	1/41 (2,4 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40 % [-2,30 %; 7,20 %] p=0,3113
Tonsillitis	1/41 (2,4 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40 % [-2,30 %; 7,20 %] p=0,3113

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

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Abszess an der Injektionsstelle	0/41 (0,0 %)	1/21 (4,8 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,80 % [-13,90 %; 4,30 %] p=0,3055
Nasopharyngitis	0/41 (0,0 %)	2/21 (9,5 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,50 % [-22,10 %; 3,00 %] p=0,1371
Infektion der oberen Atemwege	0/41 (0,0 %)	1/21 (4,8 %)	0,16 [0,01; 4,22] ^d	0,17 [0,01; 4,06] ^d	-4,80 % [-13,90 %; 4,30 %] p=0,3055
Augenerkrankungen					
Gesamte SOC	0/41 (0,0 %)	1/21 (4,8 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,80 % [-13,90 %; 4,30 %] p=0,3055
Keratitis	0/41 (0,0 %)	1/21 (4,8 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,80 % [-13,90 %; 4,30 %] p=0,3055
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet A c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode d: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 2 treten für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28 keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen dem Behandlungs- und Kontrollarm auf.

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral antimikrobiell behandelt werden zu Woche 48 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	2/25 (8,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,17 [0,03; 0,93] p=0,0295	0,24 [0,06; 1,02] p=0,0529	-25,30 % [-47,00 %; -3,70 %] p=0,0218
Zahnabszess	1/25 (4,0 %)	1/24 (4,2 %)	0,96 [0,06; 16,24] p=0,9767	0,96 [0,06; 14,49] p=0,9765	-0,20 % [-11,30 %; 10,90 %] p=0,9765
Zahninfektion	1/25 (4,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00 % [-3,70 %; 11,70 %] p=0,3074
Infektion der oberen Atemwege	1/25 (4,0 %)	4/24 (16,7 %)	0,21 [0,02; 2,02] p=0,1473	0,24 [0,03; 2,00] p=0,1867	-12,70 % [-29,40 %; 4,10 %] p=0,1388
Bronchitis	0/25 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
Pharyngitis	0/25 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070

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

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Candida der Haut	0/25 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet A c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 1 zeigt sich für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 48 in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein signifikanter Unterschied in den Häufigkeiten zwischen den Studienarmen (OR=0,17 [0,03; 0,93]; p=0,0295, RD=-25,30 % [-47,00 %; -3,70 %]; p=0,0218) zugunsten von Guselkumab.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28/48

Für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle werden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert für die Häufigkeit des Auftretens dargestellt.

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC ^a PT ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	1/25 (4,0 %)	2/24 (8,3 %)	0,46 [0,04; 5,41] p=0,5313	0,48 [0,05; 4,95] p=0,5377	-4,30 % [-17,80 %; 9,10 %] p=0,5282
Verfärbung an der Injektionsstelle	1/25 (4,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00 % [-3,70 %; 11,70 %] p=0,3074
Erythem an der Injektionsstelle	1/25 (4,0 %)	2/24 (8,3 %)	0,46 [0,04; 5,41] p=0,5313	0,48 [0,05; 4,95] p=0,5377	-4,30 % [-17,80 %; 9,10 %] p=0,5282
Schwellung an der Injektionsstelle	1/25 (4,0 %)	0/24 (0,0 %)	3,00 [0,12; 77,31] ^d	2,88 [0,12; 67,41] ^d	4,00 % [-3,70 %; 11,70 %] p=0,3074
Blauer Fleck an der Injektionsstelle	0/25 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070

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

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Jucken an der Injektionsstelle	0/25 (0,0 %)	2/24 (8,3 %)	0,18 [0,01; 3,87] ^d	0,19 [0,01; 3,80] ^d	-8,30 % [-19,40 %; 2,70 %] p=0,1396
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet A c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode d: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 1 treten für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen dem Behandlungs- und Kontrollarm auf.

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	1/41 (2,4 %)	4/21 (19,0 %)	0,11 [0,01; 1,02] p=0,0242	0,13 [0,01; 1,07] p=0,0583	-16,60 % [-34,10 %; 0,80 %] p=0,0621
Erythem an der Injektionsstelle	1/41 (2,4 %)	2/21 (9,5 %)	0,24 [0,02; 2,79] p=0,2223	0,26 [0,03; 2,66] p=0,2543	-7,10 % [-20,50 %; 6,30 %] p=0,3006
Injektionsstelle Hämatom	0/41 (0,0 %)	2/21 (9,5 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,50 % [-22,10 %; 3,00 %] p=0,1371
Schmerzen an der Injektionsstelle	0/41 (0,0 %)	2/21 (9,5 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,50 % [-22,10 %; 3,00 %] p=0,1371
Jucken an der Injektionsstelle	0/41 (0,0 %)	1/21 (4,8 %)	0,16 [0,01; 4,22] ^d	0,17 [0,01; 4,06] ^d	-4,80 % [-13,90 %; 4,30 %] p=0,3055
Schwellung an der Injektionsstelle	0/41 (0,0 %)	1/21 (4,8 %)	0,16 [0,01; 4,22] ^d	0,17 [0,01; 4,06] ^d	-4,80 % [-13,90 %; 4,30 %] p=0,3055
Urtikaria an der Injektionsstelle	0/41 (0,0 %)	1/21 (4,8 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,80 % [-13,90 %; 4,30 %] p=0,3055

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

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Wärme an der Injektionsstelle	0/41 (0,0 %)	1/21 (4,8 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,80 % [-13,90 %; 4,30 %] p=0,3055
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet A c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode d: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 2 zeigt sich für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ein signifikanter Unterschied in den Häufigkeiten zwischen den Studienarmen (OR=0,11 [0,01; 1,02]; p=0,0242) zugunsten von Guselkumab.

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 48 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC ^a PT ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	1/25 (4,0 %)	2/24 (8,3 %)	0,46 [0,04; 5,41] p=0,5313	0,48 [0,05; 4,95] p=0,5377	-4,30 % [-17,80 %; 9,10 %] p=0,5282
Verfärbung an der Injektionsstelle	1/25 (4,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00 % [-3,70 %; 11,70 %] p=0,3074
Erythem an der Injektionsstelle	1/25 (4,0 %)	2/24 (8,3 %)	0,46 [0,04; 5,41] p=0,5313	0,48 [0,05; 4,95] p=0,5377	-4,30 % [-17,80 %; 9,10 %] p=0,5282
Schwellung an der Injektionsstelle	1/25 (4,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00 % [-3,70 %; 11,70 %] p=0,3074
Blauer Fleck an der Injektionsstelle	0/25 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070

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

SOC ^a	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Jucken an der Injektionsstelle	0/25 (0,0 %)	2/24 (8,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,30 % [-19,40 %; 2,70 %] p=0,1396
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet A c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

In der Studie VOYAGE 1 treten für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 48 keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen dem Behandlungs- und Kontrollarm auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 28/48

Für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse werden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert für die Häufigkeit des Auftretens dargestellt.

In der Studie VOYAGE 1 treten für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 28 keine Ereignisse im Behandlungs- und Kontrollarm auf.

In der Studie VOYAGE 2 treten für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 28 keine Ereignisse im Behandlungs- und Kontrollarm auf.

In der Studie VOYAGE 1 treten für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 48 keine Ereignisse im Behandlungs- und Kontrollarm auf.

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

Die Gegenüberstellung der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 erfolgt in Abschnitt 4.3.1.2.1.6 und bestätigt deren klinische Homogenität. Die Operationalisierung der Sicherheit und Verträglichkeit weist keine Unterschiede zwischen den Studien auf. Zur Prüfung der statistischen Homogenität erfolgt eine Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2.

Meta-Analyse: Jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 28

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 28 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Abbildung 4-23: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT

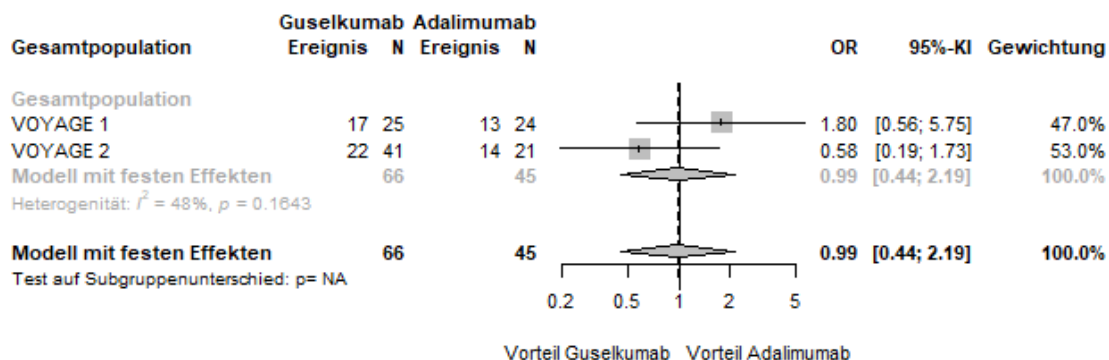
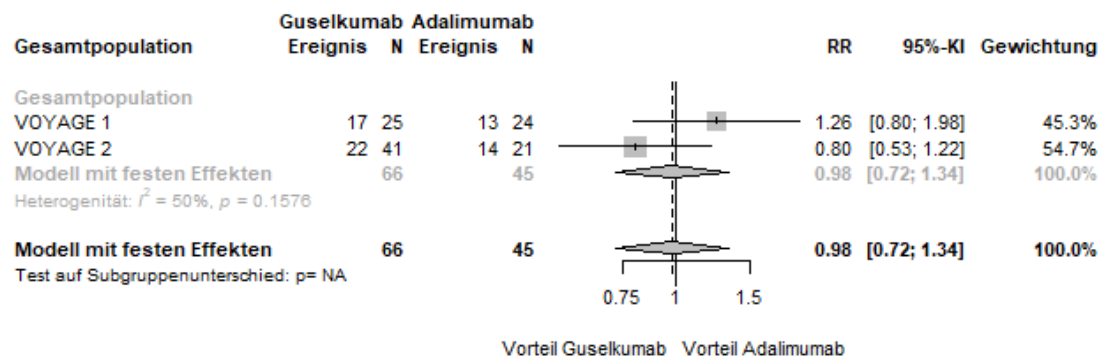


Abbildung 4-24: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT

*Meta-Analyse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 28*

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Abbildung 4-25: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT

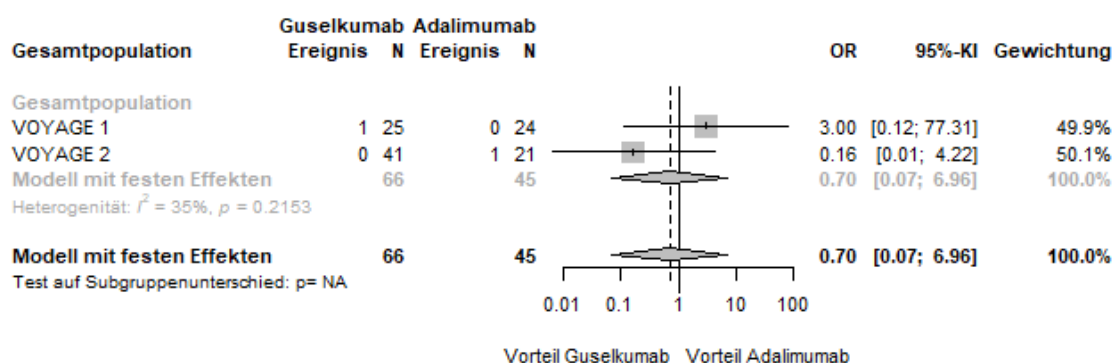
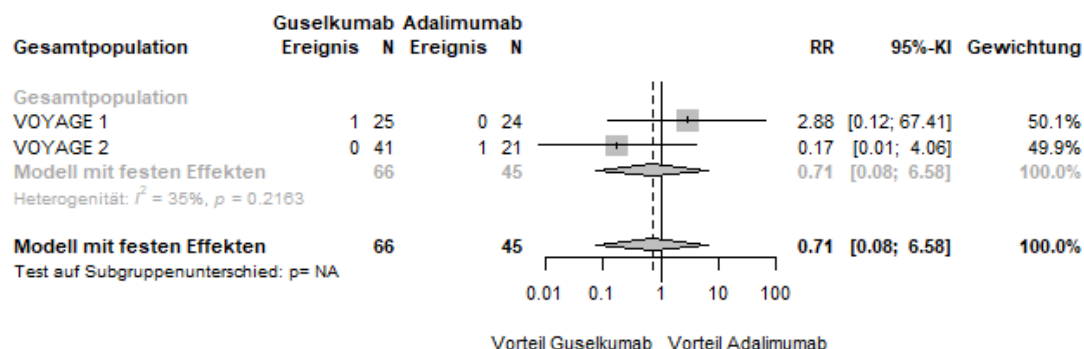


Abbildung 4-26: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT



Meta-Analyse: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 28

Für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Abbildung 4-27: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT

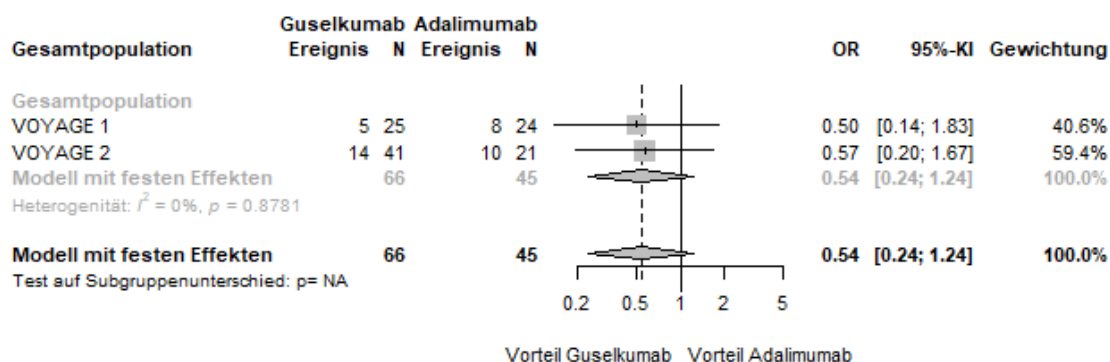
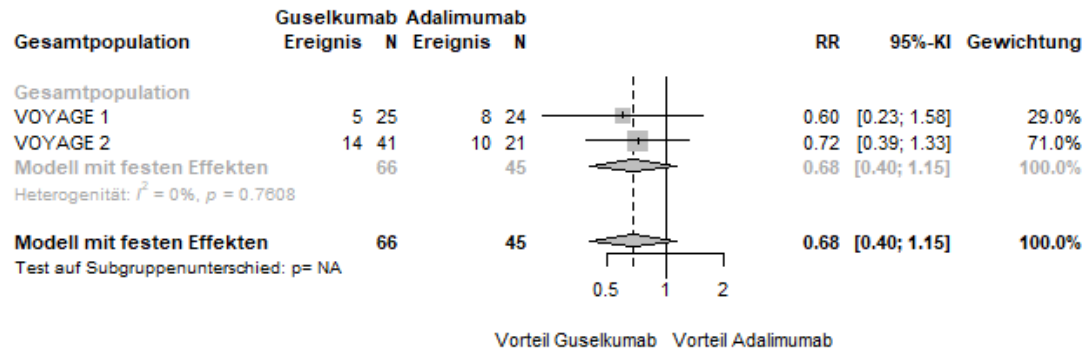


Abbildung 4-28: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT



Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Infektionen) zu Woche 28 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Abbildung 4-29: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT

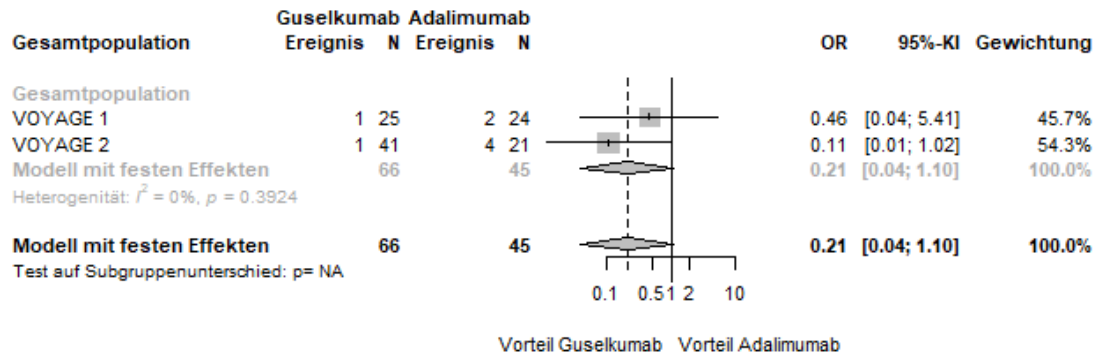
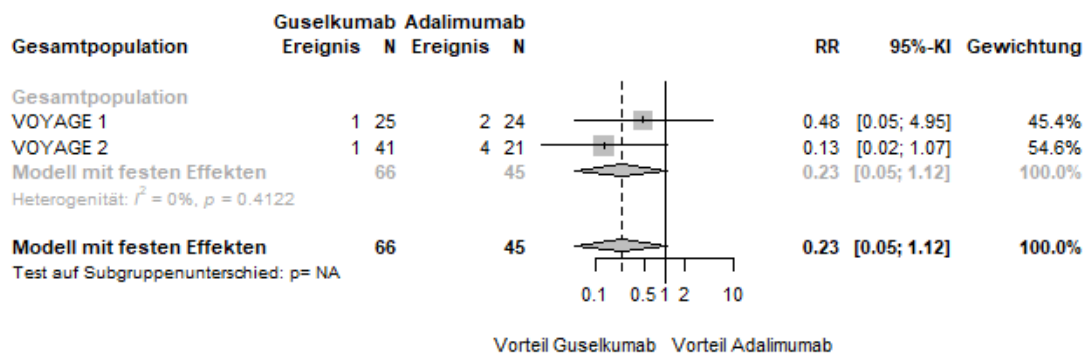


Abbildung 4-30: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT



Meta-Analyse: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 28

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien

VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Abbildung 4-31: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT

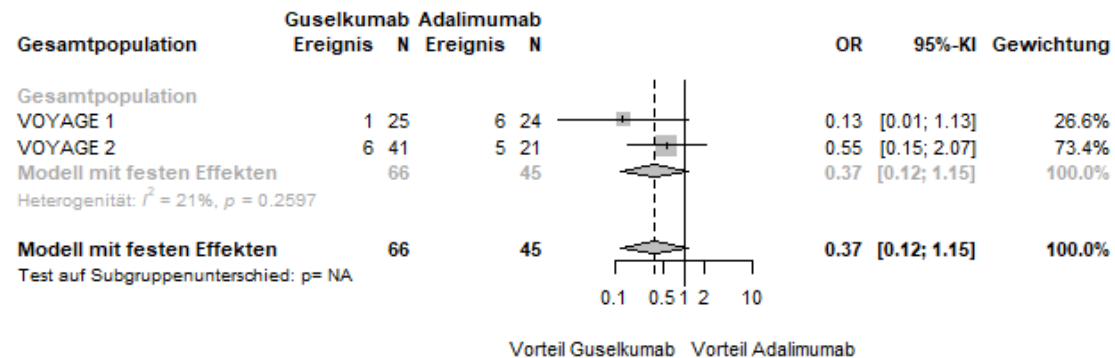
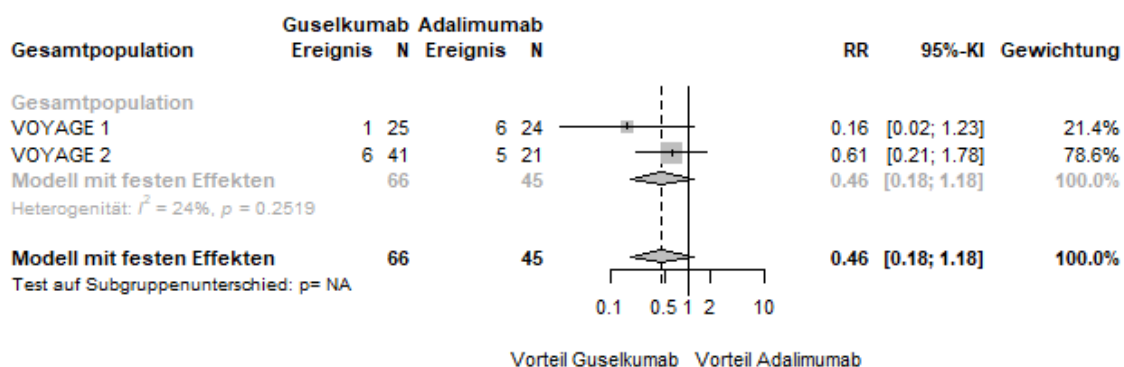


Abbildung 4-32: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT



Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden) zu Woche 28 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 28

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten.

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Meta-Analyse für Hauptkategorien zur Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 28 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
Endpunkt	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28		
<i>Meta-Analyse</i>	0,99 [0,44; 2,19] p=0,9736	0,98 [0,72; 1,34] p=0,9212
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,1643	p=0,1576
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28		
<i>Meta-Analyse</i>	0,70 [0,07; 6,96] p=0,7619	0,71 [0,08; 6,58] p=0,7610
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,2153	p=0,2163
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28		
<i>Meta-Analyse</i>	0,54 [0,24; 1,24] p=0,1447	0,68 [0,40; 1,15] p=0,1481
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,8781	p=0,7608
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28		
<i>Meta-Analyse</i>	0,37 [0,12; 1,15] p=0,0865	0,46 [0,18; 1,18] p=0,1078
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,2597	p=0,2519
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28		
<i>Meta-Analyse</i>	0,21 [0,04; 1,10] p=0,0644	0,23 [0,05; 1,12] p=0,0696
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,3924	p=0,4122
a: Gesamteffekt zu OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet aus Modell mit festen Effekten; Gewichtung durch Inverse der Varianz; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI; ggf. Nullzellenkorrektur b: p-Wert berechnet mittels Cochrane Q-Test Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)		

Ergebnisse der Meta-Analyse: Gesamtrate jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 28

In der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ergebnisse der Meta-Analyse: Gesamtrate unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28

In der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ergebnisse der Meta-Analyse: Gesamtrate unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28

In der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ergebnisse der Meta-Analyse: Gesamtrate unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28

In der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ergebnisse der Meta-Analyse: Gesamtrate unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28

In der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Meta-Analyse: Jegliche unerwünschte Ereignisse: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu Woche 28

Für jegliche unerwünschte Ereignisse: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 herangezogen.

Meta-Analyse: Jegliche unerwünschte Ereignisse: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 28

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 28 der Studien

VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Abbildung 4-33: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 - RCT

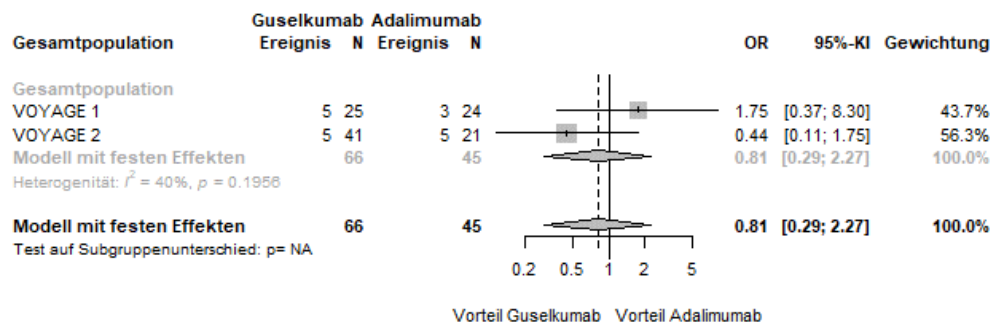
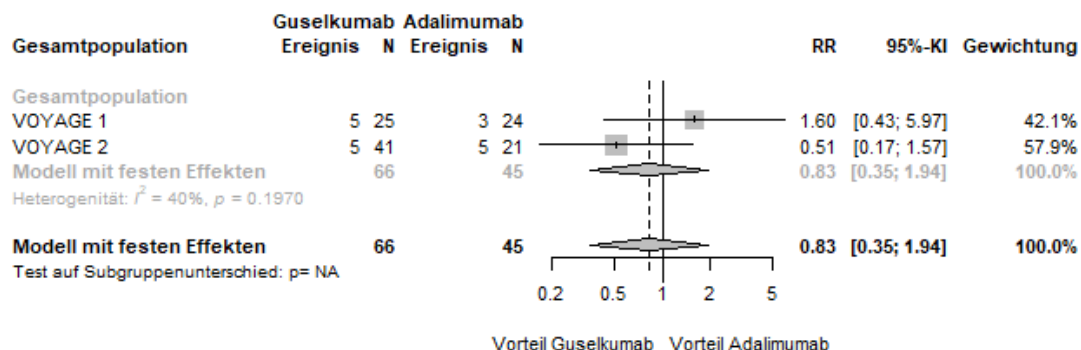


Abbildung 4-34: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT



Meta-Analyse: Jegliche unerwünschte Ereignisse: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Erythem an der Injektionsstelle zu Woche 28

Für jegliche unerwünschte Ereignisse: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Erythem an der Injektionsstelle zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Jegliche unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 28

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 28 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Abbildung 4-35: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT

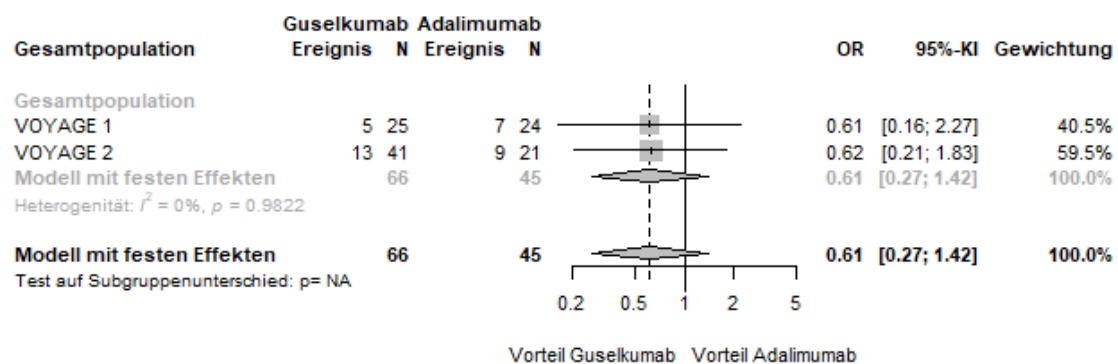
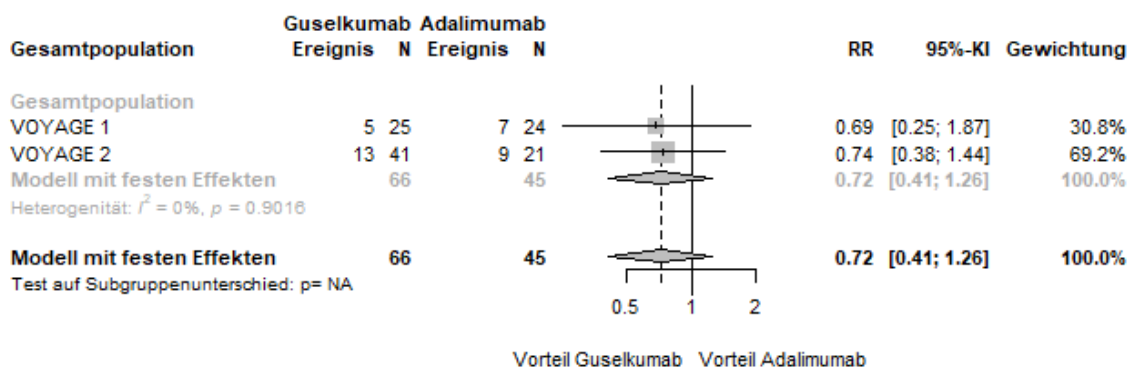


Abbildung 4-36: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT



Meta-Analyse: Jegliche unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis zu Woche 28

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis zu Woche 28 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den

jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Abbildung 4-37: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT

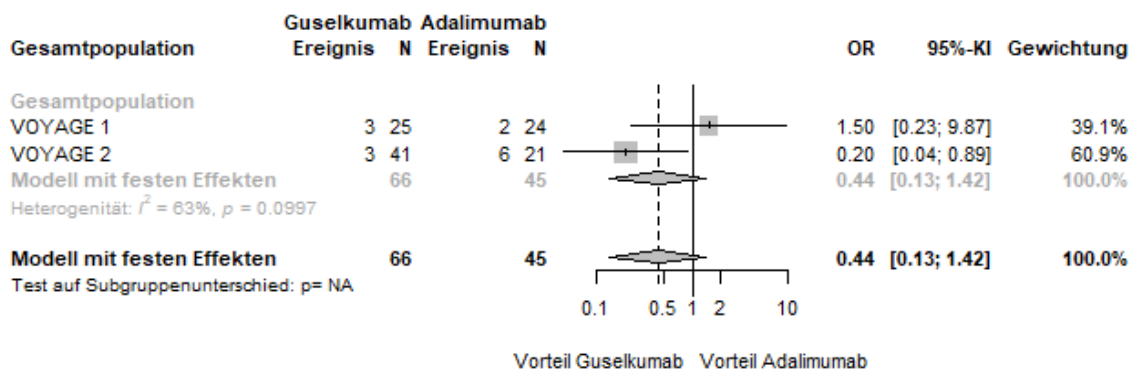
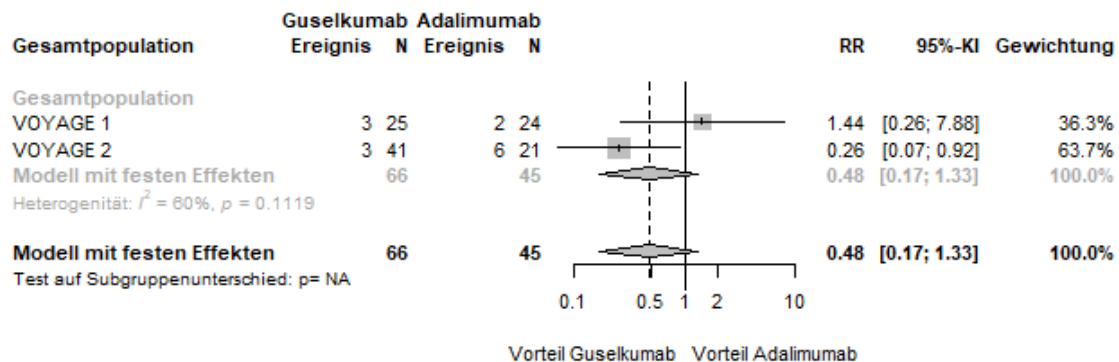


Abbildung 4-38: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT



Meta-Analyse: Jegliche unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege zu Woche 28

Für jegliche unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 herangezogen.

Meta-Analyse: Jegliche unerwünschte Ereignisse: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zu Woche 28

Für jegliche unerwünschte Ereignisse: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 herangezogen.

Meta-Analyse: Jegliche unerwünschte Ereignisse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zu Woche 28

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zu Woche 28 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Abbildung 4-39: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT

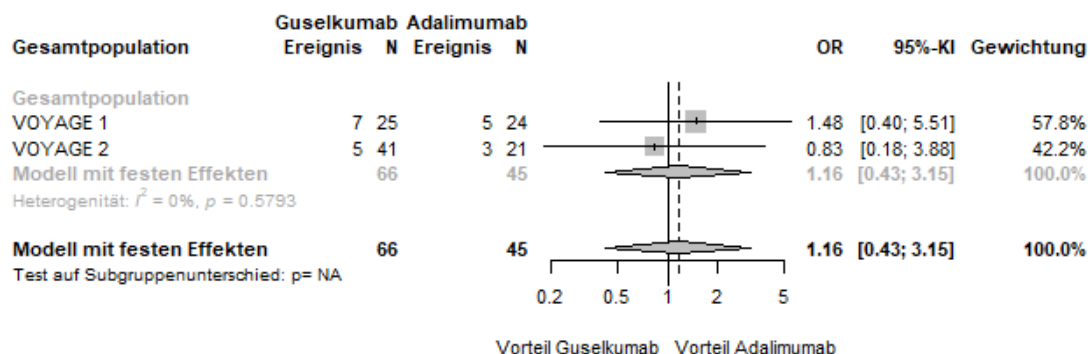
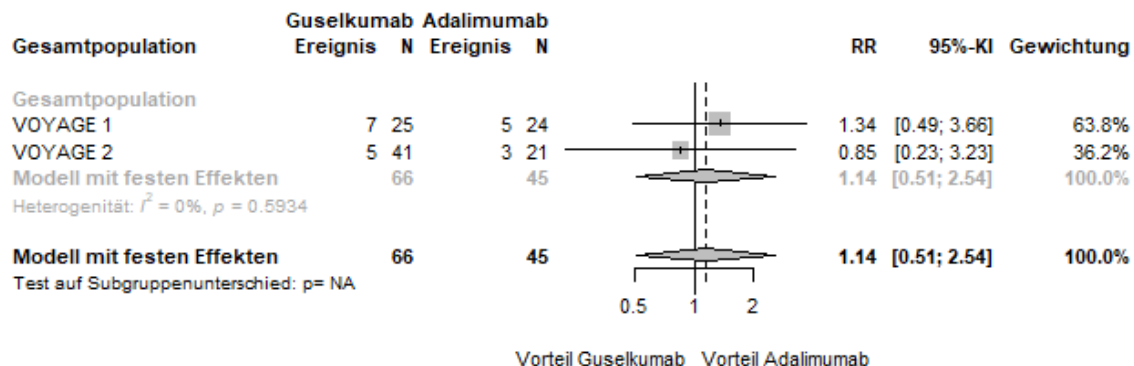


Abbildung 4-40: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT



Meta-Analyse: Jegliche unerwünschte Ereignisse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Arthralgie zu Woche 28

Für jegliche unerwünschte Ereignisse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Arthralgie zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 herangezogen.

Meta-Analyse: Jegliche unerwünschte Ereignisse: Erkrankungen des Nervensystems zu Woche 28

Für jegliche unerwünschte Ereignisse: Erkrankungen des Nervensystems zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 herangezogen.

Meta-Analyse: Jegliche unerwünschte Ereignisse: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zu Woche 28

Für jegliche unerwünschte Ereignisse: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 herangezogen.

Meta-Analyse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 28

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Aus diesem Grund kann auch keine Meta-Analyse auf SOC/PT Ebene erfolgen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Aus diesem Grund kann auch keine Meta-Analyse auf SOC/PT Ebene erfolgen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbbeschwerden zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Brustkorbbeschwerden zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten: Untersuchungen zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten: Untersuchungen zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten: Untersuchungen – Leberenzym erhöht zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten: Untersuchungen – Leberenzym erhöht zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 28

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 28 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden

die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Abbildung 4-41: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT

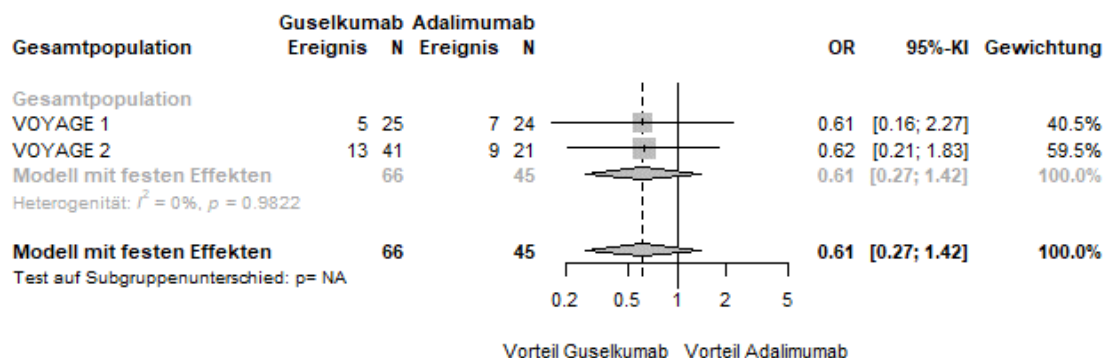
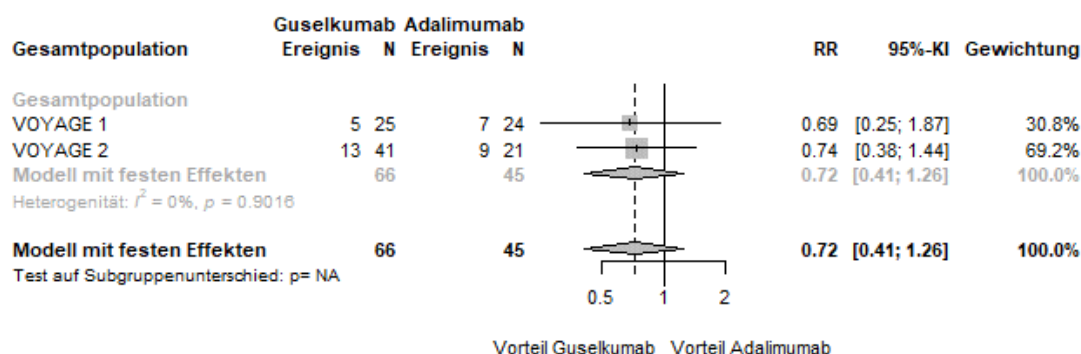


Abbildung 4-42: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT



Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Zahnabszess zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Zahnabszess zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Herpes simplex zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Herpes simplex zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der

Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Candida der Haut zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Candida der Haut zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis zu Woche 28

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis zu Woche 28 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Abbildung 4-43: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT

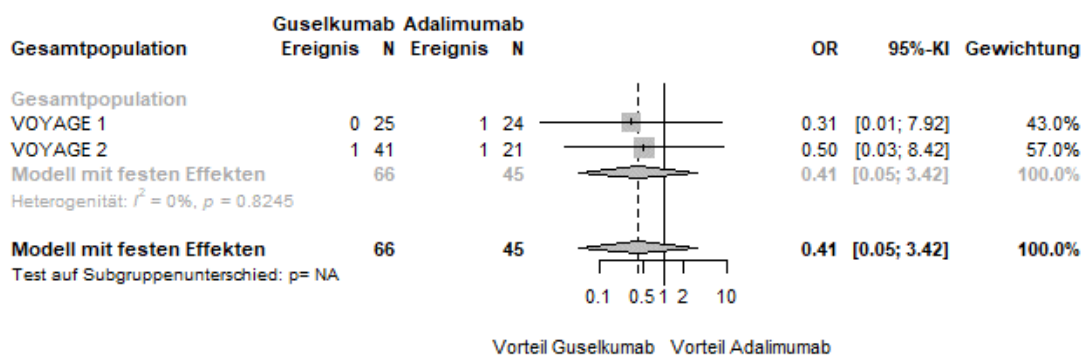
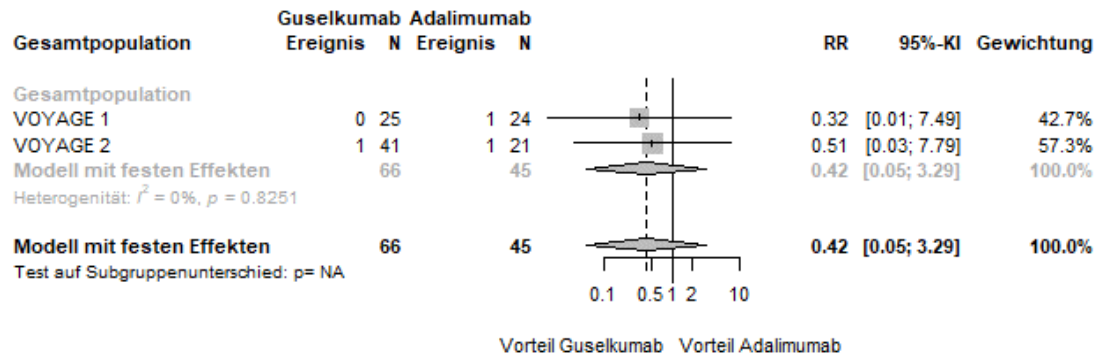


Abbildung 4-44: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT



Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Tinea versicolor zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Tinea versicolor zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Otitis externa zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Otitis externa zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der

Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gaströenteritis durch Parasiten zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gaströenteritis durch Parasiten zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pharyngitis zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pharyngitis zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Tonsillitis zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Tonsillitis zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virale Infektion der oberen Atemwege zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virale Infektion der oberen Atemwege zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bakterielle Zystitis zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bakterielle Zystitis zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infizierter Biss zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infizierter Biss zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Grippe zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Grippe zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasenherpes zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasenherpes zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis viral zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis viral zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Follikulitis zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Follikulitis zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Abszess an der Injektionsstelle zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und

parasitäre Erkrankungen – Abszess an der Injektionsstelle zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Hidradenitis zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Hidradenitis zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Schmerzen im Oropharynx zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Schmerzen im Oropharynx zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl

unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Augenerkrankungen zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Augenerkrankungen zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Augenerkrankungen – Keratitis zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Augenerkrankungen – Keratitis zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – Anogenitalwarzen zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – Anogenitalwarzen zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – Papillom der Haut zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – Papillom der Haut zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 28

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 28 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Abbildung 4-45: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT

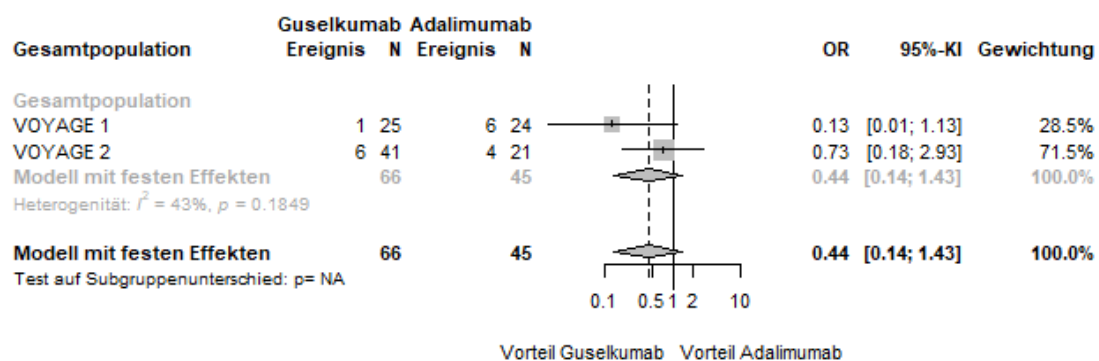
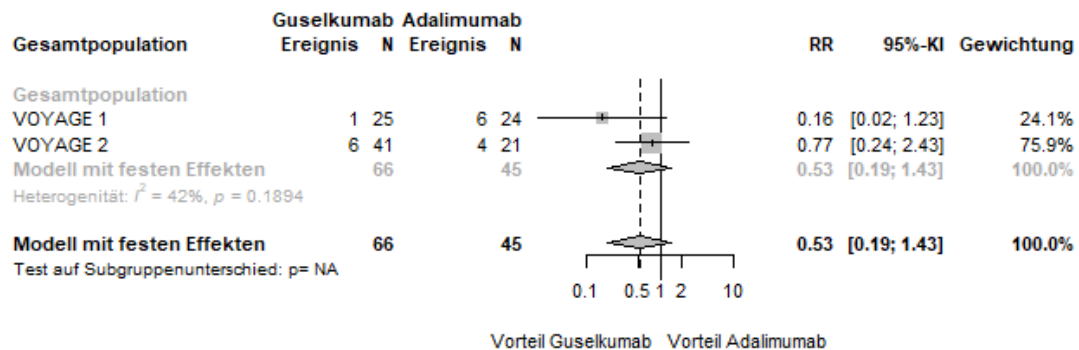


Abbildung 4-46: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT



Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege zu Woche 28

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege zu Woche 28 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Abbildung 4-47: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT

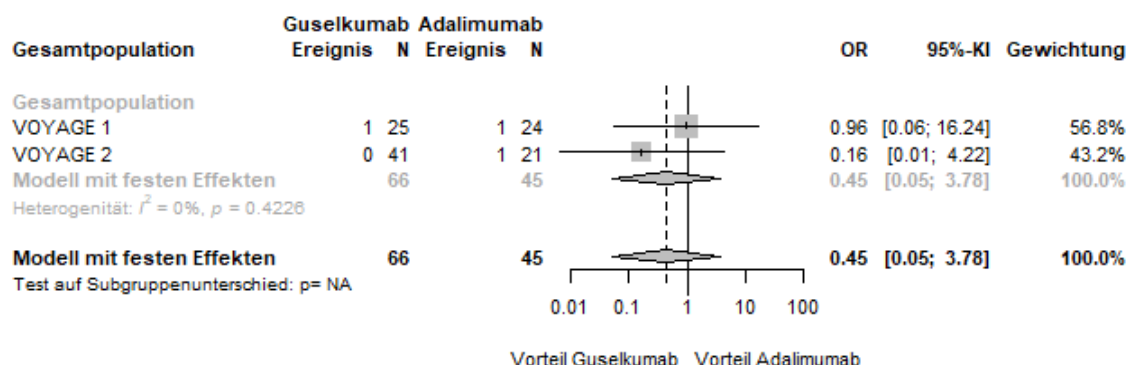
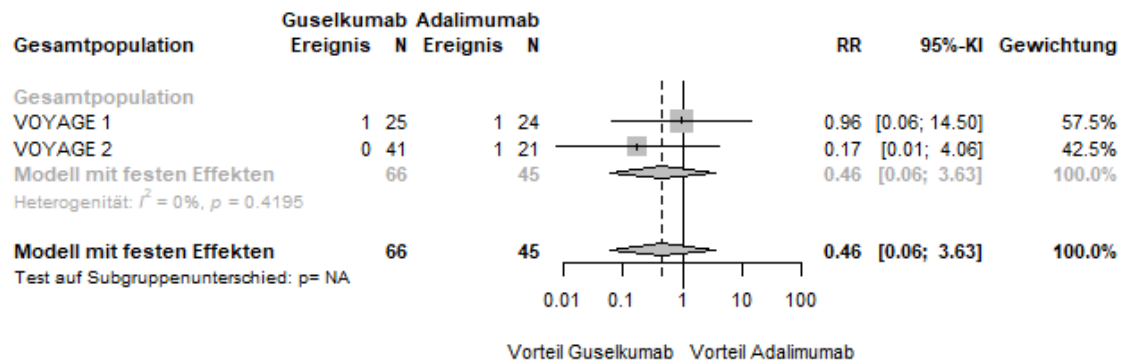


Abbildung 4-48: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT



Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis zu Woche 28

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis zu Woche 28 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Abbildung 4-49: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT

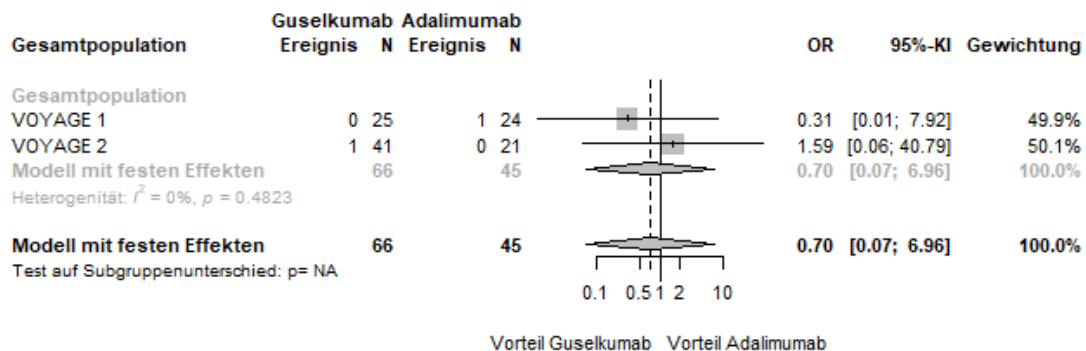
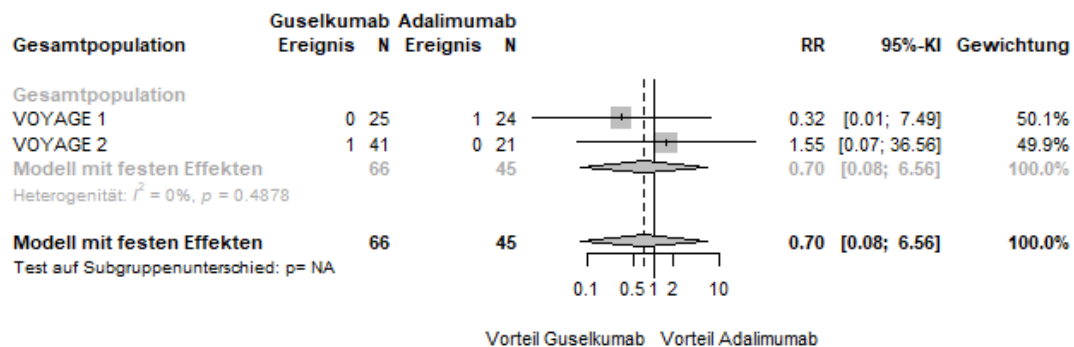


Abbildung 4-50: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT



Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Zahnabszess zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Zahnabszess zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bakterielle Zystitis zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bakterielle Zystitis zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infizierter Biss zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infizierter Biss zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gastroenteritis durch Parasiten zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gastroenteritis durch Parasiten zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pharyngitis zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pharyngitis zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Tonsillitis zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Tonsillitis zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Abszess an der Injektionsstelle zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Abszess an der Injektionsstelle zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine

Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Augenerkrankungen zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Augenerkrankungen zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Augenerkrankungen – Keratitis zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Augenerkrankungen – Keratitis zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 28

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 28 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Abbildung 4-51: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT

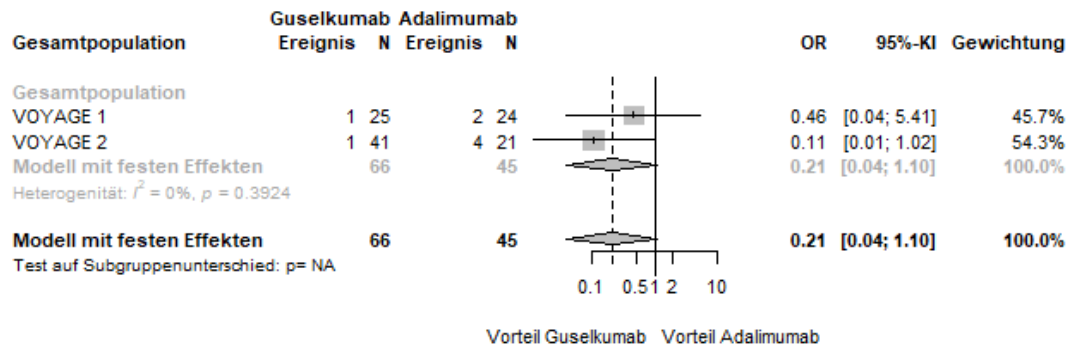
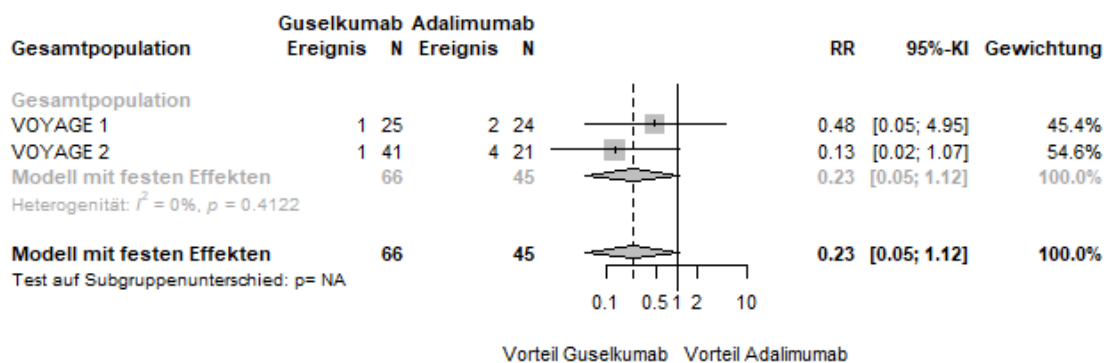


Abbildung 4-52: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT



Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse Reaktionen an der Einstichstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Verfärbung an der Injektionsstelle zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Verfärbung an der Injektionsstelle zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichsstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Erythem an der Injektionsstelle zu Woche 28

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichsstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Erythem an der Injektionsstelle zu Woche 28 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Abbildung 4-53: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichsstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Erythem an der Injektionsstelle zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT

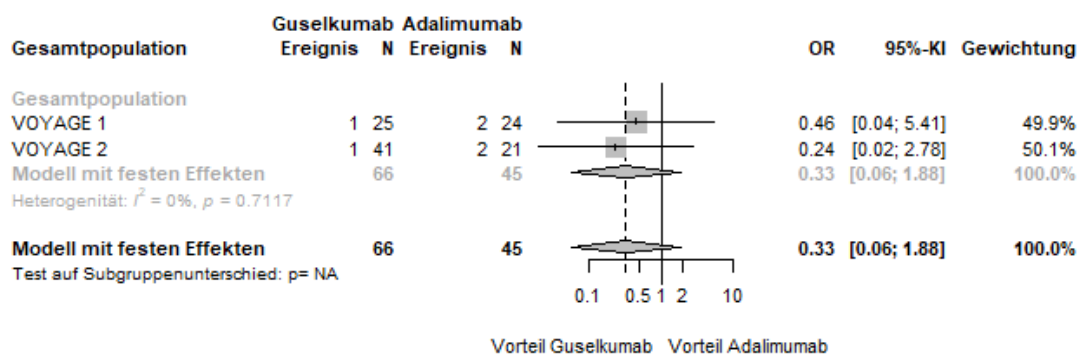
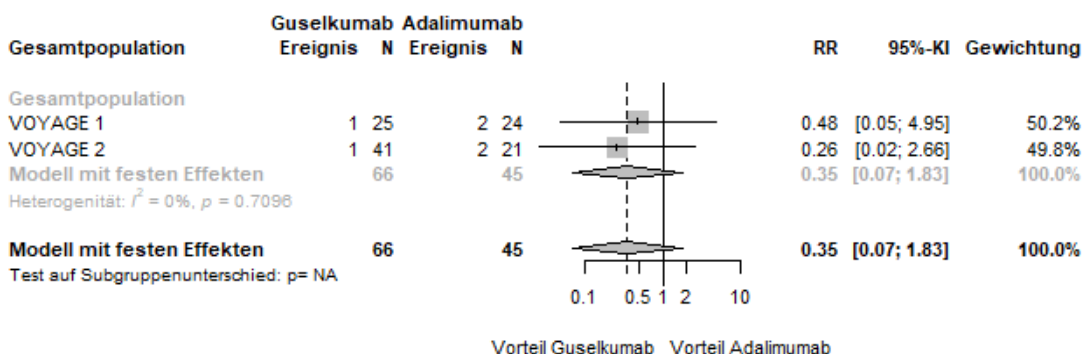


Abbildung 4-54: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichsstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Erythem an der Injektionsstelle zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT



Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichsstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schwellung an der Injektionsstelle zu Woche 28

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichsstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schwellung an der Injektionsstelle zu Woche 28 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Abbildung 4-55: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichsstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schwellung an der Injektionsstelle zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT

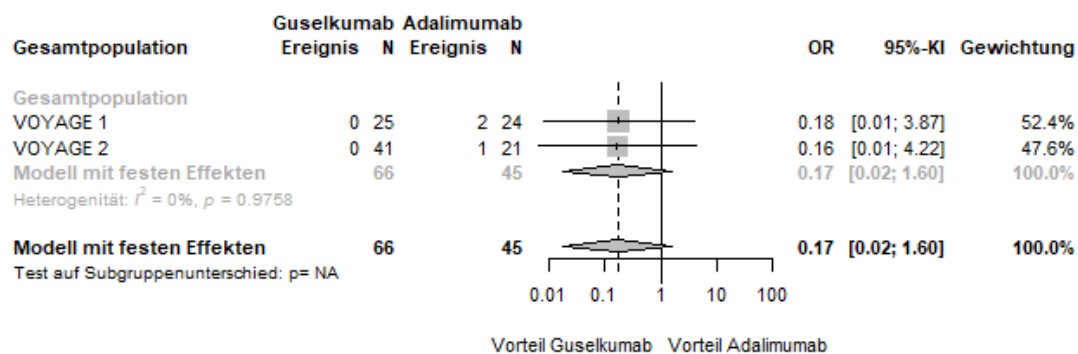
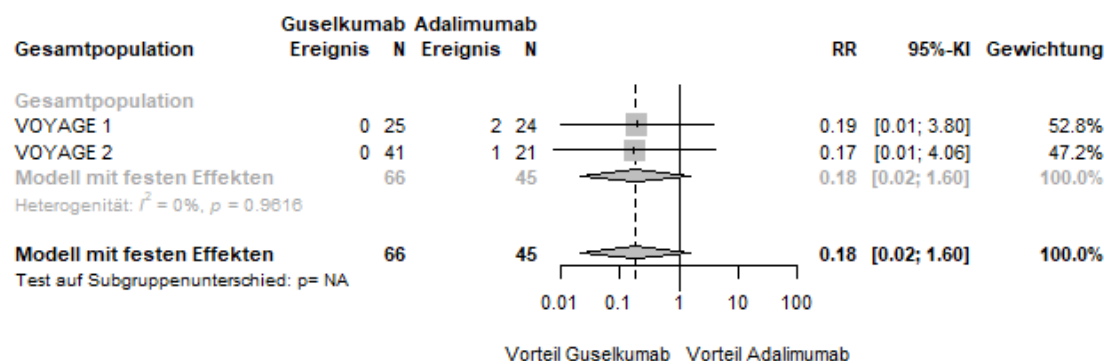


Abbildung 4-56: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichsstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schwellung an der Injektionsstelle zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT



Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichsstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Blauer Fleck an der Injektionsstelle zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichsstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Blauer Fleck an der Injektionsstelle zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichsstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jucken an der Injektionsstelle zu Woche 28

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichsstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jucken an der Injektionsstelle zu Woche 28 der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen.

Abbildung 4-57: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichsstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jucken an der Injektionsstelle zu Woche 28 (Odds Ratio) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT

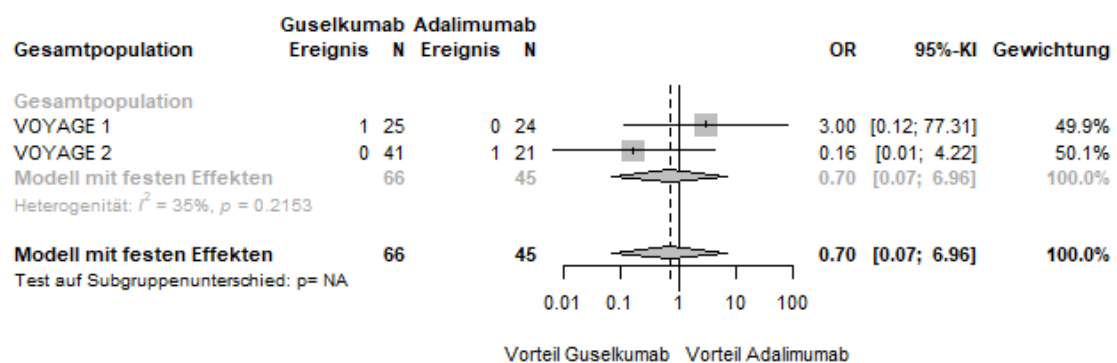
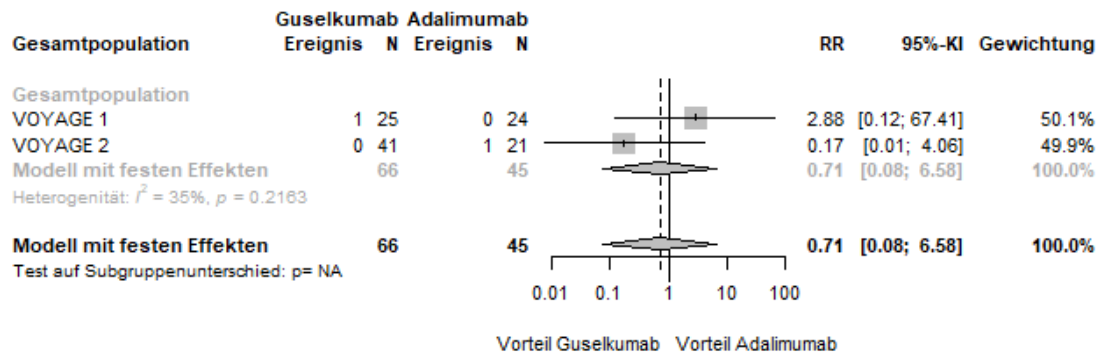


Abbildung 4-58: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jucken an der Injektionsstelle zu Woche 28 (Relatives Risiko) aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 – RCT



Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Injektionsstelle Hämatom zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Injektionsstelle Hämatom zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schmerzen an der Injektionsstelle zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schmerzen an der Injektionsstelle zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Urtikaria an der Injektionsstelle zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Urtikaria an der Injektionsstelle zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Wärme an der Injektionsstelle zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Wärme an der Injektionsstelle zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie VOYAGE 2 zu Woche 28 herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 28

Für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 28 erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zu Woche 28 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Aus diesem Grund kann auch keine Meta-Analyse auf SOC/PT Ebene erfolgen.

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Meta-Analyse zu Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC ^a PT ^a		Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W	
		OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Gesamte SOC	<i>Meta-Analyse</i>	0,81 [0,29; 2,27] p=0,6870	0,83 [0,35; 1,94] p=0,6631
	<i>Heterogenität ^c</i>	p=0,1956	p=0,1970
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamte SOC	<i>Meta-Analyse</i>	0,61 [0,27; 1,42] p=0,2543	0,72 [0,41; 1,26] p=0,2520
	<i>Heterogenität ^c</i>	p=0,9822	p=0,9016
Nasopharyngitis	<i>Meta-Analyse</i>	0,44 [0,13; 1,42] p=0,1673	0,48 [0,17; 1,33] p=0,1589
	<i>Heterogenität ^c</i>	p=0,0997	p=0,1119
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Gesamte SOC	<i>Meta-Analyse</i>	1,16 [0,43; 3,15] p=0,7710	1,14 [0,51; 2,54] p=0,7473
	<i>Heterogenität ^c</i>	p=0,5793	p=0,5934
a: MedDRA-Version Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Gesamteffekt zu OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet aus Modell mit festen Effekten; Gewichtung durch Inverse der Varianz; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI; ggf. Nullzellenkorrektur c: p-Wert berechnet mittels Cochrane Q-Test Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)			

In der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 treten für jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 28 keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen dem Behandlungs- und Kontrollarm auf.

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Meta-Analyse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC ^a PT ^a		Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W	
		OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamte SOC	<i>Meta-Analyse</i>	0,61 [0,27; 1,42] p=0,2543	0,72 [0,41; 1,26] p=0,2520
	<i>Heterogenität ^c</i>	p=0,9822	p=0,9016
Bronchitis	<i>Meta-Analyse</i>	0,41 [0,05; 3,42] p=0,4064	0,42 [0,05; 3,29] p=0,4080
	<i>Heterogenität ^c</i>	p=0,8245	p=0,8251
a: MedDRA-Version Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Gesamteffekt zu OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet aus Modell mit festen Effekten; Gewichtung durch Inverse der Varianz; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI; ggf. Nullzellenkorrektur c: p-Wert berechnet mittels Cochrane Q-Test Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)			

In der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 treten für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen dem Behandlungs- und Kontrollarm auf.

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Meta-Analyse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC ^a PT ^a		Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W	
		OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamte SOC	Meta-Analyse	0,44 [0,14; 1,43] p=0,1723	0,53 [0,19; 1,43] p=0,2095
	Heterogenität ^c	p=0,1849	p=0,1894
Infektion der oberen Atemwege	Meta-Analyse	0,45 [0,05; 3,78] p=0,4601	0,46 [0,06; 3,63] p=0,4636
	Heterogenität ^c	p=0,4226	p=0,4195
Bronchitis	Meta-Analyse	0,70 [0,07; 6,96] p=0,7612	0,70 [0,08; 6,56] p=0,7583
	Heterogenität ^c	p=0,4823	p=0,4878
a: MedDRA-Version Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Gesamteffekt zu OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet aus Modell mit festen Effekten; Gewichtung durch Inverse der Varianz; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI; ggf. Nullzellenkorrektur c: p-Wert berechnet mittels Cochrane Q-Test Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)			

In der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 treten für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28 keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen dem Behandlungs- und Kontrollarm auf.

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Meta-Analyse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 auf SOC/PT-Ebene aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC ^a PT ^a		Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W	
		OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Gesamte SOC	<i>Meta-Analyse</i>	0,21 [0,04; 1,10] p=0,0644	0,23 [0,05; 1,12] p=0,0696
	<i>Heterogenität ^c</i>	p=0,3924	p=0,4122
Erythem an der Injektionsstelle	<i>Meta-Analyse</i>	0,33 [0,06; 1,88] p=0,2121	0,35 [0,07; 1,83] p=0,2145
	<i>Heterogenität ^c</i>	p=0,7117	p=0,7096
Schwellung an der Injektionsstelle	<i>Meta-Analyse</i>	0,70 [0,07; 6,96] p=0,7619	0,71 [0,08; 6,58] p=0,7610
	<i>Heterogenität ^c</i>	p=0,2153	p=0,2163
Jucken an der Injektionsstelle	<i>Meta-Analyse</i>	0,17 [0,02; 1,60] p=0,1215	0,18 [0,02; 1,60] p=0,1246
	<i>Heterogenität ^c</i>	p=0,9758	p=0,9616
a: MedDRA-Version Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Gesamteffekt zu OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet aus Modell mit festen Effekten; Gewichtung durch Inverse der Varianz; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI; ggf. Nullzellenkorrektur c: p-Wert berechnet mittels Cochrane Q-Test Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)			

In der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 treten für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen dem Behandlungs- und Kontrollarm auf.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Subgruppenanalysen - RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle

¹⁶ unbesetzt

notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 0 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-65 gibt eine Übersicht über die in den SAP der jeweiligen für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien präspezifizierten Subgruppenmerkmale sowie die dazugehörigen Kategorien. Diese werden für alle betrachteten Endpunkte dargestellt. Präspezifizierte Subgruppen, welche aufgrund des im vorliegenden Dossier notwendigen Zuschnitts der Studienpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5) nicht länger relevant sind, werden in der Tabelle entsprechend ausgewiesen. Alle Abweichungen zu den in den SAP präspezifizierten Subgruppen werden in Tabelle 4-66 aufgezeigt. In Tabelle 4-67 findet sich daraus folgend eine Übersicht, für die im Dossier berichteten Subgruppenmerkmale sowie der dazugehörigen Subgruppenkategorien.

Tabelle 4-65: Übersicht über im SAP präspezifizierte Subgruppen mit assoziierten Subgruppenkategorien

Subgruppenmerkmal	Subgruppenkategorien	
	VOYAGE 1	VOYAGE 2
Demographische Charakteristika		
Geschlecht	Männlich	Männlich
	Weiblich	Weiblich
Abstammung	<i>Unterteilung nicht präspezifiziert</i>	<i>Unterteilung nicht präspezifiziert</i>
Alter (Jahre) zu Baseline	< 45	< 45
	≥ 45 bis < 65	≥ 45 bis < 65
	≥ 65	≥ 65
Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90	≤ 90
	> 90	> 90
Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	1. Quartil	1. Quartil
	2. Quartil	2. Quartil
	3. Quartil	3. Quartil
	4. Quartil	4. Quartil

BMI (kg / m ²) zu Baseline	Normal (< 25)	Normal (< 25)
	Übergewicht (≥ 25 bis < 30)	Übergewicht (≥ 25 bis < 30)
	Adipös (≥ 30)	Adipös (≥ 30)
Geografische Region	Nordamerika	Nordamerika
	Nicht Nordamerika	Nicht Nordamerika
Erkrankungsspezifische Charakteristika		
Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25	< 25
	≥ 25	≥ 25
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15	< 15
	≥ 15	≥ 15
PASI Wert zu Baseline	< 20	< 20
	≥ 20	≥ 20
BSA-Wert zu Baseline	< 20 %	< 20 %
	≥ 20 %	≥ 20 %
IGA-Wert zu Baseline	< 4	< 4
	4	4
DLQI-Wert zu Baseline	< 10	< 10
	≥ 10	≥ 10
Psoriasis Arthritis ^a	Ja	Ja
	Nein ^b	Nein ^b
Medizinische Vorgeschichte		
Vorbehandlung mit TNF-Inhibitoren ^a	Therapie nie erhalten	Therapie nie erhalten
	Therapie erhalten ^b	Therapie erhalten ^b
Vorbehandlung mit Phototherapie	Therapie nie erhalten	Therapie nie erhalten
	Therapie erhalten	Therapie erhalten
Vorbehandlung mit nicht-biologischer systemischer Therapie ^a	Therapie nie erhalten ^b	Therapie nie erhalten ^b
	Therapie erhalten	Therapie erhalten
Vorbehandlung mit Biologika ^a	Therapie nie erhalten	Therapie nie erhalten
	Therapie erhalten ^b	Therapie erhalten ^b
Vorbehandlung mit nicht-biologischer systemischer Therapie oder Biologika ^a	Therapie nie erhalten ^b	Therapie nie erhalten ^b
	Therapie erhalten	Therapie erhalten

Vorbehandlung mit IL-12/23-Inhibitoren ^a	Therapie nie erhalten	Therapie nie erhalten
	Therapie erhalten ^b	Therapie erhalten ^b
Vorbehandlung mit IL-17-Inhibitoren ^a	Therapie nie erhalten	Therapie nie erhalten
	Therapie erhalten ^b	Therapie erhalten ^b

a: Durch den vollständigen Ausschluss der Merkmalsträger aus der ITT-Label-Population des Teilanwendungsgebietes A wird diese Subgruppe im weiteren Verlauf nicht dargestellt

b: Durch den Ausschluss der einzelnen Subgruppenkategorie aus der ITT-Label-Population des Teilanwendungsgebietes A wird diese Subgruppenkategorie im weiteren Verlauf nicht dargestellt

Folgende Subgruppen wurden außerdem im SAP für die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 präspezifiziert, allerdings nur bei genügend großer Anzahl an Merkmalsträgern ausgewertet:

- Studienteilnehmer, die ein inadäquates Ansprechen hatten, intolerant waren oder eine Kontraindikation zu einer dieser drei nicht-biologischen systemischen Therapien hatten (PUVA, MTX oder Cyclosporin)
- Studienteilnehmer, die ein inadäquates Ansprechen hatten, intolerant waren oder eine Kontraindikation zu einer dieser drei biologischen systemischen Therapien hatten (Etanercept, Infliximab oder Ustekinumab)
- Studienteilnehmer, die ein inadäquates Ansprechen hatten, intolerant waren oder eine Kontraindikation zu Etanercept hatten

Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SAP: Statistischer Analyseplan; TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 4-66: Ergänzende Hinweise zur im Dossier vorgenommenen Darstellungsweise der Subgruppen

Subgruppenmerkmal	Subgruppenausprägung SAP	Subgruppenausprägung Dossier	Begründung
VOYAGE 1			
Abstammung	Unterteilung nicht präspezifiziert	Weiß	Der Fragestellung angemessene Ausprägung definiert;
		Andere	Subgruppenmerkmal wurden im SAP nicht präspezifiziert
VOYAGE 2			
Abstammung	Unterteilung nicht präspezifiziert	Weiß	Der Fragestellung angemessene Ausprägung definiert;
		Andere	Subgruppenmerkmal wurden im SAP nicht präspezifiziert.

Tabelle 4-67: Zusammenfassende Übersicht über im Dossier berichtete Subgruppen mit assoziierten Subgruppenkategorien

Subgruppenmerkmal	Subgruppenkategorien	
	VOYAGE 1	VOYAGE 2
Demographische Charakteristika		
Geschlecht	Männlich	Männlich
	Weiblich	Weiblich
Abstammung	Weiß	Weiß
	Andere	Andere
Alter (Jahre) zu Baseline	< 45	< 45
	≥ 45 bis < 65	≥ 45 bis < 65
	≥ 65	≥ 65
Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90	≤ 90
	> 90	> 90
Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	1. Quartil	1. Quartil
	2. Quartil	2. Quartil
	3. Quartil	3. Quartil
	4. Quartil	4. Quartil
BMI (kg / m ²) zu Baseline	Normal (< 25)	Normal (< 25)
	Übergewicht (≥ 25 bis < 30)	Übergewicht (≥ 25 bis < 30)
	Adipös (≥ 30)	Adipös (≥ 30)
Geografische Region	Nordamerika	Nordamerika
	Nicht Nordamerika	Nicht Nordamerika
Erkrankungsspezifische Charakteristika		
Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25	< 25
	≥ 25	≥ 25
Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15	< 15
	≥ 15	≥ 15
PASI Wert zu Baseline	< 20	< 20
	≥ 20	≥ 20
BSA-Wert zu Baseline	< 20 %	< 20 %
	≥ 20 %	≥ 20 %

IGA-Wert zu Baseline	< 4	< 4
	4	4
DLQI-Wert zu Baseline	< 10	< 10
	≥ 10	≥ 10
Psoriasis Arthritis ^a	Ja	Ja
	Nein ^b	Nein ^b
Medizinische Vorgeschichte		
Vorbehandlung mit TNF-Inhibitoren ^a	Therapie nie erhalten	Therapie nie erhalten
	Therapie erhalten ^b	Therapie erhalten ^b
Vorbehandlung mit Phototherapie	Therapie nie erhalten	Therapie nie erhalten
	Therapie erhalten	Therapie erhalten
Vorbehandlung mit nicht-biologischer systemischer Therapie ^a	Therapie nie erhalten ^b	Therapie nie erhalten ^b
	Therapie erhalten	Therapie erhalten
Vorbehandlung mit Biologika ^a	Therapie nie erhalten	Therapie nie erhalten
	Therapie erhalten ^b	Therapie erhalten ^b
Vorbehandlung mit nicht-biologischer systemischer Therapie oder Biologika ^a	Therapie nie erhalten ^b	Therapie nie erhalten ^b
	Therapie erhalten	Therapie erhalten
Vorbehandlung mit IL-12/23-Inhibitoren ^a	Therapie nie erhalten	Therapie nie erhalten
	Therapie erhalten ^b	Therapie erhalten ^b
Vorbehandlung mit IL-17-Inhibitoren ^a	Therapie nie erhalten	Therapie nie erhalten
	Therapie erhalten ^b	Therapie erhalten ^b
a: Durch den vollständigen Ausschluss der Merkmalsträger aus der Label-Population des Teilanwendungsgebietes A wird diese Subgruppe im weiteren Verlauf nicht dargestellt b: Durch den Ausschluss der einzelnen Subgruppenkategorie aus der Label-Population des Teilanwendungsgebietes A wird diese Subgruppenkategorie im weiteren Verlauf nicht dargestellt Folgende Subgruppen wurden außerdem im SAP für die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 präspezifiziert, allerdings nur bei genügend großer Anzahl an Merkmalsträgern ausgewertet: • Studienteilnehmer, die ein inadäquates Ansprechen hatten, intolerant waren oder eine Kontraindikation zu einer dieser drei nicht-biologischen systemischen Therapien hatten (PUVA, Methotrexat oder Cyclosporin) • Studienteilnehmer, die ein inadäquates Ansprechen hatten, intolerant waren oder eine Kontraindikation zu einer dieser drei biologischen systemischen Therapien hatten (Etanercept, Infliximab oder Ustekinumab) • Studienteilnehmer, die ein inadäquates Ansprechen hatten, intolerant waren oder eine Kontraindikation zu Etanercept hatten Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; SAP: Statistischer Analyseplan; TNF: Tumornekrosefaktor		

Tabelle 4-68: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus RCT für Meta-Analyse (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) für demographische Charakteristika

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	BMI (kg / m ²) zu Baseline	Geografische Region
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Meta-Analyse	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24							
VOYAGE 1	•	•	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	•
VOYAGE 2	•	•	•	•	n.d.	•	•
Meta-Analyse	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48							
VOYAGE 1	•	•	n.d.	•	n.d.	n.d.	•
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24							
VOYAGE 1	•	•	•	•	n.d.	•	•
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Meta-Analyse	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSIScore von 0 zu Woche 24							
VOYAGE 1	•	•	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	•
VOYAGE 2	•	•	•	n.d.	n.d.	n.d.	•
Meta-Analyse	•	•	•	•	n.d.	•	•
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSIScore von 0 zu Woche 48							
VOYAGE 1	•	•	n.d.	•	n.d.	•	•

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	BMI (kg / m ²) zu Baseline	Geografische Region
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24							
VOYAGE 1	•	•	•	•	n.d.	n.d.	•
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	n.d.	•
Meta-Analyse	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48							
VOYAGE 1	•	•	•	•	n.d.	•	•
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Meta-Analyse	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	BMI (kg / m ²) zu Baseline	Geografische Region
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Meta- Analyse	•	•	•	•	•	•	•
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 28							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta- Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta- Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta- Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28							
VOYAGE 1	n.d.	•	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	•
VOYAGE 2	•	•	•	•	n.d.	•	•
Meta- Analyse	•	•	•	•	•	•	•

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	BMI (kg / m ²) zu Baseline	Geografische Region
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48							
VOYAGE 1	●	●	●	●	n.d.	●	●
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 28							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta- Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	●	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	●
Meta- Analyse	●	●	n.d.	●	n.d.	●	●
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta- Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 28							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta- Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	BMI (kg / m ²) zu Baseline	Geografische Region
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
• A priori geplante Subgruppenanalyse. ○ Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; MCS: Mental Component Score; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; NPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)							

Tabelle 4-69: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus RCT für Meta-Analyse (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) für erkrankungsspezifische Charakteristika

Endpunkt Studie	Erkrankungs- dauer der Pso- riasis (Jahre)	Alter (Jahre) bei Diagnose	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline	DLQI-Wert zu Baseline	Psoriasis Arthritis
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Meta- Analyse	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	•
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Meta- Analyse	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•

Endpunkt Studie	Erkrankungs- dauer der Psor- iasis (Jahre)	Alter (Jahre) bei Diagnose	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline	DLQI-Wert zu Baseline	Psoriasis Arthritis
Meta- Analyse	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	•	•	n.d.	•
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Meta- Analyse	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score von 0 zu Woche 48							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
Meta- Analyse	•	•	•	•	•	•	n.d.
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Meta- Analyse	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Meta- Analyse	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta- Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	Erkrankungs- dauer der Pso- riasis (Jahre)	Alter (Jahre) bei Diagnose	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline	DLQI-Wert zu Baseline	Psoriasis Arthritis
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	n.d.
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	n.d.
Meta- Analyse	•	•	•	•	•	•	n.d.
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	n.d.
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 28							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta- Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta- Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	Erkrankungs- dauer der Psor- iasis (Jahre)	Alter (Jahre) bei Diagnose	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline	DLQI-Wert zu Baseline	Psoriasis Arthritis
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta- Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28							
VOYAGE 1	•	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	•
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Meta- Analyse	•	•	•	•	•	•	•
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 28							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta- Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	•	•
Meta- Analyse	•	•	•	•	•	•	•
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	•

Endpunkt Studie	Erkrankungs- dauer der Pso- riasis (Jahre)	Alter (Jahre) bei Diagnose	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline	DLQI-Wert zu Baseline	Psoriasis Arthritis
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta- Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 28							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta- Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
• A priori geplante Subgruppenanalyse. ○ Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; MCS: Mental Component Score; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)							

Tabelle 4-70: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus RCT für Meta-Analyse (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) für Charakteristika der Therapiehistorie

Endpunkt Studie	Anti-TNF α Wirkstoff	Biologika	IL-12/23- Inhibitoren	IL-17- Inhibitoren	Nicht-biologische systemische Therapie	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Meta- Analyse	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	n.d.
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Meta- Analyse	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Meta- Analyse	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSIScore von 0 zu Woche 24							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	n.d.
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Meta- Analyse	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSIScore von 0 zu Woche 48							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•

Endpunkt Studie	Anti-TNF α Wirkstoff	Biologika	IL-12/23- Inhibitoren	IL-17- Inhibitoren	Nicht-biologische systemische Therapie	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Meta- Analyse	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Meta- Analyse	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta- Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpunkt Studie	Anti-TNF α Wirkstoff	Biologika	IL-12/23- Inhibitoren	IL-17- Inhibitoren	Nicht-biologische systemische Therapie	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	•
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	•
Meta- Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	•
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	•
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 28							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta- Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta- Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta- Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•

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

Endpunkt Studie	Anti-TNF α Wirkstoff	Biologika	IL-12/23- Inhibitoren	IL-17- Inhibitoren	Nicht-biologische systemische Therapie	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Meta- Analyse	•	•	•	•	•	•	•
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	•
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 28							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta- Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	•	•	•	•	•	•	•
Meta- Analyse	•	•	•	•	•	•	•
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 48							
VOYAGE 1	•	•	•	•	•	•	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta- Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	Anti-TNF α Wirkstoff	Biologika	IL-12/23- Inhibitoren	IL-17- Inhibitoren	Nicht-biologische systemische Therapie	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 28							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
VOYAGE 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta- Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 48							
VOYAGE 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
● A priori geplante Subgruppenanalyse. ○ Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; IL: Interleukin; MCS: Mental Component Score; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; NB-UVB: Schmalbandiges Ultraviolett-B-Licht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett-B Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)							

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-71, Tabelle 4-72 und Tabelle 4-73 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-71: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Meta-Analyse (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) für demographische Charakteristika

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	BMI (kg / m ²) zu Baseline	Geografische Region
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24							
VOYAGE 1	p=0,8138	p=0,0230	p=0,6796	p=0,5626	p=0,8812	p=0,1049	p=0,1477
VOYAGE 2	p=0,1120	p=0,3893	p=0,1949	p=0,7849	p=0,5608	p=0,1969	NA
Meta-Analyse	p=0,1614	p=0,0873	p=0,5734	p=0,7511	p=0,6797	p=0,2254	p=0,4849
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48							
VOYAGE 1	p=0,4774	p=0,0416	p=0,9634	p=0,9829	p=0,3059	p=0,4632	p=0,5355
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24							
VOYAGE 1	p=0,8679	NA	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=0,9970
VOYAGE 2	p=0,9348	NA	p=0,7196	p=0,4749	k.A.	p=0,6423	NA
Meta-Analyse	p=0,9161	NA	p=0,6694	p=0,1865	p=0,7710	p=0,6857	p=0,9090
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48							
VOYAGE 1	p=0,4671	NA	k.A.	p=0,5642	k.A.	k.A.	p=0,9643
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24							
VOYAGE 1	p=0,9751	p=0,3102	p=0,8418	p=0,4173	k.A.	p=0,8869	p=0,6814
VOYAGE 2	p=0,2553	NA	p=0,8933	p=0,8388	p=0,0334	p=0,2079	NA
Meta-Analyse	p=0,2095	p=0,8307	p=0,7105	p=0,3649	p=0,5648	p=0,1117	p=0,4162
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48							
VOYAGE 1	p=0,0293	p=0,4132	p=0,6863	p=0,8553	p=0,5528	p=0,4001	p=0,4074
Anteil der Patienten mit absolutem NPSI-Score von 0 zu Woche 24							
VOYAGE 1	p=0,7226	p=0,4033	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=0,0868
VOYAGE 2	p=0,4719	p=0,2411	p=0,7552	k.A.	k.A.	k.A.	NA

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	BMI (kg / m ²) zu Baseline	Geografische Region
Meta-Analyse	p=0,4401	p=0,3749	p=0,0871	p=0,5137	k.A.	p=0,5131	NA
Anteil der Patienten mit absolutem NPSI-Score von 0 zu Woche 48							
VOYAGE 1	p=0,3641	p=0,5033	k.A.	p=0,3161	k.A.	p=0,9604	p=0,1123
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24							
VOYAGE 1	p=0,9751	p=0,3102	p=0,8418	p=0,4173	k.A.	k.A.	p=0,6814
VOYAGE 2	p=0,2553	NA	p=0,8933	p=0,8388	p=0,0334	k.A.	NA
Meta-Analyse	p=0,8855	p=0,7962	p=0,8653	p=0,3823	p=0,6535	p=0,3770	p=0,7072
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48							
VOYAGE 1	p=0,0293	p=0,4132	p=0,6863	p=0,8553	k.A.	p=0,4001	p=0,4074
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 1	p=0,7226	p=0,1753	p=0,7591	p=0,3070	p=0,4250	p=0,1329	NA
VOYAGE 2	p=0,9181	NA	p=0,5555	p=0,3748	p=0,3418	p=0,3079	NA
Meta-Analyse	p=0,7301	NA	p=0,8505	p=0,9920	p=0,7741	p=0,9105	NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48							
VOYAGE 1	p=0,7226	p=0,1753	p=0,7591	p=0,3070	p=0,4250	p=0,0576	p=0,2757
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	p=0,1972	p=0,3462	p=0,6486	p=0,6010	p=0,8914	p=0,1922	NA
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	p=0,3119	NA	p=0,5004	p=0,5066	p=0,7495	p=0,2460	NA

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	BMI (kg / m ²) zu Baseline	Geografische Region
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28							
VOYAGE 1	p=0,7350	p=0,8250	p=0,8540	p=0,5940	p=0,1494	p=0,4075	p=0,9825
VOYAGE 2	p=0,4126	p=0,9014	p=0,4951	p=0,8992	p=0,8426	p=0,8501	p=0,8836
Meta-Analyse	p=0,3879	NA	p=0,0778	p=0,6598	p=0,9501	p=0,2176	NA
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48							
VOYAGE 1	p=0,7463	p=0,7414	p=0,7613	p=0,6497	p=0,2342	p=0,4666	p=0,9740
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 28							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	BMI (kg / m ²) zu Baseline	Geografische Region
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28							
VOYAGE 1	k.A.	p=0,9074	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=0,6996
VOYAGE 2	p=0,7177	p=0,5957	p=0,8450	p=0,6818	k.A.	p=0,7611	p=0,1797
Meta-Analyse	p=0,2456	p=0,1555	p=0,6091	p=0,4577	p=0,5471	p=0,9737	p=0,2529
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48							
VOYAGE 1	p=0,4611	p=0,5740	p=0,1513	p=0,8148	k.A.	p=0,9985	p=0,8664
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 28							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
VOYAGE 2	p=0,1934	NA	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	NA
Meta-Analyse	p=0,4670	NA	k.A.	p=0,9770	k.A.	p=0,7536	NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	BMI (kg / m ²) zu Baseline	Geografische Region
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 28							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; k.A.: keine Angabe; MCS: Mental Component Score; NA: nicht berechenbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)							

Tabelle 4-72: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Meta-Analyse (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) für erkrankungsspezifische Charakteristika

Endpunkt Studie	Erkrankungs- dauer der Psoriasis (Jahre)	Alter (Jahre) bei Diagnose	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline	DLQI-Wert zu Baseline	Psoriasis Arthritis
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24							
VOYAGE 1	p=0,7875	p=0,7895	p=0,2756	p=0,0863	p=0,7949	p=0,0170	NA
VOYAGE 2	p=0,7452	p=0,4848	p=0,6502	p=0,3140	p=0,9447	p=0,2690	NA
Meta-Analyse	p=0,9421	p=0,6004	p=0,5104	p=0,3212	p=0,7108	p=0,1114	NA
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48							
VOYAGE 1	p=0,1218	p=0,8087	p=0,4955	p=0,2070	p=0,1476	p=0,3711	NA
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	NA
VOYAGE 2	p=0,6546	p=0,5177	p=0,3056	p=0,3793	p=0,8417	p=0,9220	NA
Meta-Analyse	p=0,9218	p=0,5142	p=0,1917	p=0,6821	p=0,1311	p=0,2600	NA

Endpunkt Studie	Erkrankungs- dauer der Pso- riasis (Jahre)	Alter (Jahre) bei Diagnose	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline	DLQI-Wert zu Baseline	Psoriasis Arthritis
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48							
VOYAGE 1	p=0,9332	p=0,9605	p=0,1950	p=0,1967	p=0,1991	p=0,0171	NA
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24							
VOYAGE 1	p=0,7974	p=0,4529	p=0,9604	p=0,1349	p=0,0539	p=0,2219	NA
VOYAGE 2	p=0,3167	p=0,2739	p=0,3086	p=0,1619	p=0,3578	p=0,9737	NA
Meta- Analyse	p=0,5062	p=0,1539	p=0,6375	p=0,2494	p=0,0699	p=0,6502	NA
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48							
VOYAGE 1	p=0,4260	p=0,9707	p=0,6957	p=0,2573	p=0,1509	p=0,1142	NA
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score von 0 zu Woche 24							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	p=0,4565	p=0,1107	k.A.	NA
VOYAGE 2	p=0,7695	p=0,6963	p=0,3160	p=0,8425	p=0,0387	p=0,4196	NA
Meta- Analyse	p=0,7799	p=0,9932	p=0,1839	p=0,4923	p=0,0556	p=0,8186	NA
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score von 0 zu Woche 48							
VOYAGE 1	p=0,6904	p=0,5924	p=0,6743	p=0,9134	p=0,0188	p=0,3476	NA
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24							
VOYAGE 1	p=0,5049	p=0,4152	p=0,9041	p=0,0511	p=0,5388	p=0,4978	NA
VOYAGE 2	p=0,5838	p=0,0178	p=0,6212	p=0,3580	p=0,5474	NA	NA
Meta- Analyse	p=0,5027	p=0,6891	p=0,7365	p=0,0414	p=0,2371	p=0,5135	NA
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48							
VOYAGE 1	p=0,5946	p=0,4552	p=0,3021	p=0,0213	p=0,1687	p=0,1763	NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 1	p=0,5139	p=0,7371	p=0,0250	p=0,0556	p=0,1863	p=0,5894	NA
VOYAGE 2	p=0,3566	p=0,2765	p=0,2669	p=0,6494	p=0,4337	p=0,1408	NA
Meta- Analyse	p=0,8861	p=0,4738	p=0,0407	p=0,0693	p=0,2010	p=0,8937	NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48							
VOYAGE 1	p=0,5139	p=0,7240	p=0,0250	p=0,0556	p=0,1863	p=0,8366	NA

Endpunkt Studie	Erkrankungs- dauer der Pso- riasis (Jahre)	Alter (Jahre) bei Diagnose	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline	DLQI-Wert zu Baseline	Psoriasis Arthritis
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta- Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	p=0,5021	p=0,5048	p=0,4243	p=0,0727	p=0,5521	p=0,7922	NA
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	p=0,0580	p=0,8437	p=0,8618	p=0,6841	p=0,3942	p=0,3767	NA
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28							
VOYAGE 1	p=0,2172	p=0,9322	p=0,8473	p=0,7591	p=0,4545	p=0,2085	k.A.
VOYAGE 2	p=0,2590	p=0,7255	p=0,5628	p=0,8013	p=0,4705	p=0,3441	k.A.
Meta- Analyse	p=0,4549	p=0,7875	p=0,6874	p=0,5581	p=0,1118	p=0,1687	k.A.
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48							
VOYAGE 1	p=0,4786	p=0,6824	p=0,9572	p=0,8467	p=0,7411	p=0,4196	k.A.
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 28							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta- Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	Erkrankungs- dauer der Psor- iasis (Jahre)	Alter (Jahre) bei Diagnose	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline	DLQI-Wert zu Baseline	Psoriasis Arthritis
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta- Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta- Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28							
VOYAGE 1	p=0,0410	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	NA
VOYAGE 2	p=0,5612	p=0,9325	p=0,3217	p=0,9571	p=0,2362	p=0,1344	NA
Meta- Analyse	p=0,8370	p=0,7784	p=0,5612	p=0,8555	p=0,1032	p=0,1071	NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48							
VOYAGE 1	p=0,4666	p=0,4900	p=0,9526	p=0,8907	p=0,2190	p=0,6864	NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 28							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta- Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	NA	NA
Meta- Analyse	NA	p=0,7569	p=0,6951	p=0,4701	p=0,8443	NA	NA

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

Endpunkt Studie	Erkrankungs- dauer der Pso- riasis (Jahre)	Alter (Jahre) bei Diagnose	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline	DLQI-Wert zu Baseline	Psoriasis Arthritis
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta- Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 28							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta- Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; k.A.: keine Angabe; MCS: Mental Component Score; NA: nicht berechenbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument							
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)							

Tabelle 4-73: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Meta-Analyse (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) für Charakteristika der Therapiehistorie

Endpunkt Studie	Anti-TNF α Wirkstoff	Biologika	IL-12/23- Inhibitoren	IL-17- Inhibitoren	Nicht-biologische systemische Therapie	Nicht-biologische systemische Therapie oder Phototherapie	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24							
VOYAGE 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,3388
VOYAGE 2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,5559
Meta- Analyse	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,1997
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48							
VOYAGE 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,0076
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24							
VOYAGE 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	k.A.
VOYAGE 2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,3940
Meta- Analyse	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,8843
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48							
VOYAGE 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,0353
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24							
VOYAGE 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,2168
VOYAGE 2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,7511
Meta- Analyse	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,3647
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48							
VOYAGE 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,0177
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSIScore von 0 zu Woche 24							
VOYAGE 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	k.A.
VOYAGE 2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,9024
Meta- Analyse	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,6678
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSIScore von 0 zu Woche 48							
VOYAGE 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,1660

Endpunkt Studie	Anti-TNF α Wirkstoff	Biologika	IL-12/23- Inhibitoren	IL-17- Inhibitoren	Nicht-biologische systemische Therapie	Nicht-biologische systemische Therapie oder biologische	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24							
VOYAGE 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,4590
VOYAGE 2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,7788
Meta- Analyse	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,7621
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48							
VOYAGE 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,0487
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,0718
VOYAGE 2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,7695
Meta- Analyse	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,2979
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48							
VOYAGE 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,0718
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta- Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,3687
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,9376
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24							
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

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

Endpunkt Studie	Anti-TNF α Wirkstoff	Biologika	IL-12/23- Inhibitoren	IL-17- Inhibitoren	Nicht-biologische systemische Therapie	Nicht-biologische systemische Therapie oder biologische	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=0,4776
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=0,3400
Meta- Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=0,3619
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=0,5357
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 28							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta- Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta- Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta- Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28							
VOYAGE 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,8729

Endpunkt Studie	Anti-TNF α Wirkstoff	Biologika	IL-12/23- Inhibitoren	IL-17- Inhibitoren	Nicht-biologische systemische Therapie	Nicht-biologische systemische Therapie oder biologische	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)
VOYAGE 2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,7674
Meta- Analyse	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,8408
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48							
VOYAGE 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,8884
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 28							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta- Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
VOYAGE 2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Meta- Analyse	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 48							
VOYAGE 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta- Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	Anti-TNF α Wirkstoff	Biologika	IL-12/23- Inhibitoren	IL-17- Inhibitoren	Nicht-biologische systemische Therapie	Nicht-biologische systemische Therapie oder Phototherapie	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 28							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
VOYAGE 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta- Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse zu Woche 48							
VOYAGE 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; IL: Interleukin; k.A.: keine Angabe; MCS: Mental Component Score; NA: nicht berechenbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; NB-UVB: Schmalbandiges Ultraviolett-B-Licht; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UVB: Ultraviolett-B Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)							

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für Psoriasis Area and Severity Index (PASI) - RCT

Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Studie	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48; Subgruppe: Abstammung						
Weiß	VOYAGE 1	17/21 (81,0 %)	11/22 (50,0 %)	4,25 [1,08; 16,77] p=0,0354	1,62 [1,02; 2,58] p=0,0429	31,00 % [4,10 %; 57,80 %] p=0,0236
Andere	VOYAGE 1	2/4 (50,0 %)	2/2 (100,0 %)	NA [NA; NA] p=0,2636	0,50 [0,19; 1,33] p=0,1656	-50,00 % [-99,00 %; -1,00 %] p=0,0455
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48; Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)						
Therapie nie erhalten	VOYAGE 1	8/9 (88,9 %)	4/12 (33,3 %)	16,00 [1,45; 176,45] p=0,0130	2,67 [1,16; 6,13] p=0,0210	55,60 % [21,90 %; 89,20 %] p=0,0012
Therapie erhalten	VOYAGE 1	11/15 (73,3 %)	9/12 (75,0 %)	0,92 [0,16; 5,21] p=0,9232	0,98 [0,63; 1,53] p=0,9215	-1,70 % [-34,80 %; 31,50 %] p=0,9216
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NB-UVB: Schmalbandiges Ultraviolett-B Licht; OR: Odds Ratio; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz RR: Relatives Risiko; UVB: Ultraviolett-B Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)						

In der Studie VOYAGE 1 ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48 in der Analyse der Subgruppe Abstammung ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,042$. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *Weiß* ergeben sich für das Odds Ratio (4,25 [1,08; 16,77]; $p=0,0354$), das Relative Risiko (RR=1,62 [1,02; 2,58]; $p=0,0429$) und die Risikodifferenz (RD=31,00 % [4,10 %; 57,80 %]; $p=0,0236$) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *Andere* ergibt sich für die Risikodifferenz (RD=-50,00 % [-99,00 %; -1,00 %]; $p=0,0455$) ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Guselkumab. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

In der Studie VOYAGE 1 ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48 in der Analyse der Subgruppe Phototherapie (NB-UVB oder PUVA) ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,008$. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *Therapie nie erhalten* ergeben sich für das Odds Ratio (16,00 [1,45; 176,45]; $p=0,0130$), das Relative Risiko (RR=2,67 [1,16; 6,13]; $p=0,0210$) und die Risikodifferenz (RD=55,60 % [21,90 %; 89,20 %]; $p=0,0012$) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *Therapie erhalten* ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

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

Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Studie	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48; Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline						
< 10	VOYAGE 1	3/6 (50,0 %)	4/6 (66,7 %)	0,50 [0,05; 5,15] p=0,5751	0,75 [0,28; 2,00] p=0,5650	-16,70 % [-71,70 %; 38,30 %] p=0,5524
≥ 10	VOYAGE 1	8/16 (50,0 %)	2/17 (11,8 %)	7,50 [1,28; 44,08] p=0,0187	4,25 [1,06; 17,08] p=0,0415	38,20 % [9,30 %; 67,10 %] p=0,0095
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48; Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)						
Therapie nie erhalten	VOYAGE 1	7/9 (77,8 %)	2/12 (16,7 %)	17,50 [1,97; 155,59] p=0,0063	4,67 [1,26; 17,34] p=0,0214	61,10 % [26,70 %; 95,50 %] p=0,0005
Therapie erhalten	VOYAGE 1	6/15 (40,0 %)	4/12 (33,3 %)	1,33 [0,27; 6,50] p=0,7265	1,20 [0,44; 3,30] p=0,7240	6,70 % [-29,70 %; 43,10 %] p=0,7197
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: KI: DLQI: Dermatology Life Quality Index; Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NB-UVB: Schmalbandiges Ultraviolett-B-Licht; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UVB: Ultraviolett-B Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)						

In der Studie VOYAGE 1 ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48 in der Analyse der Subgruppe DLQI-Wert zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,0171$. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie < 10 ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie ≥ 10 ergeben sich für das Odds Ratio (7,50 [1,28; 44,08]; $p=0,0187$), das Relative Risiko (RR=4,25 [1,06; 17,08]; $p=0,0415$) und die Risikodifferenz (RD=38,20 % [9,30 %; 67,10 %]; $p=0,0095$) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

In der Studie VOYAGE 1 ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48 in der Analyse der Subgruppe Phototherapie (NB-UVB oder PUVA) ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,0353$. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *Therapie nie erhalten* ergeben sich für das Odds Ratio (17,50 [1,97; 155,59]; $p=0,0063$), das Relative Risiko (RR=4,67 [1,26; 17,34]; $p=0,0214$) und die Risikodifferenz (RD=61,10 % [26,70 %; 95,50 %]; $p=0,0005$) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *Therapie erhalten* ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

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

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Studie	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	VOYAGE 1	11/17 (64,7 %)	8/16 (50,0 %)	1,83 [0,45; 7,41] p=0,4002	1,29 [0,71; 2,36] p=0,4018	14,70 % [-18,70 %; 48,10 %] p=0,3883
Weiblich	VOYAGE 1	6/8 (75,0 %)	3/8 (37,5 %)	5,00 [0,58; 42,80] p=0,1432	2,00 [0,75; 5,33] p=0,1656	37,50 % [-7,50 %; 82,50 %] p=0,1025
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)						
Therapie nie erhalten	VOYAGE 1	8/9 (88,9 %)	4/12 (33,3 %)	16,00 [1,45; 176,45] p=0,0130	2,67 [1,16; 6,13] p=0,0210	55,60 % [21,90 %; 89,20 %] p=0,0012
Therapie erhalten	VOYAGE 1	9/15 (60,0 %)	7/12 (58,3 %)	1,07 [0,23; 5,02] p=0,9315	1,03 [0,55; 1,94] p=0,9304	1,70 % [-35,70 %; 39,00 %] p=0,9302
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NB-UVB: Schmalbandiges Ultraviolett-B-Licht; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UVB: Ultraviolett-B Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)						

In der Studie VOYAGE 1 ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 Woche 48 in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,0293$. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *Männlich* ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *Weiblich* ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

In der Studie VOYAGE 1 ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 Woche 48 in der Analyse der Subgruppe Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA) ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,0177$. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *Therapie nie erhalten* für das Odds Ratio (16,00 [1,45; 176,45]; $p=0,0130$), das Relative Risiko (RR=2,67 [1,16; 6,13]; $p=0,0210$) und die Risikodifferenz (RD=55,60 % [21,90 %; 89,20 %]; $p=0,0012$) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *Therapie erhalten* ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

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

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse für Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI) – RCT

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score von 0 zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Studie	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score von 0 zu Woche 48; Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline						
< 4	VOYAGE 1	7/20 (35,0 %)	5/17 (29,4 %)	1,29 [0,32; 5,19] p=0,7211	1,19 [0,46; 3,07] p=0,7192	5,60 % [-24,50 %; 35,70 %] p=0,7160
4	VOYAGE 1	5/5 (100,0 %)	2/7 (28,6 %)	NA [NA; NA] NA	3,50 [1,08; 11,29] p=0,0361	71,40 % [38,00 %; 100,00 %] p < 0,0001
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: KI: IGA: Investagator’s Global Assessment;Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Serverty Index; OR: Odds Ratio; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)						

In der Studie VOYAGE 1 ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score von 0 zu Woche 48 in der Analyse der Subgruppe IGA-Wert zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,0188$. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie < 4 ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie 4 ergeben sich für Relative Risiko ($RR=3,50$ [$1,08$; $11,29$]; $p=0,0361$) und die Risikodifferenz ($RD=71,40$ % [$38,00$ %; $100,00$ %]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse für Dermatology Life Quality Index (DLQI) - RCT

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Studie	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24; Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline						
< 20 %	VOYAGE 1	3/8 (37,5 %)	4/6 (66,7 %)	0,30 [0,03; 2,76] p=0,2980	0,56 [0,20; 1,62] p=0,2867	-29,20 % [-79,60 %; 21,30 %] p=0,2574
	VOYAGE 2	4/9 (44,4 %)	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	44,40 % [12,00 %; 76,90 %] p=0,0073
≥ 20 %	VOYAGE 1	9/17 (52,9 %)	4/18 (22,2 %)	3,94 [0,91; 17,01] p=0,0639	2,38 [0,90; 6,31] p=0,0805	30,70 % [0,20 %; 61,20 %] p=0,0486
	VOYAGE 2	15/32 (46,9 %)	3/18 (16,7 %)	4,41 [1,07; 18,27] p=0,0345	2,81 [0,94; 8,42] p=0,0646	30,20 % [5,80 %; 54,60 %] p=0,0152
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)						

In der Meta-Analyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 in der Analyse der Subgruppe BSA-Wert zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,041$.

In der Studie VOYAGE 1 ergibt sich beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie $< 20\%$ kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie $\geq 20\%$ ergibt sich für die Risikodifferenz (RD=30,70 % [0,20 %; 61,20 %]; $p=0,0486$) ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

In der Studie VOYAGE 2 ergibt sich beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie $< 20\%$ für die Risikodifferenz (RD=44,40 % [12,00 %; 76,90 %]; $p=0,0073$) ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie $\geq 20\%$ ergeben sich für das Odds Ratio (4,41 [1,07; 18,27]; $p=0,0345$) und für die Risikodifferenz (RD=30,20 % [5,80 %; 54,60 %]; $p=0,0152$) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

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

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Studie	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48; Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	VOYAGE 1	7/17 (41,2 %)	9/16 (56,3 %)	0,54 [0,14; 2,17] p=0,3938	0,73 [0,36; 1,49] p=0,3917	-15,10 % [-48,80 %; 18,70 %] p=0,3812
Weiblich	VOYAGE 1	6/8 (75,0 %)	2/8 (25,0 %)	9,00 [0,94; 86,52] p=0,0528	3,00 [0,85; 10,63] p=0,0888	50,00 % [7,60 %; 92,40 %] p=0,0209
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48; Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline						
< 20 %	VOYAGE 1	3/8 (37,5 %)	5/6 (83,3 %)	0,12 [0,01; 1,58] p=0,0984	0,45 [0,17; 1,18] p=0,1043	-45,80 % [-90,70 %; -0,90 %] p=0,0453
≥ 20 %	VOYAGE 1	10/17 (58,8 %)	6/18 (33,3 %)	2,86 [0,72; 11,31] p=0,1359	1,76 [0,82; 3,79] p=0,1455	25,50 % [-6,50 %; 57,50 %] p=0,1180

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

Endpunkt Subgruppe	Studie	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48; Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)						
Therapie nie erhalten	VOYAGE 1	5/9 (55,6 %)	3/12 (25,0 %)	3,75 [0,59; 23,94] p=0,1638	2,22 [0,71; 6,96] p=0,1702	30,60 % [-10,10 %; 71,20 %] p=0,1409
Therapie erhalten	VOYAGE 1	8/15 (53,3 %)	8/12 (66,7 %)	0,57 [0,12; 2,75] p=0,4917	0,80 [0,43; 1,49] p=0,4804	-13,30 % [-50,10 %; 23,40 %] p=0,4767
Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NB-UVB: Schmalbandiges Ultraviolett-B-Licht; OR: Odds Ratio; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)						

In der Studie VOYAGE 1 ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48 in der Analyse der Subgruppe Geschlecht zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,0293$. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *Männlich* ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *Weiblich* ergibt sich für die Risikodifferenz (RD=50,00 % [7,60 %; 92,40 %]; $p=0,0209$) ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Guselkumab. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

In der Studie VOYAGE 1 ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48 in der Analyse der Subgruppe BSA-Wert zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,021$. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie < 20 % ergibt sich für die Risikodifferenz (RD=-45,80 % [-90,70 %; -0,90 %]; $p=0,0453$) ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie ≥ 20 % ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

In der Studie VOYAGE 1 ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48 in der Analyse der Subgruppe Phototherapie (NB-UVB oder PUVA) zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,0293$. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *Therapie nie erhalten* ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *Therapie erhalten* ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

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

Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Studie	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Subgruppe						
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24; Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline						
< 20	VOYAGE 1	7/12 (58,3 %)	6/6 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	0,58 [0,36; 0,94] p=0,0272	-41,70 % [-69,60 %; -13,80 %] p=0,0034
	VOYAGE 2	13/16 (81,3 %)	7/9 (77,8 %)	1,24 [0,17; 9,25] p=0,8383	1,04 [0,69; 1,59] p=0,8389	3,50 % [-29,70 %; 36,70 %] p=0,8377
≥ 20	VOYAGE 1	10/13 (76,9 %)	12/18 (66,7 %)	1,67 [0,33; 8,42] p=0,5414	1,15 [0,74; 1,80] p=0,5257	10,30 % [-21,30 %; 41,90 %] p=0,5247
	VOYAGE 2	23/25 (92,0 %)	8/12 (66,7 %)	5,75 [0,88; 37,62] p=0,0536	1,38 [0,91; 2,09] p=0,1295	25,30 % [-3,40 %; 54,00 %] p=0,0838
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)						

In der Meta-Analyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 in der Analyse der Subgruppe PASI-Wert zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,041$. In der Studie VOYAGE 1 ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 in der Analyse der Subgruppe PASI-Wert zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,025$.

In der Studie VOYAGE 1 ergeben sich beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie < 20 für das Relative Risiko 0,58 [0,36; 0,94]; $p=0,0272$) und die Risikodifferenz (RD=-41,70 % [-69,60 %; -13,80 %]; $p=0,0034$) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zuungunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie ≥ 20 ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

In der Studie VOYAGE 2 ergibt sich beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie < 20 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie ≥ 20 ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

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

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48 aus RCT (VOYAGE 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Studie	Guselkumab Q8W	Adalimumab Q2W	Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W		
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48; Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline						
< 20	VOYAGE 1	7/12 (58,3 %)	6/6 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	0,58 [0,36; 0,94] p=0,0272	-41,70 % [-69,60 %; - 13,80 %] p=0,0034
≥ 20	VOYAGE 1	10/13 (76,9 %)	12/18 (66,7 %)	1,67 [0,33; 8,42] p=0,5414	1,15 [0,74; 1,80] p=0,5257	10,30 % [-21,30 %; 41,90 %] p=0,5247
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)						

In der Studie VOYAGE 1 ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48 in der Analyse der Subgruppe PASI-Wert zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,025$. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie < 20 ergeben sich für das Relative Risiko 0,58 [0,36; 0,94]; $p=0,0272$) und die Risikodifferenz (RD=-41,70 % [-69,60 %; -13,80 %]; $p=0,0034$) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zuungunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie ≥ 20 ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Subgruppenanalysen der Meta-Analyse

Die Gegenüberstellung der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 erfolgt in Abschnitt 4.3.1.2.1.6 und bestätigt deren klinische Homogenität. Die Operationalisierung des DLQI weist keine Unterschiede zwischen den Studien auf. Zur Prüfung der statistischen Homogenität erfolgt eine Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2.

Meta-Analyse: Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 aus RCT – BSA Wert zu Baseline

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$).

Abbildung 4-59: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Odds Ratio)

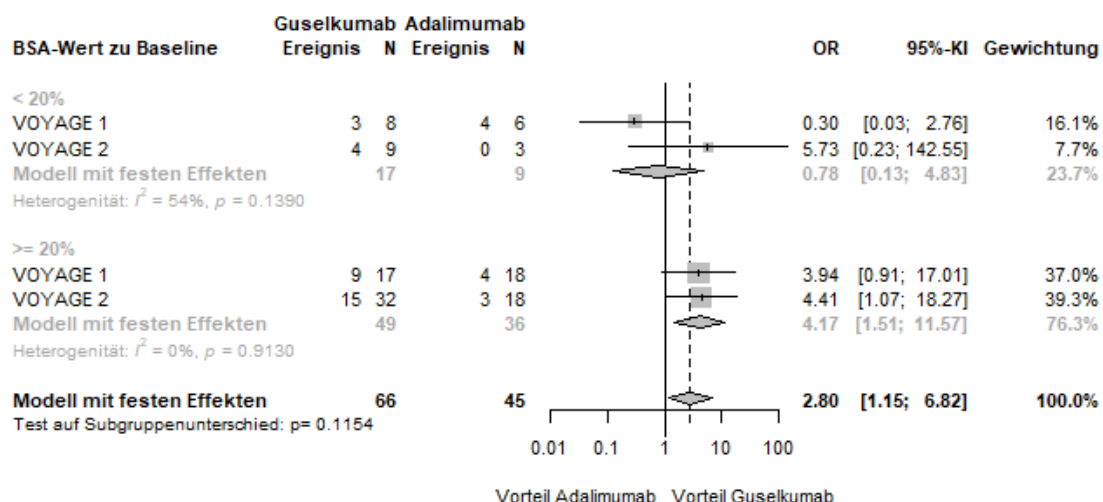
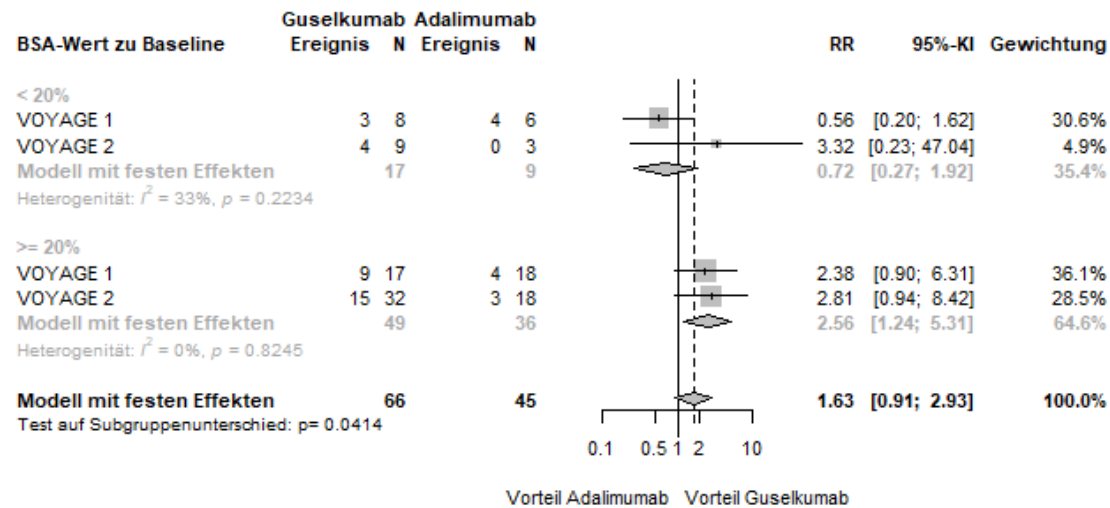


Abbildung 4-60: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Risk Ratio)



Meta-Analyse: Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 aus RCT – PASI Wert zu Baseline

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$).

Abbildung 4-61: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Odds Ratio)

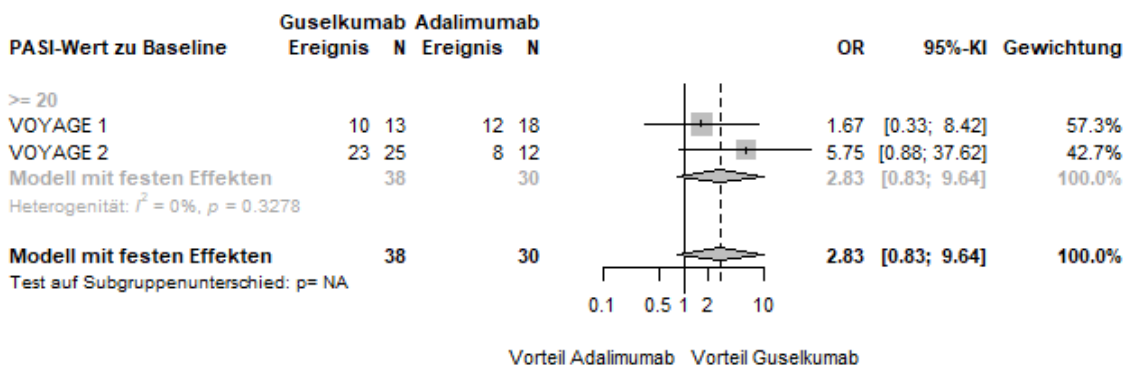


Abbildung 4-62: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Risk Ratio)

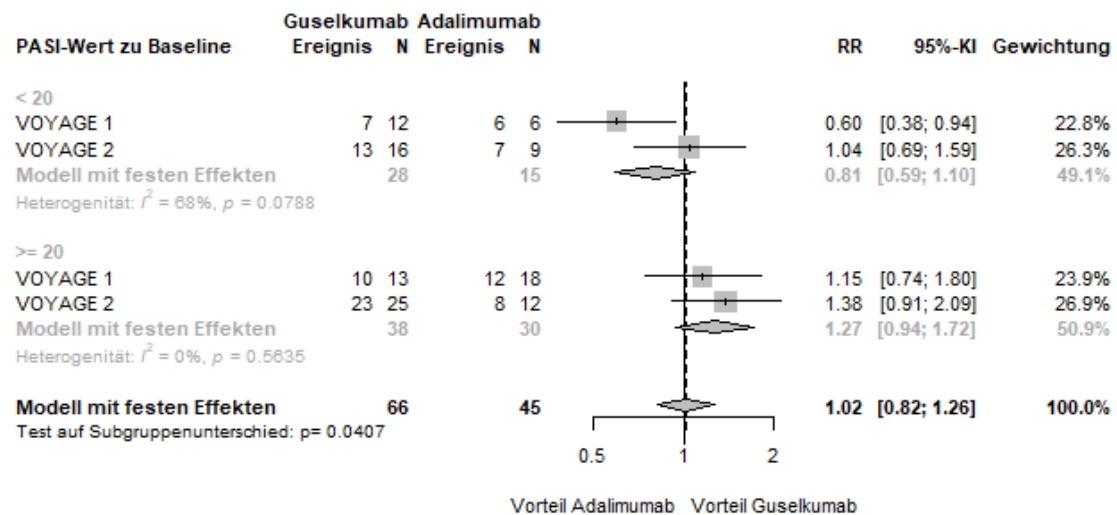


Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe		Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W	
		OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24; Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline			
< 20 %	Meta-Analyse	0,78 [0,13; 4,83] p=0,7874	0,72 [0,27; 1,92] p=0,5085
	Heterogenität ^b	p=0,1390	p=0,2234
≥ 20 %	Meta-Analyse	4,17 [1,51; 11,57] p=0,0060	2,56 [1,24; 5,31] p=0,0113
	Heterogenität ^b	p=0,9130	p=0,8245
a: Gesamteffekt zu OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet aus Modell mit festen Effekten; Gewichtung durch Inverse der Varianz; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI; ggf. Nullzellenkorrektur b: p-Wert berechnet mittels Cochrane Q-Test Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)			

In der Meta-Analyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 in der Analyse der Subgruppe BSA-Wert zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von p=0,041. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie < 20 % ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie ≥ 20 % ergeben sich für das Odds Ratio (4,17 [1,51; 11,57]; p=0,0060) und das Relative Risiko (RR=2,56 [1,24; 5,31]; p=0,0113) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie ≥ 20 % ergeben sich für das Odds Ratio (4,17 [1,51; 11,57]; p=0,0060) und das Relative Risiko (RR=2,56 [1,24; 5,31]; p=0,0113) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 aus RCT (VOYAGE 1 und VOYAGE 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe		Guselkumab Q8W vs. Adalimumab Q2W	
		OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24; Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline			
< 20	Meta-Analyse	NA [NA; NA] NA	0,81 [0,59; 1,10] p=0,1745
	Heterogenität ^b	NA	p=0,0788
≥ 20	Meta-Analyse	2,83 [0,83; 9,64] p=0,0969	1,27 [0,94; 1,72] p=0,1239
	Heterogenität ^b	p=0,3278	p=0,5635
a: Gesamteffekt zu OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet aus Modell mit festen Effekten; Gewichtung durch Inverse der Varianz; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI; ggf. Nullzellenkorrektur b: p-Wert berechnet mittels Cochrane Q-Test Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)			

In der Meta-Analyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ergibt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 in der Analyse der Subgruppe PASI-Wert zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von p=0,041. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie < 20 ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie ≥ 20 ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.4 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

In der Studie VOYAGE 1 zeigt sich für den Endpunkt Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48 eine qualitative Interaktion in der Subgruppe Abstammung und in der Subgruppe Phototherapie (NB-UVB oder PUVA). Außerdem zeigte sich in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 für den Endpunkt Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen eine qualitative Interaktion in der Subgruppe DLQI-Wert zu Baseline und eine quantitative Interaktion in der Subgruppe Phototherapie (NB-UVB oder PUVA). Für den Endpunkt PASI Score ≤ 1 zu Woche 48 zeigen sich für die Subgruppen Geschlecht und die Subgruppe Phototherapie (NB-UVB oder PUVA) quantitative Interaktionen. Diese Interaktionen lassen sich demgegenüber weder in der Studie VOYAGE 2 zu Woche 24 noch in der Meta-Analyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 feststellen, sodass sich keine subgruppenspezifische Systematik erkennen lässt.

Für den Endpunkt Anteil der Patienten mit absolutem NAPS-Score zu Woche 48 ergibt sich für die Subgruppe IGA-Wert zu Baseline eine quantitative Interaktion. Diese Interaktion lässt sich demgegenüber weder in der Studie VOYAGE 2 zu Woche 24 noch in der Meta-Analyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 feststellen, sodass sich keine subgruppenspezifische Systematik erkennen lässt.

Für den Endpunkt Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 sowie Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte ergeben sich in der Subgruppe BSA-Wert zu Baseline und für PASI-Wert zu Baseline sowohl qualitative als auch quantitative Interaktionen, deren Effekte regelhaft zugunsten der Gabe von Guselkumab ausfallen. Es lässt sich keine subgruppenspezifische Systematik hinsichtlich der auftretenden statistisch signifikanten p-Interaktionsterme erkennen. Für den Endpunkt Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 ergeben sich außerdem qualitative Interaktionen in der Studie VOYAGE 1 zu Woche 48 in den Subgruppen Geschlecht und Phototherapie (NB-UVB oder PUVA). Diese Interaktion lässt sich demgegenüber weder in der Studie VOYAGE 2 zu Woche 24 noch in der Meta-Analyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 feststellen, sodass sich keine subgruppenspezifische Systematik erkennen lässt.

Zusammenfassend wird ersichtlich, dass sich auf Basis der auftretenden statistisch signifikanten p-Interaktionsterme der Subgruppen über alle Endpunktkategorien und Endpunkte hinweg keine systematischen Muster erkennen lassen. Es wird davon ausgegangen, dass es sich hierbei um falsch-positive Befunde aufgrund von multiplem Testen handelt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die „ITT-Label-Population“.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-84: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

CNT01959PSO3001 (VOYAGE 1, NCT02207231)
A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis
Studiendokumente
Studienprotokoll (106)
Studienprotokoll Amendment 1-3 (107-109)
Statistischer Analyseplan (110)
Studienbericht Woche 48 (86)
Studienbericht Woche 156 (87)
Janssen Zusatzanalysen (65)
Publikationen
Armstrong et al. 2019 (89)
Foley et al. 2018 (88)
Reich et al. 2019 (66)
Reich et al. 2020 (93)
Gordon et al 2019 (111)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT02207231 (71)
EU-CTR EudraCT 2014-000719-15 (72)
WHO ICTRP (73)
AMIS (74)
CNT01959PSO3002 (VOYAGE 2, NCT02207244)
A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis With Randomized Withdrawal and Retreatment
Studiendokumente
Studienprotokoll (112)
Studienprotokoll Amendment 1-3 (113-115)
Statistischer Analyseplan (116)
Statistischer Analyseplan Amendment 1 (117)

Studienbericht Woche 48 (90)
Studienbericht Woche 156 (91)
Janssen Zusatzanalysen (65)
Publikationen
Armstrong et al. 2019 (89)
Foley et al. 2018 (88)
Reich et al. 2019 (66)
Reich et al. 2020 (93)
Gordon et al 2019 (111)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT02207244 (75)
EU-CTR EudraCT 2014-000720-18 (76)
WHO ICTRP (77)
AMIS (78)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	< Mortalität>	< Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	< Endpunkt>	< Endpunkt>	< Endpunkt>
< Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 < Endpunkt xxx> - indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	< Vergleichs-therapie 1>	< Vergleichs-therapie 2>	< Vergleichs-therapie 3>
1	< Studie 1>	•		•	•
2	< Studie 2>	•		•	
	< Studie 3>	•		•	
1	< Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
< Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für < Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
< Studie 1>	< hoch / niedrig>	< ja / nein / unklar>	< ja / nein / unklar>	< ja / nein / unklar>	< ja / nein>	< hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse für < Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.1.1.1.1)
< Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen - indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*

- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte auf Studienebene - nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
< Studie 1 >	< ja / nein / unklar >	< ja / nein / unklar >	< ja / nein / unklar >	< ja / nein / unklar >	< ja / nein / unklar >	< ja / nein >

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	< Mortalität>	< Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	< Endpunkt>	< Endpunkt>	< Endpunkt>
< Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 < Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-92: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
< Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
< Studie 1>	< ja / nein / unklar>	< ja / nein / unklar>	< ja / nein / unklar>	< ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen - nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien - nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	< Mortalität>	< Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	< Endpunkt>	< Endpunkt>	< Endpunkt>
< Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 < Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-95: Operationalisierung von < Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
< Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen - weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 0 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Aussagekraft der Nachweise zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab in dem hier zu bewertenden Teilanwendungsgebiet A „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ ergibt sich aus den multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, doppelblinden Phase 3 Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2. Beide Studien weisen die Evidenzstufe 1b auf. Die gegenständlichen Studien demonstrieren die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab im direkten Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab. Bei der Diskussion des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab auf Basis der genannten Studien ist zu berücksichtigen, dass dieser auf eine Teilpopulation des Teilanwendungsgebiets A beschränkt ist. Bei dieser Teilpopulation handelt es sich um Patienten, die neben einer diagnostizierten, symptomatischen aktiven Psoriasis Arthritis zugleich eine mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis vorweisen. Der für das Teilanwendungsgebiet A erforderliche Zuschnitt der Studienpopulationen führt auch dazu, dass diese Patienten eine zugelassene systemische nicht-biologische antirheumatischer Behandlung erhalten haben.

Für die Studie VOYAGE 1 liegen Ergebnisse zu zwei nutzenbewertungsrelevanten Analysezeitpunkten der doppelblinden, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase vor, einmal nach einer insgesamt 24-wöchigen sowie nach einer insgesamt 48-wöchigen Behandlungsphase (die Erhebungen zur Safety erfolgten zu Woche 28 und 48). Für die Studie VOYAGE 2 liegen Ergebnisse zu einem nutzenbewertungsrelevanten Analysezeitpunkt der doppelblinden, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase vor, nach einer insgesamt 24-wöchigen Behandlungsphase (die Erhebung zur Safety erfolgte zu Woche 28). Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab werden Ergebnisse zu Endpunkten der Nutzenkategorien Mortalität (ermittelt über die unerwünschten Ereignisse), Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen.

Verzerrungspotential und methodische Qualität der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 werden transparent entlang den Kriterien der CONSORT sowie der Cochrane Kriterien beschrieben (Anhang 4-E und Anhang 4-F). Das Verzerrungspotential auf Studien- wie auf Endpunktebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Mit Ausnahme der Endpunkte in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, welche ausschließlich in der Studie VOYAGE 2 erhoben werden, liegen Ergebnisse zu identisch operationalisierten Endpunkten der Nutzenkategorien Morbidität und Verträglichkeit vor, wodurch eine grundsätzliche Voraussetzung für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse gegeben ist. Wie in Kapitel 4.3.1.2.1.6 sowie den Kapiteln 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.5 aufbereitet, liegen weiterhin sowohl hinsichtlich der klinischen als auch bezüglich der statistischen Homogenität die Voraussetzungen vor, um eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse durchzuführen. Unter Berücksichtigung des Studiendesigns der relevanten Studien ist die spätestmögliche meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse nach einer insgesamt 24-wöchigen doppelblinden, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase durchführbar. Aufgrund der dadurch erreichbaren hohen Ergebnissicherheit bezüglich der Aussagesicherheit des Zusatznutzens können in der Nutzenkategorie Mortalität (ermittelt über die unerwünschten Ereignisse), Morbidität und Verträglichkeit maximal Belege, in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität maximal Hinweise abgeleitet werden.

Das für das Teilanwendungsgebiet A zugrundeliegende Evidenzpaket aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 erlaubt belastbare Aussagen über den Nutzen und Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie insbesondere für die besonders schwer erkrankte Teilpopulation von Patienten mit zeitgleichem Vorliegen einer aktiven Psoriasis Arthritis sowie einer mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis. Aus diesem Grund wird die Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab auf diese Teilpopulation des Teilanwendungsgebiets A beschränkt, die anteilig etwa 10 bis 35 % der gesamten Patientenpopulation des Teilanwendungsgebiets A entspricht. In beiden Studien wurde Guselkumab zulassungskonform in der empfohlenen Standarddosierung appliziert. Weiterhin stellt das in den Studien VOYAGE 1 und 2 für Adalimumab umgesetzte Dosierungsregime für die relevante Teilpopulation Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis und gleichzeitiger

mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis eine adäquate und zulassungskonforme Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Die ITT-Gesamtpopulation beider Studien wurde gemäß der durch den G-BA definierten Kriterien zugeschnitten, sodass die daraus resultierenden sogenannten ITT-Label-Populationen vollumfänglich den Einschlusskriterien des Teilanwendungsgebiet A entsprechen (siehe Kapitel 4.3.1.2.1.5). Auch hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse zu der hier gegenständlichen Teilpopulation des Teilanwendungsgebiets A auf den deutschen Versorgungskontext lassen sich keine Aspekte feststellen, welche limitierend auf die Aussagekraft wirken.

In der Gesamtschau ist die Aussagekraft des durch die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 vorliegenden Evidenzpakets für die Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit zeitgleichem Vorliegen einer aktiven Psoriasis Arthritis sowie einer mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis als hoch einzustufen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 0 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab ergibt sich im Teilanwendungsgebiet A „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ aus den Ergebnissen zu den in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 erhobenen patientenrelevanten Endpunkten.

Für die Studie VOYAGE 1 liegen Ergebnisse zu zwei nutzenbewertungsrelevanten Analysezeitpunkten der doppelblinden, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase vor, einmal nach einer insgesamt 24-wöchigen (Evaluation der Endpunkte der Nutzenkategorie Verträglichkeit zu Woche 28) sowie nach einer insgesamt 48-wöchigen Behandlungsphase. Für die Studie VOYAGE 2 liegen Ergebnisse zu einem nutzenbewertungsrelevanten Analysezeitpunkt der doppelblinden, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase vor, nach einer insgesamt 24-wöchigen Behandlungsphase (Evaluation der Endpunkte der Nutzenkategorie Verträglichkeit zu Woche 28). Die späteste meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse kann demnach zum Analysezeitpunkt Woche 24 für die Wirksamkeitsendpunkte bzw. Woche 28 für die Sicherheitsendpunkte durchgeführt werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens werden sowohl je Endpunkt als auch in den jeweiligen Kategorien bewertet. Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene. Sofern die Voraussetzung einer ausreichenden statistischen Homogenität bezüglich der in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 berichteten Effekte gegeben ist, werden die Ergebnisse einer Meta-Analyse zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. In diesen Fällen können gegeben der dadurch erreichbaren hohen Ergebnissicherheit bezüglich der Aussagesicherheit des Zusatznutzens maximal Belege abgeleitet werden. Für Endpunkte, bei denen die Voraussetzung einer ausreichenden statistische Homogenität nicht gegeben ist, werden die Ergebnisse des spätesten nutzenbewertungsrelevanten Analysezeitpunktes einer Einzelstudie herangezogen, was maximal eine insgesamt 48-wöchige Behandlungsphase impliziert. In diesen Fällen können bezüglich der Aussagesicherheit des Zusatznutzens maximal Hinweise abgeleitet werden.

Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab ist über alle Endpunkte auf eine Teilpopulation des Teilanwendungsgebiets A beschränkt. Bei dieser Teilpopulation handelt es sich um Patienten, die neben einer diagnostizierten, symptomatischen aktiven Psoriasis Arthritis zugleich eine mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis vorweisen. Der für das Teilanwendungsgebiet A erforderliche Zuschnitt führt auch dazu, dass diese Patienten eine zugelassene systemische nicht-biologische antirheumatische Behandlung erhalten haben.

4.4.2.1 Mortalität

Bei der Psoriasis Arthritis handelt es sich um eine nicht lebensbedrohliche Erkrankung, daher ist die Betrachtung der Mortalität als prädefinierter Studienendpunkt nicht üblich. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert wurden. In den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 traten keine Todesfälle auf.

4.4.2.2 Morbidität

4.4.2.2.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI-)Ansprechen

Die dermatologische Komponente der Psoriasis Arthritis, die sich regelhaft durch Rötungen, Schuppungen und Verdickung der Haut manifestiert, trägt nicht nur wesentlich zur Krankheitslast bei, sondern tritt auch bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten zuerst auf, da Gelenk-assoziierte Morbidität häufig erst in zeitlicher Folge, als mögliches Zeichen der Krankheitsprogression, nach psoriatischen Hautveränderungen auftritt. Typische Haut-assoziierte Beschwerden sind Hautschmerzen, Blutungen oder ein starker Juckreiz der betroffenen Stellen.

Die durch die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zum PASI-Ansprechen vorliegenden Ergebnisse erfüllen die Voraussetzungen für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24. In der Meta-Analyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Guselkumab im Vergleich zur Behandlung mit Adalimumab sowohl im PASI 90- als auch im PASI 100-Ansprechen sowie hinsichtlich des Erreichens eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 : Verglichen mit der Kontrollgruppe haben Guselkumab-Patienten eine um 62 % erhöhte Chance eines PASI 90-Ansprechens, welcher als etablierter Parameter für einen umfassenden Behandlungserfolg gilt. Die Wahrscheinlichkeit eines PASI 100-Ansprechens, was einer symptomfreien Haut und somit einer vollständigen Abheilung der psoriatischen Hautbeteiligung entspricht, ist für Patienten unter einer Guselkumab-Behandlung doppelt so hoch (Relatives Risiko 2,24) als für Patienten, die mit Adalimumab behandelt werden. Wird ergänzend das Erreichen eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 betrachtet, was als ein vollständiges Ausheilen der Hautbeteiligung beziehungsweise einer maximal leichten verbleibenden Hautsymptomatik zu interpretieren ist, zeigt sich, dass im Vergleich zu einer Behandlung mit Adalimumab Guselkumab-Patienten eine um 74 % erhöhte Wahrscheinlichkeit haben von der Intervention zu profitieren. Aufgrund dieser, auf Basis einer Meta-Analyse demonstrierten, deutlichen Verbesserung einer schwerwiegenden Hautsymptomatik ergibt sich für den Endpunkt PASI-Ansprechen ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

4.4.2.2.2 Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI)

Die dermatologische Komponente der Psoriasis Arthritis kann, neben den regelhaft auftretenden Rötungen, Schuppungen und Verdickung der Haut, auch als Nagel-assoziierte Veränderungen auftreten. Typische Symptomatik stellen weißliche, gelbliche oder bräunliche

Flecken, Nageldefekte oder splitterförmige Blutungen des Nagelbetts dar, die Schmerzen und Beeinträchtigungen bedeuten können.

Die durch die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zum NAPSI vorliegenden Ergebnisse erfüllen die Voraussetzungen einer meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24. In der Meta-Analyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zeigt sich ein numerischer, jedoch kein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarms mit Guselkumab in Bezug auf eine vollständige Remission der Nagelsymptomatik. Da sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Guselkumab und Adalimumab zeigt, ist weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen belegt.

4.4.2.2.3 Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Morbidität

Für beide in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 berichteten Endpunkte in der Nutzenkategorie Morbidität sind die Voraussetzungen für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24 erfüllt. Dadurch ergibt sich eine hohe Ergebnissicherheit. Es zeigt sich eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens sowohl im Sinne eines umfassenden Behandlungserfolgs hinsichtlich der Reduktion als auch im Sinne eines vollständigen Rückgangs von Haut-assoziiierter Morbidität bei der durch die Studien umfasste, besonders schwer erkrankte Patientenpopulation mit zeitgleicher aktiven Psoriasis Arthritis sowie mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis.

Für die durch die vorliegende Evidenz umfasste relevante Teilpopulation „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierten Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ des Teilanwendungsgebiets A ist daher eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Hautsymptomatik nachgewiesen, wodurch sich für die Nutzenkategorie Morbidität ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt.

4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.4.2.3.1 Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Neben der unmittelbar Haut-assoziierten Symptomatik und der damit verbundenen Belastung führt die dermatologische Komponente einer Psoriasis Arthritis häufig auch zu einer deutlichen Verminderung des individuell wahrgenommenen Wohlbefindens sowie negativen sozialen Implikationen. Diese indirekten Auswirkungen der Erkrankung können zu einem höherem Leidensdruck als die physiologischen Symptome selbst führen. Bei Patienten kann es zu Stigmatisierungsängsten und zu einem Rückzug von der Teilhabe am sozialen und beruflichen Leben kommen, was in der Konsequenz Einbußen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach sich ziehen kann.

Die durch die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zum DLQI vorliegenden Ergebnisse erfüllen die Voraussetzungen einer meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24. In der Meta-Analyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab. Die Chance von Patienten unter Guselkumab eine Verbesserung der hautbezogenen Lebensqualität gemessen am DLQI zu erreichen ist doppelt so hoch (Relatives Risiko 2,03) im Vergleich zu Patienten, die mit Adalimumab behandelt werden. Aufgrund dieser deutlichen Verbesserung der Psoriasis-assoziierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich für den Endpunkt DLQI ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

4.4.2.3.2 SF-36 – Physical Component Score (PCS)

Beeinträchtigungen in der Alltagsfunktionalität bedingt durch Gelenk-assoziierte Morbidität sind wesentliche Treiber der Erkrankungsbelastung von Patienten mit Psoriasis Arthritis, die sich regelhaft in einer deutlichen Verminderung des individuell wahrgenommen Wohlbefindens und in der Konsequenz in einer deutlich reduzierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegeln. Der Komponentenscore PCS des generischen Fragebogens des SF-36 erlaubt in diesem Kontext die Beurteilung des Einflusses von Psoriasis Arthritis-assoziierten Beeinträchtigungen wie Schmerzen und körperliche Funktionalitätseinschränkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. In diesem Kontext ist der PCS vergleichbar mit dem spezifisch für die Indikation Psoriasis Arthritis entwickelten Instrument HAQ (siehe auch Kapitel 4.2.5.2.2.3.2). Für die Ableitung des Zusatznutzens wird der validierte Schwellenwert von 5 Punkten zugrunde gelegt.

Der SF-36 PCS wurde ausschließlich in der Studie VOYAGE 2 erhoben. Ein Vergleich der Baselinewerte der PCS-Domäne des generischen Fragebogens des SF-36 zwischen der Patientenpopulation der Studie VOYAGE 2 mit und ohne Psoriasis Arthritis zeigt den signifikanten Einfluss von Psoriasis Arthritis-assoziierten Beeinträchtigungen wie Schmerzen und körperliche Funktionalitätseinschränkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5).

Der SF-36 PCS kann zum Analysezeitpunkt Woche 24 vergleichend berichtet werden. In der Studie VOYAGE 2 zeigt sich in der PCS-Domäne des SF-36 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarms mit Guselkumab. Im Vergleich zu Adalimumab haben Patienten mit Guselkumab eine 86 % höhere Chance auf eine patientenberichtete Verbesserung um 5 Punkte. Die Verlaufswerte der PCS-Domäne des SF-36 (siehe Tabelle 4-39 in Abschnitt 4.3.1.3.1.4) zeigen, dass in der Analysepopulation (Patienten mit Psoriasis Arthritis) nach 24-wöchiger Behandlung mit Guselkumab ein absoluter Mittelwert erreicht wird, welcher der deutschen Normstichprobe entspricht (100). Somit kann geschlussfolgert werden, dass eine Behandlung mit Guselkumab nicht nur signifikant häufiger als eine Behandlung mit Adalimumab zu einer klinisch relevanten Verbesserung des physischen Wohlbefindens führt, sondern auch, dass in dieser Domäne ein Lebensqualitätsniveau erreicht werden kann, welches dem Mittel erwachsener Menschen in Deutschland entspricht. Dies wiederum spricht dafür,

dass eine Behandlung mit Guselkumab der Erkrankung und dem damit verbundenen vielschichtigen Entzündungsgeschehen von Grund entgegenwirkt. Aufgrund der nachgewiesenen moderaten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Kontext von Psoriasis Arthritis-assoziierten Beeinträchtigungen wie Schmerzen und körperlichen Funktionalitätseinschränkungen ergibt sich für den Endpunkt SF-36 (PCS) ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

4.4.2.3.3 SF-36 - Mental Component Score (MCS)

Die Relevanz der Dimension des mentalen Wohlbefindens ist insbesondere vor dem Hintergrund einzuordnen, dass Psoriasis Arthritis neben physischen Beeinträchtigungen auch einen bedeutenden negativen Einfluss auf die Wahrnehmung der allgemeinen Lebenssituation haben kann. Der Komponentenscore MCS des SF-36 erlaubt in diesem Kontext eine robuste Einschätzung negativer Implikationen der Erkrankung auf das mentale Wohlbefinden sowie auf soziale Interaktionen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird der validierte Schwellenwert von 5 Punkten zugrunde gelegt.

Der SF-36 MCS wurde ausschließlich in der Studie VOYAGE 2 erhoben und kann zum Analysezeitpunkt Woche 24 vergleichend berichtet werden. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Guselkumab und Adalimumab, daher ist weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen belegt.

4.4.2.3.4 Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erfüllt nur der Endpunkt DLQI die Voraussetzungen für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24. Dadurch ergibt sich eine hohe Ergebnissicherheit. Für die Endpunkte SF-36 PCS sowie SF-36 MCS liegen nur Ergebnisse auf Basis der Studie VOYAGE 2 zum Analysezeitpunkt Woche 24 vor, sodass sich unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials dieser Studie hier eine mäßige Ergebnissicherheit ergibt.

Eine Behandlung mit Guselkumab zeigt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis des DLQI eine deutliche Verbesserung hinsichtlich einer Haut-assoziierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Durch den Komponentenscore PCS des generischen Fragebogens SF-36 zeigt sich zusätzlich eine bedeutende Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Kontext von Psoriasis Arthritis-assoziierten Beeinträchtigungen wie Schmerzen und körperlichen Funktionalitätseinschränkungen. Weiterhin zeigt sich, dass eine Behandlung mit Guselkumab die physische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Psoriasis Arthritis zu Woche 24 auf ein Niveau heben kann, das vergleichbar ist mit dem Niveau erwachsener Menschen in Deutschland (100).

Damit liegt belastbare Evidenz vor, dass eine Behandlung mit Guselkumab sowohl eine Haut-assoziierte als auch eine Gelenk-assoziierte patientenberichtete Erkrankungsbelastung deutlich

vermindert. Diese Verbesserung ist dabei im Kontext des besonders schwer betroffenen Patientenkollektivs der zugrundeliegenden Nutzenbewertung einzuordnen, die durch das zeitgleiche Vorliegen einer aktiven Psoriasis Arthritis sowie einer mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis besonders von einer Therapie profitieren, die eine relevante Zustandsverbesserung in beiden zentralen Kernerkrankungsdomänen ermöglicht.

Für die durch die vorliegende Evidenz umfasste relevante Teilpopulation des Teilanwendungsgebiets A, erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis, die unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierten Antirheumatika (csDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist daher eine spürbare Linderung der Erkrankung im Sinne einer patientenrelevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nachgewiesen. Vor dem Hintergrund, dass in der gegenständlichen Nutzenbewertung schwerpunktmäßig der Nutzen und Zusatznutzen von Guselkumab bei der Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis zu bewerten ist, wird in der Gesamtschau des Zusatznutzens in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität dem Vorteil in der PCS-Domäne des SF-36 besonderes Gewicht beigemessen, weswegen dieser hier primär zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird. Aufgrund der in diesem Kontext nachgewiesenen moderaten Linderung der physischen Erkrankungsbelastung ergibt sich für die Nutzenkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

4.4.2.4 Verträglichkeit

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Guselkumab gegenüber Adalimumab in den Hauptkategorien dargestellt. Weiterführend wird eine Darstellung der UE von speziellem Interesse vorgenommen. Abschließend erfolgt ergänzend dazu die Betrachtung weiterer, statistisch signifikanter UE auf SOC sowie PT Ebene.

4.4.2.4.1 Jegliche unerwünschten Ereignisse

Für die in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 berichteten jeglichen UE sind die Voraussetzungen für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 28 erfüllt. Dadurch ergibt sich eine hohe Ergebnissicherheit. Im Vergleich von Guselkumab gegenüber Adalimumab zeigt sich kein signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von jeglichen UE. Da in dieser Kategorie der Verträglichkeit auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind, werden jegliche UE nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

4.4.2.4.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für die in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 berichteten schwerwiegenden UE sind die Voraussetzungen für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 28 nicht erfüllt, wodurch sich für die Einzelstudien jeweils eine mäßige Ergebnissicherheit ergibt. Es werden die Ergebnisse der Einzelstudien jeweils zum

spätestmöglichen Analysezeitpunkt herangezogen. Im Vergleich von Guselkumab gegenüber Adalimumab zeigt sich weder in der Studie VOYAGE 1 zum Analysezeitpunkt Woche 48 noch in der Studie VOYAGE 2 zum Analysezeitpunkt Woche 28 ein signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von schwerwiegenden UE, sodass sich weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden ableiten lässt.

4.4.2.4.3 Unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität

Für die in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 berichteten UE mit schwerer Intensität sind die Voraussetzungen für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 28 erfüllt. Dadurch ergibt sich eine hohe Ergebnissicherheit. Im Vergleich von Guselkumab gegenüber Adalimumab zeigt sich kein signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von UE mit schwerer Intensität, sodass sich weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden ableiten lässt.

4.4.2.4.4 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

Für die in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 berichteten berichteten UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen sind die Voraussetzungen für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 28 nicht erfüllt, wodurch sich für die Einzelstudien jeweils eine mäßige Ergebnissicherheit ergibt. Es werden die Ergebnisse der Einzelstudien jeweils zum spätestmöglichen Analysezeitpunkt herangezogen. Im Vergleich von Guselkumab gegenüber Adalimumab zeigt sich weder in der Studie VOYAGE 1 zum Analysezeitpunkt Woche 48 noch in der Studie VOYAGE 2 zum Analysezeitpunkt Woche 28 ein signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, sodass sich weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden ableiten lässt.

4.4.2.4.5 Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen

In den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 traten keine Todesfälle auf, sodass sich weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden ableiten lässt.

4.4.2.4.6 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

4.4.2.4.6.1 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen

Für die in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 berichteten UE von besonderem Interesse: Infektionen sind die Voraussetzungen für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 28 erfüllt. Dadurch ergibt sich eine hohe Ergebnissicherheit. Im Vergleich von Guselkumab gegenüber Adalimumab zeigt sich kein signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von UE von besonderem Interesse: Infektionen, sodass sich weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden ableiten lässt.

4.4.2.4.6.2 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen

Für die in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 berichteten UE von besonderem Interesse: Schwere Infektionen sind die Voraussetzungen für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 28 nicht erfüllt, wodurch sich für die Einzelstudien jeweils eine mäßige Ergebnissicherheit ergibt. Es werden die Ergebnisse der Einzelstudien jeweils zum spätestmöglichen Analysezeitpunkt herangezogen. Im Vergleich von Guselkumab gegenüber Adalimumab zeigt sich weder in der Studie VOYAGE 1 zum Analysezeitpunkt Woche 48 noch in der Studie VOYAGE 2 zum Analysezeitpunkt Woche 28 ein signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von UE von besonderem Interesse: Schwere Infektionen, sodass sich weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden ableiten lässt.

4.4.2.4.6.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden

Für die in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 berichteten UE von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden, sind die Voraussetzungen für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 28 erfüllt. Dadurch ergibt sich eine hohe Ergebnissicherheit. Im Vergleich von Guselkumab gegenüber Adalimumab zeigt sich kein signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von UE von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden, sodass sich weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden ableiten lässt.

4.4.2.4.6.4 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle

Für die in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 berichteten UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle sind die Voraussetzungen für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 28 erfüllt. Dadurch ergibt sich eine hohe Ergebnissicherheit. Im Vergleich von Guselkumab gegenüber Adalimumab zeigt sich kein signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle, sodass sich weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden ableiten lässt.

4.4.2.4.6.5 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse

In den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 traten keine unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Psoriasis-assoziierte unerwünschte Ereignisse auf, sodass sich weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden ableiten lässt.

4.4.2.4.6.6 Weitere Betrachtungen von unerwünschten Ereignissen auf Ebene der SOC und PT

Für die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 ergeben sich weder für jene unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT, welche die Voraussetzungen für eine meta-analytische

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 28 erfüllen, noch für die übrigen unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT, bei denen die Ergebnisse der Einzelstudien herangezogen werden, ein signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Somit lässt sich weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden ableiten.

4.4.2.4.7 Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Verträglichkeit

Weder auf Basis der Hauptkategorien der Verträglichkeit noch unter Berücksichtigung von spezifischen UE können statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Guselkumab und Adalimumab festgestellt werden, daher ist in der Nutzenkategorie Verträglichkeit weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen belegt.

4.4.2.4.8 Gesamtschau

Für die durch die vorliegende Evidenz umfasste relevante Teilpopulation des Teilanwendungsgebiets A, erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis, die unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierten Antirheumatika (csDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, zeigt sich eine signifikante Verbesserung des therapielevanten Nutzens sowohl hinsichtlich einer Abschwächung schwerwiegender Hautsymptomatik als auch bezüglich einer spürbaren Linderung der Erkrankung im Sinne einer patientenrelevanten Steigerung einer hautbezogenen sowie physischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität und somit insgesamt eine Linderung der krankheitsbedingten Belastung. Diesem Zusatznutzen stehen keine Nachteile entgegen. Unter Berücksichtigung, dass in der gegenständlichen Nutzenbewertung in der Indikation Psoriasis Arthritis ein besonderes Augenmerk auf die patientenrelevante Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit sowie auf die Linderung von Schmerzen zu legen ist, ist der Vorteil im SF-36 PCS in der Gesamtschau der Zusatznutzenbewertung besonders zu gewichten, da dieser die Beurteilung des Einflusses von Psoriasis Arthritis-assoziierten Beeinträchtigungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität erlaubt. Während die Patienten zu Baseline eine, im Vergleich zur deutschen Normstichprobe, mit rund 10 Punkten deutlich reduzierte physische gesundheitsbezogene Lebensqualität aufwiesen (Kapitel 4.3.1.2.1.5), konnte nach einer insgesamt 24-wöchigen Behandlung mit Guselkumab im Mittel ein Niveau erreicht werden, welches annähernd der physischen Lebensqualität von erwachsenen Menschen in Deutschland entspricht (siehe Abschnitt 4.4.2.3.2). Die Vorteile in den spezifischen Haut-assoziierten Endpunkten untermauern hier ergänzend den patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab, insbesondere unter dem Gesichtspunkt, dass die Zusatznutzenableitung für eine Teilpopulation erfolgt, die unter beiden Erkrankungsdomänen leidet.

In der Gesamtschau der Ergebnisse ist daher im Vergleich von Guselkumab gegenüber Adalimumab für die durch die vorliegende Evidenz umfasste relevante Teilpopulation „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen

krankheitsmodifizierten Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ des Teilanwendungsgebiets A eine moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens festzustellen, woraus sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ergibt.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 0 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis, die auf eine vorausgegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierten Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Hinweis für einen geringen Zusatznutzen
Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis, die auf eine vorausgegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierten Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Zusatznutzen nicht belegt

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein,

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2017-B-137-z (2016-B-122). Guselkumab zur Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis.* 07.07.2020. 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009. zuletzt geändert am 2. April 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.08.2020 B4, in Kraft getreten am 8. August 2020. Stand: 18. August 2020. 2020 [09.10.2020].* https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2231/VerfO_2020-04-02_iK-2020-08-08.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-122. Guselkumab zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis.* 28.11.2016. 2016.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Guselkumab zur Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis. Beratungsanforderung 2017-B-137-z.* 11.10.2017. 2017.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Antwort per E-Mail zur zVT in der PsA - kleine Anfrage.* 27.01.2020. 2020.
6. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, De Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. *EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update.* Annals of the rheumatic diseases. 2020;79(6):S700-S712.
7. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis.* Arthritis Rheumatol. 2016;68(5):1060-1071.
8. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Tremfya® 100 mg Injektionslösung.* Stand: Dezember 2020. 2020.
9. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriatic arthritis.* 14 December 2006. 2006 [18.06.2020]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-psoriatic-arthritis_en.pdf.

10. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-455.
11. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, et al. *Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies*. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020)*. Cochrane, 2020. 2020 [09.10.2020]. <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.
12. AM-NutzenV. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). § 2 Begriffsbestimmungen*. 2019 [1.10.2020]. https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_2.html.
13. IQWiG. *Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017*. 2017 [18.06.2020]. https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
14. Ogdie A, Maliha S, Shin D, Love TJ, Baker J, Jiang Y, et al. *Cause-specific mortality in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford). 2017;56(6):907-911.
15. Skov L, Thomsen SF, Kristensen LE, Dodge R, Hedegaard MS, Kjellberg J. *Cause-specific mortality in patients with psoriasis and psoriatic arthritis*. Br J Dermatol. 2019;180(1):100-107.
16. Wong PC, Leung YY, Li EK, Tam LS. *Measuring disease activity in psoriatic arthritis*. Int J Rheumatol. 2012;2012:839425.
17. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao C-C, Sathe M, Grein J, et al. *IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells*. Nature Medicine. 2012;18(7):1069-1076.
18. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. *Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis*. Semin Arthritis Rheum. 2018;48(1):35-43.
19. Cresswell L, Chandran V, Farewell VT, Gladman DD. *Inflammation in an individual joint predicts damage to that joint in psoriatic arthritis*. Ann Rheum Dis. 2011;70(2):305-308.
20. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. *Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study*. Arthritis Rheum. 2009;61(2):233-239.
21. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. *Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study*. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2665-2673.

22. Van den Bosch F, Coates L. *Clinical management of psoriatic arthritis*. Lancet. 2018;391(10136):2285-2294.
23. Moll JM, Wright V. *Psoriatic arthritis*. Semin Arthritis Rheum. 1973;3(1):55-78.
24. Husni ME, Merola JF, Davin S. *The psychosocial burden of psoriatic arthritis*. Semin Arthritis Rheum. 2017;47(3):351-360.
25. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, Etzel CJ, Kavanaugh A, Ritchlin CT, et al. *Clinical and Patient-reported Outcomes in Patients with Psoriatic Arthritis (PsA) by Body Surface Area Affected by Psoriasis: Results from the Corrona PsA/Spondyloarthritis Registry*. J Rheumatol. 2017;44(8):1151-1158.
26. Ogdie A, de Wit M, Callis Duffin K, Campbell W, Chau J, Coates LC, et al. *Defining Outcome Measures for Psoriatic Arthritis: A Report from the GRAPPA-OMERACT Working Group*. J Rheumatol. 2017;44(5):697-700.
27. Fredriksson T, Pettersson U. *Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid*. Dermatologica. 1978;157(4):238-244.
28. Mease PJ. *Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI)*. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63 Suppl 11:S64-85.
29. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. *[S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris Update 2011]*. J Dtsch Dermatol Ges. 2011;9 Suppl 2:S1-104.
30. Visalli E, Crispino N, Foti R. *Multidisciplinary Management of Psoriatic Arthritis: The Benefits of a Comprehensive Approach*. Adv Ther. 2019;36(4):806-816.
31. Kavanaugh A, Gottlieb A, Morita A, Merola JF, Lin CY, Birt J, et al. *The contribution of joint and skin improvements to the health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a post hoc analysis of two randomised controlled studies*. Ann Rheum Dis. 2019;78(9):1215-1219.
32. Orbai AM, Ogdie A. *Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis*. Rheum Dis Clin North Am. 2016;42(2):265-283.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen*

nach § 35a SGB V – Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) Vom 16. August 2018 2018 [15.05.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3451/2018-08-16_AM-RL-XII_Ixekizumab_nAWG_D-343_BAnz.pdf.

34. Ryan C, Korman NJ, Gelfand JM, Lim HW, Elmets CA, Feldman SR, et al. *Research gaps in psoriasis: opportunities for future studies*. J Am Acad Dermatol. 2014;70(1):146-167.
35. Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C, Pham B, Huang J, Daly S, et al. *A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician's Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment*. Br J Dermatol. 2006;155(4):707-713.
36. Puzenat E, Bronsard V, Prey S, Gourraud PA, Aractingi S, Bagot M, et al. *What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24 Suppl 2:10-16.
37. Chandran V, Maharaj AB. *Assessing disease activity in psoriasis and psoriatic arthritis: impact on management and therapy*. Expert Rev Clin Immunol. 2016;12(5):573-582.
38. Rich P, Scher RK. *Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis*. J Am Acad Dermatol. 2003;49(2):206-212.
39. Manhart R, Rich P. *Nail psoriasis*. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(5 Suppl 93):S7-13.
40. Sobolewski P, Walecka I, Dopytalska K. *Nail involvement in psoriatic arthritis*. Reumatologia. 2017;55(3):131-135.
41. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. *Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy*. J Am Acad Dermatol. 2007;57(1):1-27.
42. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D. *The agreement among the different ways of measuring NAPSI and their correlation with DLQI*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2014;12(11):1051-1053.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Guselkumab*. Vom 17. Mai 2018. 2018 [26.11.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3315/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_BAnz.pdf.
44. Augustin M, Ogilvie A. *Methods of outcomes measurement in nail psoriasis*. Dermatology. 2010;221 Suppl 1:23-28.
45. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. *Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy*

- and safety results of a randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. 2009;60(4):976-986.*
46. Augustin M, Zschocke I, Lange S, Seidenglanz K, Amon U. *Lebensqualität bei Hauterkrankungen: Vergleich verschiedener Lebensqualitäts-Fragebögen bei Psoriasis und atopischer Dermatitis.* Der Hautarzt. 1999;50(10):715-722.
 47. Finlay AY, Khan GK. *Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use.* Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):210-216.
 48. Von Kiedrowski R, Dirschka T, Kirchesch H, Krähn-Senftleben G, Petering H, Reinhold U, et al. *Psoriasis vulgaris – ein praxisnaher Behandlungspfad.* Der Deutsche Dermatologe. 2011;9(Therapie Report aktuell):1-8.
 49. Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. *The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results.* Br J Dermatol. 2008;159(5):997-1035.
 50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). Vom 21. Februar 2019.* 2019 [11.05.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3681/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-373_BAnz.pdf.
 51. Nichol MB, Margolies JE, Lippa E, Rowe M, Quell J. *The application of multiple quality-of-life instruments in individuals with mild-to-moderate psoriasis.* Pharmacoeconomics. 1996;10(6):644-653.
 52. Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, Hermansson C, Lindberg M. *Health-related quality of life in patients with psoriasis and atopic dermatitis measured with SF-36, DLQI and a subjective measure of disease activity.* Acta Derm Venereol. 2000;80(6):430-434.
 53. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection.* Med Care. 1992;30(6):473-483.
 54. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. *The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs.* Med Care. 1993;31(3):247-263.
 55. Leung YY, Ho KW, Zhu TY, Tam LS, Kun EW, Li EK. *Testing scaling assumptions, reliability and validity of medical outcomes study short-form 36 health survey in psoriatic arthritis.* Rheumatology (Oxford). 2010;49(8):1495-1501.
 56. Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. *The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective.* P t. 2010;35(12):680-689.
 57. Gudu T, Gossec L. *Quality of life in psoriatic arthritis.* Expert Rev Clin Immunol. 2018;14(5):405-417.

58. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Long JA, Cook RJ. *Validating the SF-36 health survey questionnaire in patients with psoriatic arthritis*. J Rheumatol. 1997;24(3):511-517.
59. Freire M, Rodríguez J, Möller I, Valcárcel A, Tornero C, Díaz G, et al. *[Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with psoriatic arthritis attending rheumatology clinics]*. Reumatol Clin. 2011;7(1):20-26.
60. Chandran V, Bhella S, Schentag C, Gladman DD. *Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis*. Ann Rheum Dis. 2007;66(7):936-939.
61. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. *Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care*. Bmj. 1992;305(6846):160-164.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse)*. Vom 17. August 2017. 2017 [09.10.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_TrG.pdf.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab*. Vom 17. August 2017. 2017 [09.10.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf.
64. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020)*. Cochrane, 2020. 2020 [8.10.2020]. <https://training.cochrane.org/cochrane-handbook-systematic-reviews-interventions>.
65. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen*. 04.11.2020. Modul 4A. 2020.
66. Reich K, Papp KA, Armstrong AW, Wasfi Y, Li S, Shen YK, et al. *Safety of guselkumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated through 100 weeks: a pooled analysis from the randomized VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies*. British journal of dermatology. 2019;180(5):1039-1049.
67. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, Kollmeier AP, Hsia EC, Subramanian RA, et al. *Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNFalpha inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial*. The Lancet. 2020;395(10230):1115-1125.

68. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, et al. *Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial*. The Lancet. 2020;395(10230):1126-1136.
69. Mease PJ, Gladman DD, Deodhar A, McGonagle DG, Nash P, Boehncke W-H, et al. *Impact of guselkumab, an interleukin-23 p19 subunit inhibitor, on enthesitis and dactylitis in patients with moderate to severe psoriatic arthritis: results from a randomised, placebo-controlled, phase II study*. RMD open. 2020;6(2).
70. Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, Dong B, Wang Y, Zhuang Y, et al. *Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study*. The Lancet. 2018;391(10136):2213-2224.
71. Janssen Research and Development LLC. *A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207231>; 2014.
72. Janssen-Cilag International NV. *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*. 2014-10-24. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000719-15.
73. NCT02207231. *WHO ICTRP: A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis*. 2014. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207231>.
74. Janssen-Cilag International N. V. *AMIS: 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*. 2014-000719-15. <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2673310-1-0-751F12-20180420133410.pdf>.
75. Janssen Research and Development LLC. *A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis With Randomized Withdrawal and Retreatment*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207244>; 2014.
76. Janssen-Cilag International N.V. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis with Randomized Withdrawal and Retreatment*. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000720-18; 2015-02-11. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000720-18.

77. NCT02207244. WHO ICTRP: *A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis With Randomized Withdrawal and Retreatment*. 2014. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207244>.
78. Janssen-Cilag International N. V. *AMIS: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis with Randomized Withdrawal and Retreatment*. 2014-000720-18. <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2673310-1-0-3D2B23-20180425143524.pdf>.
79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Guselkumab. Vom 17. Mai 2018*. 2018 [22.10.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4987/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_TrG.pdf.
80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Guselkumab. Vom 17. Mai 2018*. 2018 [22.10.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5570/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_ZD.pdf.
81. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Guselkumab (Tremfya®). Modul 1. Stand: 21.11.2017. Modul 1. Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*. 2017 [22.10.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2208/2017-11-21_Modul1_Guselkumab.pdf.
82. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Guselkumab (Tremfya®). Modul 4A. Stand: 21.11.2017*. 2017 [22.10.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2211/2017-11-21_Modul4A_Guselkumab.pdf.
83. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Guselkumab (Tremfya®). Modul 3 A. Stand: 21.11.2017*. 2017 [22.10.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2210/2017-11-21_Modul3A_Guselkumab.pdf.
84. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 599. Guselkumab (Plaque-Psoriasis). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A17-60. Version: 1.0. Stand 27.02.2018*. 2018 [22.10.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2212/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Guselkumab-D-330.pdf.
85. IQWiG. *Guselkumab (Plaque-Psoriasis) – Addendum zum Auftrag A17-60. Auftrag A18-24. Stand: 27.04.2018*. 2018 [02.11.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2313/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_Addendum.pdf.
86. Janssen Research and Development. *48-Week Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparatorcontrolled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects*

- with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. VOYAGE 1. Protocol CNTO1959PSO3001; Phase 3, CNTO 1959 (guselkumab). 17 October 2016. 2016.*
87. Janssen Research and Development. *156-week Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparatorcontrolled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. VOYAGE 1. Protocol CNTO1959PSO3001; Phase 3. CNTO 1959 (guselkumab). 15 November 2018. 2018.*
88. Foley P, Gordon K, Griffiths CEM, Wasfi Y, Randazzo B, Song M, et al. *Efficacy of Guselkumab Compared With Adalimumab and Placebo for Psoriasis in Specific Body Regions: A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. JAMA Dermatol. 2018;154(6):676-683.*
89. Armstrong AW, Reich K, Foley P, Han C, Song M, Shen YK, et al. *Improvement in Patient-Reported Outcomes (Dermatology Life Quality Index and the Psoriasis Symptoms and Signs Diary) with Guselkumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results from the Phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 Studies. Am J Clin Dermatol. 2019;20(1):155-164.*
90. Janssen Research and Development. *48-Week Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active ComparatorControlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis with Randomized Withdrawal and Retreatment. VOYAGE 2. Protocol CNTO1959PSO3002; Phase 3. CNTO 1959 (guselkumab). 21 October 2016. 2016.*
91. Janssen Research and Development. *156-Week Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis with Randomized Withdrawal and Retreatment. VOYAGE 2. Protocol CNTO1959PSO3002; Phase 3. CNTO 1959 (guselkumab). 8 November 2018. 2018.*
92. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. *Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. J Am Acad Dermatol. 2017;76(3):418-431.*
93. Reich K, Griffiths CEM, Gordon KB, Papp KA, Song M, Randazzo B, et al. *Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous treatment with guselkumab: Results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. J Am Acad Dermatol. 2020;82(4):936-945.*
94. European Medicines Agency (EMA). *Humira EPAR. Scientific Discussion. 2004 [02.11.2020]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/humira-epar-scientific-discussion_en.pdf.*

95. European Medicines Agency (EMA). *Humira EPAR. Scientific Discussion. Procedure number: EMEA/H/C/481/II/22. 23 June 2005. 2005* [02.11.2020]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/humira-h-c-481-ii-22-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf.
96. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. *Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial*. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):35-45.
97. Smolen JS, Mease P, Tahir H, Schulze-Koops H, de la Torre I, Li L, et al. *Multicentre, randomised, open-label, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of ixekizumab versus adalimumab in patients with psoriatic arthritis naïve to biological disease-modifying antirheumatic drug: final results by week 52*. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10):1310.
98. European Medicines Agency (EMA). *Humira EPAR. Product information. Last updated 10/01/2020. 2020* [02.11.2020]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_de.pdf.
99. European Medicines Agency (EMA). *Taltz EPAR. Product information. Last updated 07/07/2020. 2020* [02.11.2020]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_en.pdf.
100. Ellert U, Kurth BM. *[Methodological views on the SF-36 summary scores based on the adult German population]*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2004;47(11):1027-1032.
101. Xcenda GmbH. *Prävalenz von Psoriasis Arthritis in der Zielpopulation von Guselkumab in Deutschland. Analyse von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Abschnitts zur Epidemiologie (Modul 3) im AMNOG-Dossier (§ 35a SGB V) für Guselkumab. 30. Oktober 2020. 2020*.
102. Lee M, Desai RJ, Jin Y, Brill G, Ogdie A, Kim SC. *Comparative risk of atrial fibrillation and cardiovascular events between TNF-inhibitors and ustekinumab in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: A population-based multi-database study*. *Arthritis and rheumatology*. 2018;70(Supplement 9):1789-1790.
103. Eder L, Chandran V, Pellet F, Shanmugarajah S, Rosen CF, Bull SB, et al. *Human leucocyte antigen risk alleles for psoriatic arthritis among patients with psoriasis*. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):50-55.
104. Busquets-Pérez N, Rodriguez-Moreno J, Gómez-Vaquero C, Nolla-Solé JM. *Relationship between psoriatic arthritis and moderate-severe psoriasis: analysis of a series of 166 psoriatic arthritis patients selected from a hospital population*. *Clinical rheumatology*. 2012;31(1):139-143.

105. HGC Healthcare Consultants GmbH. *PSORIASIS UND PSORIASIS ARTHRITIS IN DEUTSCHLAND – PRÄVALENZ UND FACHÄRZTLICHE VERSORGUNG. Versorgungsforschung auf Basis GKV Abrechnungsdaten – Finale Ergebnispräsentation.* 20.10.2020. 2020.
106. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparatorcontrolled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. VOYAGE 1. Protocol CNTO1959PSO3001; Phase 3. CNTO 1959 (guselkumab).* 10 July 2014. 2014.
107. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparatorcontrolled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. VOYAGE 1. Protocol CNTO1959PSO3001; Phase 3. AMENDMENT INT-3. CNTO 1959 (guselkumab).* 04 April 2017. 2017.
108. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparatorcontrolled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. VOYAGE 1. Protocol CNTO1959PSO3001; Phase 3. AMENDMENT INT-1. CNTO 1959 (guselkumab).* 14 January 2015. 2015.
109. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparatorcontrolled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. VOYAGE 1. Protocol CNTO1959PSO3001; Phase 3. AMENDMENT INT-2. CNTO 1959 (guselkumab).* 17 February 2016. 2016.
110. Janssen Research and Development. *Statistical Analysis Plan. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparatorcontrolled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. Protocol CNTO1959PSO3001; Phase 3. CNTO1959 (guselkumab).* 16 May 2016. 2016.
111. Gordon KB, Han C, Li S, You Y, Song M, Fakharzadeh S, et al. *Correlation of Physician-Assessed Psoriasis Area and Severity Index Scores With Patient-Reported Psoriasis Symptoms and Signs Diary Scores Among Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis: Results From VOYAGE 1 and VOYAGE 2 Studies.* Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. 2019;4(3):147-152.
112. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparatorcontrolled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis with Randomized Withdrawal and Retreatment. VOYAGE 2. Protocol CNTO1959PSO3002; Phase 3. CNTO 1959 (guselkumab).* 10 July 2014. 2014.

113. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparatorcontrolled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis with Randomized Withdrawal and Retreatment. VOYAGE 2. Protocol CNTO1959PSO3002; Phase 3. AMENDMENT INT-1. CNTO 1959 (guselkumab).* 14 January 2015. 2015.
114. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparatorcontrolled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis with Randomized Withdrawal and Retreatment. VOYAGE 2. Protocol CNTO1959PSO3002; Phase 3. AMENDMENT INT-2. CNTO 1959 (guselkumab).* 25 June 2015. 2015.
115. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparatorcontrolled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis with Randomized Withdrawal and Retreatment. VOYAGE 2. Protocol CNTO1959PSO3002; Phase 3. AMENDMENT INT-3. CNTO 1959 (guselkumab).* 4 April 2017. 2017.
116. Janssen Research and Development. *Statistical Analysis Plan. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparatorcontrolled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis with Randomized Withdrawal and Retreatment. Protocol CNTO1959PSO3002; Phase 3. CNTO1959 (guselkumab).* 16 May 2016. 2016.
117. Janssen Research and Development. *Statistical Analysis Plan. AMENDMENT 1. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparatorcontrolled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis with Randomized Withdrawal and Retreatment Protocol CNTO1959PSO3002; Phase 3. CNTO1959 (guselkumab).* 23 March 2018. 2018.

Anhang 4-A: Suchstrategien - bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials September 2020	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.10.2020	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Arthritis, Psoriatic/	437
2	(psoria* adj3 (arthriti* or polyarthr* or poly arthr* or arthropath* or rheumat* or spondyloarthr* or spondylarthr*)).mp.	2306
3	1 or 2	2306
4	(Guselkumab or Tremfya or cnto 1959 or cnto1959 or UNII 089658A12D or UNII089658A12D).mp.	211
5	3 and 4	62
6	remove duplicates from 5	57

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

Dokumentation der Recherche in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to 1946 to October 22, 2020	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.10.2020	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (11)	
	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (10)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Arthritis, Psoriatic/	6224
2	(psoria* adj3 (arthriti* or polyarthr* or poly arthr* or arthropath* or rheumat* or spondyloarthr* or spondylarthr*)).mp.	12203
3	1 or 2	12203
4	(Guselkumab or Tremfya or cnto 1959 or cnto1959 or UNII-089658A12D).mp.	259
5	3 and 4	40
6	randomized controlled trial.pt.	515641
7	controlled clinical trial.pt.	93896
8	randomized.ab.	496133
9	placebo.ab.	211852
10	drug therapy.fs.	2244732
11	randomly.ab.	343068
12	trial.ab.	524224
13	groups.ab.	2105493
14	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	4819021
15	exp animals/ not humans.sh.	4747614
16	14 not 15	4573736
17	randomized controlled trial.pt.	515641
18	(randomized or placebo*).mp.	938470
19	17 or 18	938470
20	5 and 16	27
21	5 and 19	15
22	20 or 21	27

Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname	Embase 1974 to 2020 October 22	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.10.2020	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (10)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Arthritis, Psoriatic/	23129
2	(psoria* adj3 (arthriti* or polyarthr* or poly arthr* or arthropath* or rheumat* or spondyloarthr* or spondylarthr*)).mp.	27363
3	1 or 2	27363
4	exp guselkumab/	763
5	(Guselkumab or Tremfya or cnto 1959 or cnto1959 or UNII 089658A12D or UNII089658A12D).mp.	803
6	1350289-85-8.rn.	699
7	4 or 5 or 6	804
8	3 and 7	239
9	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1851247
10	8 and 9	99
11	10 not Medline.cr.	95
12	remove duplicates from 11	93

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien - Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	26.10.2020
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Guselkumab OR Tremfya OR cnto 1959 OR cnto1959 OR UNII 089658A12D OR UNII089658A12D [Other Terms]
Treffer	50 Registereinträge

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	26.10.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Guselkumab OR Tremfya OR cnto1959 OR "cnto 1959" OR "UNII 089658A12D" OR UNII089658A12D [Search Term]
Treffer	26 Registereinträge

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

Studienregister	WHO ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	28.10.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Guselkumab OR Tremfya OR cnto1959 OR "cnto 1959" OR "UNII 089658A12D" OR UNII089658A12D [Search Term]
Treffer	137 records for 66 trials

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr	Ausgeschlossene Dokumente (bibliographische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Blauvelt A, Reich K, Papp KA, Griffiths CEM, Armstrong AW, Foley P, et al. <i>Consistency of response across subgroups of patients with psoriasis treated with guselkumab: Results from the VOYAGE 1 and 2 trials.</i> J Am Acad Dermatol. 2017;76(6 Supplement 1):AB83.	Publikationstyp
2	Diels J, Thilakarathne P, Schubert A, McElligott S. <i>Comparing efficacy of guselkumab versus ustekinumab in moderate to severe psoriasis patients: An adjusted comparison based on VOYAGE 1&2 and navigate trials.</i> Value in Health. 2017;20(9):A544-A545.	Komparator
3	Gordon KB, Han C, Li S, You Y, Song M, Fakharzadeh S, et al. <i>Correlation of Physician-Assessed Psoriasis Area and Severity Index Scores With Patient-Reported Psoriasis Symptoms and Signs Diary Scores Among Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis: Results From VOYAGE 1 and VOYAGE 2 Studies.</i> Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. 2019;4(3):147-152.	Population
4	Gottlieb AB, Boehncke WH, Helliwell P, Deodhar A, Xu XL, Xu S, et al. <i>The effect of guselkumab on psoriasis in patients with active psoriatic arthritis: Results from a phase 2 study.</i> J Am Acad Dermatol. 2019;81(4 Supplement 1):AB131.	Komparator
5	Kerschbaumer A, Aletaha D. <i>Targeting p19 in psoriatic arthritis: more than just another therapeutic approach?</i> The Lancet. 2020;395(10230):1091-1093	Komparator
6	Kimball AB, Foley P, Thaci D, Vender R, Song M, Li S, et al. <i>Long-term efficacy and safety of guselkumab in psoriasis patients with and without psoriatic arthritis: A pooled analysis from VOYAGE 1 and VOYAGE 2.</i> Journal of the American Academy of Dermatology. 2019;81(4 Supplement 1):AB233.	Publikationstyp
7	Mease PJ. <i>Biologic Therapy for Psoriatic Arthritis.</i> Rheumatic Disease Clinics of North America. 2015;41(4):723-738.	Komparator
8	Merola JF, Chakravarty SD, You Y, Kafka S, Karyekar C, Orbai AM. <i>Efficacy of Guselkumab in psoriasis patients with self-reported psoriatic arthritis with involvement of the scalp, nails, hands, and feet: A pooled analysis from 2 pivotal phase 3 psoriasis studies.</i> Ann Rheum Dis. 2019;78(Supplement 2):1855-1856.	Publikationstyp

9	Nash P. <i>Psoriatic arthritis: novel targets add to a therapeutic renaissance</i> . The Lancet. 2018;391(10136):2187-2189.	Publikationstyp
10	Orbai AM, Chakravarty SD, You Y, Kafka S, Karyekar CS, Merola JF. <i>Efficacy of guselkumab in psoriasis patients with self-reported psoriatic arthritis with involvement of the scalp, nails, hands, and feet: A pooled analysis from 2 pivotal phase 3 psoriasis studies</i> . Arthritis and rheumatology. 2018;70(Supplement 9):2852-2854	Publikationstyp
11	Puig L, Han C, Vender R, Song M, You Y, Shen YK, et al. <i>Impact of guselkumab versus placebo and adalimumab on patient reported outcomes in patients with and without psoriatic arthritis in a phase 3 pivotal psoriasis study</i> . Arthritis and rheumatology. 2018;70(Supplement 9):2861-2862.	Publikationstyp
12	Puig L, Han C, Vender R, Song M, You Y, Shen YK, et al. <i>Impact of guselkumab versus placebo and adalimumab on patient reported outcomes in patients with and without psoriatic arthritis in VOYAGE 2</i> . Acta Derm Venereol. 2018;98(Supplement 219):50-51.	Publikationstyp
13	Van Epps H, Clark A. <i>Research in Brief</i> . The Lancet Rheumatology. 2019;1(2):e83.	Komparator

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anhang 4-D1 Tabelle 4-97: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien (Direkter Vergleich Guselkumab):

Studien, die in mehr als einem Studienregister identifiziert wurden, werden mehrfach aufgeführt.

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (4.3.1.1.3)
ClinicalTrials.gov	50	48	2
EU-CTR	26	24	2
WHO ICTRP	66	64	2
Summe	142	136	6

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov*</i>			
1	NCT00508547	Janssen Scientific Affairs LLC June 21 2007. ClinicalTrials.gov: Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00508547	Studientyp
2	NCT00925574	Centocor Inc. June 4 2009. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety and How the Body Affects a Drug (CNTO 1959) in Healthy Volunteers and in Patients With Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925574	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3	NCT01483599	Janssen Inc. November 10 2011. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate CNTO 1959 in the Treatment of Patients With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01483599	Intervention
4	NCT01484587	Janssen Pharmaceutical K.K. August 22 2011. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (What the Body Does to the Drug), and Pharmacodynamics (What the Drug Does to the Body) of CNTO 1959 Following a Single Subcutaneous (Under the Skin) Administration in Japanese Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484587	Intervention
5	NCT01645280	Janssen Research and Development LLC August 2012. ClinicalTrials.gov: A Study of the Effectiveness and Safety of Ustekinumab (STELARA) and CNTO 1959 Administered Under the Skin of Patients With Active Rheumatoid Arthritis, Despite Existing Methotrexate Therapy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01645280	Population
6	NCT01845987	Janssen Pharmaceutical K.K. June 2013. ClinicalTrials.gov: A Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of CNTO 1959, a Human Anti-IL 23 Monoclonal Antibody in Participants With Palmoplantar Pustulosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845987	Population
7	NCT01866007	Janssen Research and Development LLC May 9 2013. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Pharmacokinetic Comparability of Guselkumab (CNTO1959) When Delivered by 2 Different Devices and as 2 Formulations in Healthy Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866007	Population
8	NCT02103361	University of California - San Diego, The Organization of Teratology Information Specialists and Janssen Biotech Inc. November 2013. ClinicalTrials.gov: Stelara and Tremfya Pregnancy Exposure Registry OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103361	Komparator
9	NCT02155192	Janssen Research and Development LLC March 2014. ClinicalTrials.gov: An Exploratory Genetic Study in Participants With Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155192	Population
10	NCT02203032	Janssen Research and Development LLC October 7 2014. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis and an Inadequate Response to Ustekinumab https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203032	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
11	NCT02319759	Janssen Research and Development LLC March 27 2015. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Active Psoriatic Arthritis (PsA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319759	Komparator
12	NCT02325219	Janssen Pharmaceutical K.K. December 19 2014. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety of CNTO 1959 (Guselkumab) in Participants With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02325219	Komparator
13	NCT02343744	Janssen Pharmaceutical K.K. January 19 2015. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of CNTO1959 (Guselkumab) in the Treatment of Participants With Generalized Pustular Psoriasis or Erythrodermic Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343744	Population
14	NCT02397382	Janssen Research and Development LLC June 18 2015. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study to Evaluate the Effect of a Single Dose of Guselkumab (CNTO 1959) on CYP 450 Enzyme Activities After Subcutaneous Administration in Participants With Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397382	Intervention
15	NCT02570373	Janssen Research and Development LLC September 25 2015. ClinicalTrials.gov: A Study to Characterize the Elimination of Guselkumab Glycoform Variants in Healthy Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570373	Population
16	NCT02641730	Janssen Pharmaceutical K.K. December 15 2015. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Palmoplantar Pustulosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02641730	Population
17	NCT02905331	Janssen Research and Development LLC February 28 2017. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905331	Population
18	NCT02951533	Janssen-Cilag GmbH December 12 2016. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Efficacy of Guselkumab to Fumaric Acid Esters for the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951533	Population
19	NCT03079531	Anne Chang, Stanford University June 21 2017. ClinicalTrials.gov: Open Label Study to Assess the Effect of Secukinumab in Moderate to Severe Papulopustular Rosacea https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03079531	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
20	NCT03090100	Janssen Research and Development LLC April 27 2017. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03090100	Komparator
21	NCT03158285	Janssen Research and Development LLC July 12 2017. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants With Active Psoriatic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158285	Komparator
22	NCT03162796	Janssen Research and Development LLC August 24 2017. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants With Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated With Biologic Anti -Tumor Necrosis Factor (TNF) Alpha Agent(s) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162796	Komparator
23	NCT03451851	Janssen Research and Development LLC July 11 2018. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Guselkumab for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis in Pediatric Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451851	Population
24	NCT03466411	Janssen Research and Development LLC April 13 2018. ClinicalTrials.gov: A Study of the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03466411	Population
25	NCT03536325	Janssen Pharmaceutical K.K. May 31 2018. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Guselkumab Following a Single Intravenous Administration in Healthy Japanese Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03536325	Population
26	NCT03553823	Novartis Pharmaceuticals and Novartis January 14 2019. ClinicalTrials.gov: Comparison of Secukinumab Versus Guselkumab in Clearing Psoriatic Plaques Refractory to Ustekinumab https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03553823	Population
27	NCT03573323	Eli Lilly Company November 9 2018. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixekizumab (LY2439821) Compared to Guselkumab in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573323	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
28	NCT03628924	Janssen Research and Development LLC September 4 2018. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Guselkumab for the Treatment of Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (HS) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628924	Population
29	NCT03649971	Janssen Research and Development LLC November 19 2018. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Familial Adenomatous Polyposis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03649971	Population
30	NCT03662542	Janssen Research and Development LLC November 20 2018. ClinicalTrials.gov: A Study of Efficacy and Safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03662542	Population
31	NCT03796858	Janssen Pharmaceutica N.V. Belgium March 22 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha (Anti-TNF Alpha) Therapy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03796858	Population
32	NCT03818035	Janssen-Cilag GmbH February 8 2019. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Further Therapeutic Strategies With Guselkumab in Participants With Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818035	Population
33	NCT03975153	Oregon Health Science University October 3 2019. ClinicalTrials.gov: Guselkumab in the Treatment of Pityriasis Rubra Pilaris (PRP) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03975153	Population
34	NCT03998683	Janssen-Cilag Ltd. September 3 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar-non-Pustular Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03998683	Population
35	NCT04030533	Janssen Research and Development LLC November 29 2019. ClinicalTrials.gov: Study of Guselkumab and Ustekinumab Following a Single Intravenous or Subcutaneous Administration in Healthy Chinese Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04030533	Population
36	NCT04033445	Janssen Research and Development LLC September 26 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04033445	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
37	NCT04061395	Barbara Horváth, Janssen-Cilag Ltd. and University Medical Center Groningen September 2019. ClinicalTrials.gov: Guselkumab for Hidradenitis Suppurativa, a Mode of Action Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04061395	Population
38	NCT04080648	University Hospital Ghent, KU Leuven and University Ghent June 27 2018. ClinicalTrials.gov: Therapeutic Drug Monitoring of Guselkumab in Psoriasis Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04080648	Population
39	NCT04084665	Rockefeller University and Janssen Scientific Affairs LLC June 1 2020. ClinicalTrials.gov: Biomarkers in Participants With Hidradenitis Suppurativa Receiving Guselkumab https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04084665	Population
40	NCT04147338	Janssen Research and Development LLC October 30 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneously-administered Guselkumab Delivered by 3 Different Devices in Healthy Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04147338	Population
41	NCT04261010	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain, Janssen-Cilag International NV and University Hospital Ghent January 14 2020. ClinicalTrials.gov: TNF and IL-23 Blocking Agents Gene Expression Ratios in the Psoriatic Arthritis Synovium_(TIGERS) Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04261010	Komparator
42	NCT04340076	Radboud University, ZonMw: The Netherlands Organisation for Health Research and Development, Belgium Health Care Knowledge Centre and University Hospital Ghent May 2020. ClinicalTrials.gov: Dose Reduction of IL-17 and IL-23 Inhibitors in Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340076	Population
43	NCT04376827	Janssen Research and Development LLC August 27 2020. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Active Lupus Nephritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04376827	Population
44	NCT04394936	Centre for Human Drug Research Netherlands and Janssen Pharmaceuticals June 1 2020. ClinicalTrials.gov: An Explorative Psoriasis Biomarker Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04394936	Population
45	NCT04397263	Janssen Pharmaceutical K.K. June 10 2020. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04397263	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
46	NCT04439526	Janssen-Cilag S.p.A. June 10 2020. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Naive or Bio-experienced Participants With Regional (Facial and Genital) Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439526	Population
47	NCT04459507	Janssen Pharmaceutical K.K. September 30 2020. ClinicalTrials.gov: A Registry Study of Palmoplantar Pustulosis (PPP) Treatment Patterns, Disease Burden and Treatment Outcomes in Japan https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04459507	Population
48	NCT04533737	LEO Pharma September 1 2020. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Guselkumab in the Treatment of Plaque Psoriasis After Inadequate Response to Ustekinumab (COBRA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04533737	Population
EU Clinical Trials Register*			
49	2011-001066-17	Janssen-Cilag International NV 2012-04-10 EU-CTR: A Phase 2 Multicenter, Randomized, Placebo- and Active-Comparator-Controlled, Dose-Ranging Trial to Evaluate CNTO 1959 for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis (X-PLORE) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001066-17	Population
50	2011-001122-18	Janssen-Cilag International N.V. 2012-06-13 EU-CTR: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab (STELARA®) and CNTO 1959 Administered Subcutaneously in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis Despite Concomitant Methotrexate Therapy https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001122-18	Population
51	2014-000721-20	Janssen-Cilag International N.V. 2014-10-28 EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis and an Inadequate Response to Ustekinumab https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000721-20	Population
52	2014-003697-17	Janssen-Cilag International N.V. 2015-04-22 EU-CTR: A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003697-17	Komparator

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
53	2016-001163-37	Janssen-Cilag International N.V. 2017-07-25 EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001163-37	Komparator
54	2016-001224-63	Janssen-Cilag International N.V. 2017-07-06 EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001224-63	Komparator
55	2016-002022-37	Janssen-Cilag International N.V. 2016-09-14 EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 1959 (Guselkumab) Delivered via a SelfDose™ Device in the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002022-37	Population
56	2016-002135-15	Janssen-Cilag GmbH 2016-11-15 EU-CTR: Multicenter, randomized, open-label, efficacy assessor-blinded, active comparator-controlled phase 3b study to compare the efficacy of guselkumab to fumaric acid esters (Fumaderm® initial/ Fumaderm®) for adult patients with moderate to severe Plaque Psoriasis who are candidates for and naive to systemic treatment https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002135-15	Population
57	2016-002995-29	Janssen-Cilag International N.V. 2017-05-10 EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Evaluating the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002995-29	Population
58	2017-002195-13	Janssen-Cilag International NV 2019-06-05 EU-CTR: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002195-13	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
59	2017-003053-42	Janssen-Cilag International N.V. 2018-09-04 EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo- and Active Comparator-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics (PK) of Subcutaneously Administered Guselkumab for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis in Pediatric Subjects (≥ 6 To < 18 Years of Age) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003053-42	Population
60	2018-001048-70	Novartis Pharma AG 2018-11-05 EU-CTR: A 16-week randomized, open-label, multicenter study to assess the superiority of secukinumab over guselkumab in the complete treatment of ustekinumab-resistant psoriatic plaques - ARROW https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001048-70	Population
61	2018-001176-38	Janssen-Cilag International N.V. 2018-10-29 EU-CTR: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Proof-of-Concept Study to Evaluate Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001176-38	Population
62	2018-001238-16	Janssen-Cilag International NV 2019-01-03 EU-CTR: A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Multicenter Study to Evaluate Further Therapeutic Strategies with Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001238-16	Population
63	2018-001510-15	Janssen-Cilag International NV 2019-05-02 EU-CTR: A Phase 2a Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter, Proof-of-concept Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001510-15	Population
64	2018-002978-52	Universitair Medisch Centrum Groningen 2019-07-16 EU-CTR: Guselkumab for hidradenitis suppurativa, a mode of action study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002978-52	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
65	2018-003155-38	Janssen-Cilag International NV 2020-08-09 EU-CTR: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of Guselkumab in Subjects with Active Lupus Nephritis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003155-38	Population
66	2018-003206-58	Janssen-Cilag International NV 2019-06-29 EU-CTR: A Phase 3b, Multicenter, Interventional, Randomized, Placebo controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar-non-Pustular Psoriasis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003206-58	Population
67	2018-003214-41	Janssen-Cilag International N.V. 2019-01-22 EU-CTR: A multicenter, open label, single-arm pilot study to evaluate the efficacy and safety of guselkumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustulosis (PPP) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003214-41	Population
68	018-004002-25/	Janssen-Cilag International NV 2019-10-15 EU-CTR: A Phase 2b/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004002-25/SE	Population
69	2018-004451-20	Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn 2019-07-17 EU-CTR: A multicenter, open label, single-arm pilot study to evaluate the efficacy and safety of guselkumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustulosis (PPP) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004451-0	Population
70	2019-002383-27	Centre for Human Drug Research 2019-08-01 EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002383-27	Population
71	2019-004099-20	LEO Pharma A/S 2020-09-28 EU-CTR: Efficacy and safety comparison of brodalumab versus guselkumab in adult subjects with moderate-to-severe Plaque Psoriasis and inadequate response to ustekinumab https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004099-20	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
72	2019-004230-42	Radboudumc 2020-03-05 EU-CTR: Dose reduction of the new generation biologics (IL-17 and IL-23 inhibitors) in psoriasis: A pragmatic, multicentre, randomized, controlled, non-inferiority study - BeNeBio study https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004230-42	Population
WHO ICTRP*			
73	CTRI/2019/06/019738	Janssen Research Development L. L. C. 2019. WHO ICTRP: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohns Disease. - GALAXI. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=34226	Population
74	DRKS00017588	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. 2019. WHO ICTRP: Treatment Adjustment in commonly used Biologics for the treatment of moderate to severe chronic Plaque Psoriasis: a German real world retrospective study (TABU) - TABU. http://www.drks.de/DRKS00017588	Population
75	2011-001066-17	Janssen-Cilag International N. V. 2011. WHO ICTRP: A Phase 2 Multicenter, Randomized, Placebo- and Active-Comparator-Controlled, Dose-Ranging Trial to Evaluate CNTO 1959 for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis (X-PLORE) - X-PLORE. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001066-17	Population
76	2011-001122-18	Janssen-Cilag International N. V. 2012. WHO ICTRP: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab (STELARA®) and CNTO 1959 Administered Subcutaneously in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis Despite Concomitant Methotrexate Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001122-18	Population
77	2016-002022-37	Janssen-Cilag International N. V. 2016. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 1959 (Guselkumab) Delivered via a SelfDose™ Device in the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002022-37	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
78	2016-002135-15	Janssen-Cilag GmbH. 2016. WHO ICTRP: Multicenter, randomized, open-label, efficacy assessor-blinded, active comparator-controlled phase 3b study to compare the efficacy of guselkumab to fumaric acid esters (Fumaderm® initial/ Fumaderm®) for adult patients with moderate to severe Plaque Psoriasis who are candidates for and naive to systemic treatment - POLARIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002135-15	Population
79	2016-002995-29	Janssen-Cilag International N. V. 2017. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Evaluating the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002995-29	Population
80	2017-002195-13	Janssen-Cilag International N. V. 2018. WHO ICTRP: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease - GALAXI. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002195-13	Population
81	2018-001238-16	Janssen-Cilag International N. V. 2018. WHO ICTRP: A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Multicenter Study to Evaluate Further Therapeutic Strategies with Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis - GUIDE. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001238-16	Population
82	2018-002978-52	Universitair Medisch Centrum Groningen. 2019. WHO ICTRP: Guselkumab for hidradenitis suppurativa, a mode of action study. - HiGUS trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002978-52	Population
83	2018-003206-58-DE	Janssen-Cilag International N. V. 2019. WHO ICTRP: A Phase 3b, Multicenter, Interventional, Randomized, Placebo controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar-non-Pustular Psoriasis - G-PLUS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003206-58	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
84	2018-003206-58-ES	Janssen-Cilag International N. V. 2019. WHO ICTRP: A Phase 3b, Multicenter, Interventional, Randomized, Placebo controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar-non-Pustular Psoriasis - G-PLUS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003206-58	Population
85	2018-003206-58-FR	Janssen-Cilag International N. V. 2019. WHO ICTRP: A Phase 3b, Multicenter, Interventional, Randomized, Placebo controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar-non-Pustular Psoriasis - G-PLUS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003206-58	Population
86	2018-003214-41	Janssen-Cilag International N. V. 2018. WHO ICTRP: Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants with Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha (Anti-TNFα) Therapy - COSMOS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003214-41	Population
87	2018-004002-25	Janssen-Cilag International N. V. 2019. WHO ICTRP: A Phase 2b/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - QUASAR. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004002-25	Population
88	2018-004451-20	Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. 2019. WHO ICTRP: A multicenter, open label, single-arm pilot study to evaluate the efficacy and safety of guselkumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustulosis (PPP). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004451-20	Population
89	2019-002383-27	Centre for Human Drug Research. 2019. WHO ICTRP: An exploratory, single-center, double-blinded, healthy volunteer controlled study to characterize psoriasis patients and explore novel biomarkers for the treatment response of psoriasis with a multi-modal patient profiling approach. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002383-27	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
90	2019-004230-42	Radboudumc. 2020. WHO ICTRP: Dose reduction of the new generation biologics (IL-17 and IL-23 inhibitors) in psoriasis: A pragmatic, multicentre, randomized, controlled, non-inferiority study - BeNeBio study - BeNeBio. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004230-42	Population
91	JapicCTI-163121	Janssen Pharmaceutical K. K. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Palmoplantar Pustulosis. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163121	Population
92	JapicCTI-183950	Janssen Pharmaceutical K. K. 2018. WHO ICTRP: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallelgroup, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183950	Population
93	JPRN-UMIN000032969	Janssen Pharmaceutical K. K. 2018. WHO ICTRP: Special drug use survey of Tremfya for Psoriasis. https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037599	Komparator
94	JPRN-UMIN000036102	Janssen Pharmaceutical K. K. 2019. WHO ICTRP: Special drug use survey of Tremfya for palmoplantar pustulosis https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000041128	Population
95	NCT00508547	Janssen Scientific Affairs L. L. C. 2007. WHO ICTRP: A Multicenter, Open Registry of Patients With Plaque-Psoriasis Who Are Candidates for Systemic Therapy Including Biologics. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00508547	Komparator
96	NCT00925574	Centocor Inc. 2009. WHO ICTRP: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of CNTO 1959 Following a Single Intravenous or a Single Subcutaneous Administration in Healthy Subjects and in Subjects With Moderate to Severe Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00925574	Population
97	NCT01484587	Janssen Pharmaceutical K. K. 2011. WHO ICTRP: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of CNTO 1959 Following a Single Subcutaneous Administration in Japanese Subjects With Moderate to Severe Plaque-Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01484587	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
98	NCT01845987	Janssen Pharmaceutical K. K. 2013. WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of CNTO 1959, a Human Anti-IL 23 Monoclonal Antibody, Following Subcutaneous Administration in Subjects With Palmoplantar Pustulosis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01845987	Population
99	NCT01866007	Janssen Research and Development L. L. C. 2013. WHO ICTRP: Phase 1, Open-label, Randomized, Parallel Study to Assess the Pharmacokinetic Comparability of 2 Formulations and to Evaluate Pharmacokinetic Comparability of Guselkumab (CNTO1959) Delivered by 2 Different Devices in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01866007	Population
100	NCT02103361	University of California - San Diego. 2014. WHO ICTRP: Stelara® and Tremfya® Pregnancy Exposure Registry: OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02103361	Komparator
101	NCT02203032	Janssen Research and Development L. L. C. 2014. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis and an Inadequate Response to Ustekinumab. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02203032	Population
102	NCT02319759	Janssen Research and Development L. L. C. 2014. WHO ICTRP: A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02319759	Komparator
103	NCT02325219	Janssen Pharmaceutical K. K. 2014. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 1959 (Guselkumab) in the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02325219	Komparator
104	NCT02343744	Janssen Pharmaceutical K. K. 2015. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO1959 (Guselkumab) in the Treatment of Subjects With Generalized Pustular Psoriasis or Erythrodermic Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02343744	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
105	NCT02397382	Janssen Research and Development L. L. C. 2015. WHO ICTRP: A Phase 1, Open-label, Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Guselkumab (CNTO 1959) on Cytochrome P450 Enzyme Activities Following a Single Subcutaneous Administration in Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02397382	Intervention
106	NCT02570373	Janssen Research and Development L. L. C. 2015. WHO ICTRP: Phase 1, Open-label, Single-dose Study to Characterize the Elimination of Guselkumab Glycoform Variants in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02570373	Population
107	NCT02641730	Janssen Pharmaceutical K. K. 2015. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects With Palmoplantar Pustulosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02641730	Population
108	NCT02905331	Janssen Research and Development L. L. C. 2016. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 1959 (Guselkumab) Delivered Via a SelfDose (TM) Device in the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02905331	Population
109	NCT02951533	Janssen-Cilag GmbH. 2016. WHO ICTRP: Multicenter, Randomized, Open-Label, Efficacy Assessor-Blinded, Active Comparator-Controlled Phase 3b Study to Compare the Efficacy of Guselkumab to Fumaric Acid Esters (Fumaderm Initial/Fumaderm) for Adult Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Are Candidates for and Naive to Systemic Treatment. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02951533	Population
110	NCT03158285	Janssen Research and Development L. L. C. 2017. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03158285	Komparator
111	NCT03162796	Janssen Research and Development L. L. C. 2017. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated With Biologic Anti-TNF Alpha Agents. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03162796	Komparator

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
112	NCT03451851	Janssen Research and Development L. L. C. 2018. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo- and Active Comparator-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Guselkumab for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis in Pediatric Subjects (=6 To 18 Years of Age). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03451851	Population
113	NCT03466411	Janssen Research and Development L. L. C. 2018. WHO ICTRP: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03466411	Population
114	NCT03536325	Janssen Pharmaceutical K. K. 2018. WHO ICTRP: A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Single Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Guselkumab Following a Single Intravenous Administration in Healthy Japanese Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03536325	Population
115	NCT03553823	Novartis Pharmaceuticals. 2018. WHO ICTRP: A 16-week Randomized, Open-label, Multicenter Study to Assess the Superiority of Secukinumab Over Guselkumab in the Complete Treatment of Ustekinumab Resistant Psoriatic Plaques. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03553823	Population
116	NCT03573323	Eli Lilly Company. 2018. WHO ICTRP: A 24-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Guselkumab in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03573323	Population
117	NCT03628924	Janssen Research and Development L. L. C. 2018. WHO ICTRP: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Proof-of-Concept Study to Evaluate Guselkumab for the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03628924	Population
118	NCT03649971	Janssen Research and Development L. L. C. 2018. WHO ICTRP: A Phase 1b, Multicenter, Randomized, Blinded, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy of Guselkumab in Subjects With Familial Adenomatous Polyposis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03649971	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
119	NCT03662542	Janssen Research and Development L. L. C. 2018. WHO ICTRP: A Phase 2a Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter, Proof-of-concept Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03662542	Population
120	NCT03796858	Janssen Pharmaceutica N.V. Belgium. 2019. WHO ICTRP: Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants With Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha (Anti-TNFα) Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03796858	Population
121	NCT03818035	Janssen-Cilag GmbH. 2019. WHO ICTRP: A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate Further Therapeutic Strategies With Guselkumab in Patients With Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03818035	Population
122	NCT03975153	Oregon Health Science University. 2019. WHO ICTRP: An Open Label Pilot Trial of Guselkumab in the Treatment of Adults With Pityriasis Rubra Pilaris (PRP). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03975153	Population
123	NCT03998683	Janssen-Cilag Ltd. 2019. WHO ICTRP: A Phase 3b, Multicenter, Interventional, Randomized, Placebo-controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar-non-Pustular Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03998683	Population
124	NCT04030533	Janssen Research and Development L. L. C. 2019. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Guselkumab and Ustekinumab Following a Single Intravenous or Subcutaneous Administration in Healthy Chinese Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04030533	Population
125	NCT04033445	Janssen Research and Development L. L. C. 2019. WHO ICTRP: A Phase 2b/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04033445	Population
126	NCT04061395	Barbara Horváth - Principal Investigator. 2019. WHO ICTRP: Guselkumab for Hidradenitis Suppurativa, a Mode of Action Study. The HiGUS-trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04061395	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
127	NCT04080648	University Hospital Ghent. 2019. WHO ICTRP: Evaluation of the Predictive Value of Early Serum Trough Concentrations and Anti-drug Antibodies of Guselkumab and the Development of the Concentration-response Curve of Guselkumab for Psoriasis Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04080648	Population
128	NCT04084665	Rockefeller University. 2019. WHO ICTRP: A Pilot Study to Examine Safety, Activity and Biomarkers in Participants With Hidradenitis Suppurativa Receiving a Previously Tested Subcutaneous Dose of Anti-IL-23 Monoclonal Antibody Guselkumab. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04084665	Population
129	NCT04147338	Janssen Research and Development L. L. C. 2019. WHO ICTRP: An Open-label, Randomized, Parallel-group Study to Assess the Pharmacokinetic Bioequivalence of Subcutaneously-administered Guselkumab Delivered by 3 Different Devices in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04147338	Population
130	NCT04340076	Radboud University. 2020. WHO ICTRP: Dose Reduction of the New Generation Biologicals (IL-17 and IL-23 Inhibitors) in Psoriasis: A Pragmatic, Multicentre, Randomized, Controlled, Non-inferiority Study - BeNeBio Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04340076	Population
131	NCT04376827	Janssen Research and Development L. L. C. 2020. WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of Guselkumab in Subjects With Active Lupus Nephritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04376827	Population
132	NCT04394936	Centre for Human Drug Research Netherlands. 2020. WHO ICTRP: An Exploratory, Single-center, Double-blinded, Healthy Volunteer Controlled Study to Characterize Psoriasis Patients and Explore Novel Biomarkers for the Treatment Response of Psoriasis With a Multimodal Patient Profiling Approach. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04394936	Population
133	NCT04397263	Janssen Pharmaceutical K. K. 2020. WHO ICTRP: A Phase 3, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04397263	Population
134	NCT04439526	Janssen-Cilag S. p. A. 2020. WHO ICTRP: Observational Study on Guselkumab: Effectiveness and Impact on Quality of Life in naïve or Bio Experienced Patients With Regional (Facial and Genital) Psoriasis (GULLIVER Study). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04439526	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
135	NCT04533737	L. E. O. Pharma. 2020. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Comparison of Brodalumab Versus Guselkumab in Adult Subjects With Moderate-to-severe Plaque Psoriasis and Inadequate Response to Ustekinumab. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04533737	Population
136	NL8470	Radboudumc. 2020. WHO ICTRP: Dose reduction of the new generation biologicals (IL-17 and IL-23 inhibitors) in psoriasis: A pragmatic, multicentre, randomized, controlled, non-inferiority study - BeNeBio study. https://trialregister.nl/trial/8470	Population

*Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:

ClinicalTrials.gov: Actual Study Start Date

EU Clinical Trials Register: Start Date

WHO International Clinical Trials Registry Platform WHO: Year of registration

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien - RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Anhang 4-E Tabelle 4-98 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Anhang 4-E Tabelle 4-98 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Anhang 4-E Tabelle 4-98: Studiendesign und -methodik für Studie
CNT01959PSO3001 (VOYAGE 1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung: Evaluierung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Guselkumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Primäres Ziel: Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Guselkumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis durch die Bewertung der Reduktion von Anzeichen und Symptomen der Plaque-Psoriasis. Sekundäre Ziele: Bewertung einer Behandlung mit Guselkumab hinsichtlich der folgenden Aspekte: - Vergleich der Wirksamkeit von Guselkumab gegenüber Adalimumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis - Bewertung des Behandlungseffekts von Guselkumab hinsichtlich zusätzlicher Anzeichen und Symptome der Psoriasis sowie hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität Primäre Hypothese: Eine Behandlung mit Guselkumab ist Placebo, gemessen anhand des Anteils der Patienten, die einen Investigator's Global Assessment (IGA)-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) und eine Verbesserung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) um mindestens 90% (bezeichnet als PASI 90-Ansprechen) zu Woche 16 erreichen, überlegen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 2:1:2; Guselkumab Q8W : Placebo → Guselkumab Q8W : Adalimumab Q2W) Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer Verblindung: Doppelblind Studienhorizont: - Screening Phase: ca. 4 Wochen - Placebo-kontrollierte Behandlungs-Phase (verblindet): Woche 0-48 - Cross-over der Placebo Patienten zu Guselkumab zu Woche 16 - Aktive Behandlungs-Phase (alle erhalten Guselkumab): Woche 48 bis 264 (letzte Verabreichung Woche 252, Nachbeobachtung bis Woche 264) Design: Randomisierte, placebo- und aktivkontrollierte, doppelblinde Studie Studienorganisation: Multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn	Im Studienprotokoll wurden die folgenden relevanten Änderungen vorgenommen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	1. Amendment (12. Februar 2015) - Ergänzung zusätzlicher Zeitpunkte zur Messung des Antikörpers - Entfernung der Auswertung der gesundheitsökonomischen Outcomes aus dem sekundären Ziel - Body Surface Area (BSA)-Auswertung wurde zu Woche 48 entfernt; körperliche Untersuchung zu Woche 148 wurde ergänzt und zu Woche 60, 68 und 76 entfernt; Gewichtsmessung zu Woche 160 wurde ergänzt - Follow-up Visiten und Zeitrahmen für Studienteilnehmer, die vor der letzten planmäßigen Injektion die Studienmedikation abgebrochen haben, wurden überarbeitet - Ergänzung eines Ausschlusskriteriums, das Mitarbeiter des Sponsors von einer Studienteilnahme ausschloss - Klarstellung des Ausschlusskriteriums hinsichtlich relevanter Operationen - Änderung des Zeitpunkts ab dem Malariamittel verwendet werden konnten (Woche 48 statt Woche 52) - Änderung des Zeitpunkts der Visite bei Patienten, die nach Woche 48 die Studienteilnahme abgebrochen haben (Woche 148 statt Woche 160) 2. Amendment (17. Februar 2016) - Klärung der Selbstapplikation der Studienmedikation für die Visiten von Woche 52 bis Woche 160, die durch die Studienteilnehmer im Studienzentrum verabreicht werden sollten, nachdem alle anderen Studienprozeduren und Evaluationen abgeschlossen waren 3. Amendment (04. April 2017) - Verlängerung der aktiven Behandlungsphase von Woche 160 auf Woche 264
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> - Männer und Frauen ab 18 Jahren bzw. volljährig entsprechend der gesetzlichen Regelungen in den an der Studie teilnehmenden Ländern - Diagnose der Plaque-Psoriasis (mit oder ohne Psoriasis Arthritis) mindestens sechs Monate vor der Verabreichung der Studienmedikation - PASI ≥ 12 zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline - IGA ≥ 3 zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline - BSA $\geq 10\%$ zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline - Geeignet für eine Photo- oder systemische Therapie der Psoriasis (therapienaiv oder vorbehandelt) - Geeignet für die Therapie mit Adalimumab (HUMIRA[®]) nach Ansicht des Prüfarztes gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet von HUMIRA[®] im jeweiligen Land

		• Erfüllung der Kriterien hinsichtlich der Ergebnisse des Labortest beim Screening • Erfüllung der Kriterien hinsichtlich einer Tuberkulose in der Anamnese und der Ergebnisse des Tuberkulosestests • Zustimmung, geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung zu verwenden • Zustimmung, längere Sonnenexposition, Solariumbenutzung oder andere Ultraviolett-Strahlung zu vermeiden <u>Ausschlusskriterien:</u> • Andere Psoriasis-Arten als Plaque-Psoriasis (z. B. erythrodermische Psoriasis, Psoriasis guttata oder Psoriasis pustulosa) • Derzeitige medikamenteninduzierte Psoriasis (z. B. ein neues Auftreten der Psoriasis oder eine Verschlechterung der Psoriasis aufgrund von Betablockern, Kalziumkanalblockern oder Lithium) • Vorherige Behandlung mit Guselkumab oder Adalimumab • Erhalt eines therapeutischen Wirkstoffs, der direkt gegen IL-12, IL-17 oder IL-23 gerichtet ist, Wirkstoffe, die B- oder T-Zellen modulieren, TNF-Inhibitoren, systemischer Immunsuppressiva, Phototherapie oder systemische Behandlungen, die die Psoriasis oder die IGA-Auswertungen beeinflussen könnten in einem spezifizierten Zeitraum vor dem Screening • Erhalt von Lithium, Antimalaria, intramuskulärem Gold, experimentelle Antikörper oder biologische Therapie eines neuen Wirkstoffs in einem spezifizierten Zeitraum vor dem Screening • Erhalt oder geplanter Erhalt eines Lebendimpfstoffes (Viren oder Bakterien) innerhalb von drei Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Derzeitige oder frühere Hyposensibilisierung aufgrund anaphylaktischer Reaktionen • Herpes Zoster innerhalb von zwei Monaten vor Screening • Anamnestisch bekannte Infektionskrankheit, darunter granulomatöse Infektionen (inkl. TB), nicht tuberkulöse mykobakterielle Infektionen, schwere opportunistische Infektionen, chronische oder wiederkehrende Infektionskrankheiten, HIV, Hepatitis B oder Hepatitis C • Aktuelle Malignität oder anamnestisch bekannte Malignität (mit Ausnahme eines adäquat behandelten nicht-melanozytären Hautkarzinoms oder eines behandelten zervikalen in situ Karzinoms ohne Anzeichen eines Rezidivs über mindestens drei Monate vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation) • Anamnestisch bekannte lymphoproliferative Krankheit • Präsenz einer schweren, progressiven oder unkontrollierten Erkrankung der Niere, der Leber, des Herzes, der Lungen, des Gastrointestinaltraktes, der Endokrine, neurologischer, hämatologischer, rheumatologischer, psychiatrischer oder metabolischer Art. Unstabile Herz-Kreislaufkrankungen oder Organtransplantationen • Bekannter Substanzmissbrauch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Schwangerschaft oder die Planung einer Schwangerschaft (für Frauen und Männer) innerhalb von 5 Monaten nach der letzten Administration der Studienbehandlung, oder aktuelle Stillzeit - Mitarbeiter oder Familienmitglied des Sponsors oder des Prüfarztes oder Mitarbeiter des Prüfzentrums mit direkter Beteiligung an dieser Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie ist die globale Organisation Janssen Research & Development, LLC. Die Studie wurde an 101 Studienzentren in zehn Ländern durchgeführt: Kanada (11), USA (27), Ungarn (6), Polen (7), Russland (12), Deutschland (14), Spanien (5), Australien (7), Südkorea (6), Taiwan (6).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten werden nach einem 2:1:2 Randomisierungsschema einer von drei Behandlungsgruppen zugeteilt: Gruppe I: - Guselkumab 100 mg zu Woche 0, 4 und 12, danach alle acht Wochen (Q8W) bis zu Woche 44 - Placebo zu Guselkumab zu Woche 16 - Placebo zu Adalimumab (zwei 0,8 ml Injektionen) zu Woche 0, gefolgt von einer 0,8 ml Injektion zu Woche 1, 3 und 5, danach alle zwei Wochen (Q2W) bis zu Woche 47 zur Aufrechterhaltung der Verblindung Gruppe II: - Placebo zu Guselkumab zu Woche 0, 4 und 12 - Placebo zu Adalimumab (zwei 0,8 ml Injektionen) zu Woche 0, gefolgt von einer 0,8 ml Injektion zu Woche 1, 3 und 5, danach Q2W bis zu Woche 15 zur Aufrechterhaltung der Verblindung - Danach Crossover mit Guselkumab 100 mg zu Woche 16 und 20, danach Q8W bis Woche 44, zusätzlich Placebo zu Adalimumab zu Woche 17, 19, 21 und 23, danach Q2W bis zu Woche 47 Gruppe III: - Adalimumab 80 mg zu Woche 0 (zwei 40 mg/0,8 ml Injektionen) und 40 mg zu Woche 1, 3, 5, danach Q2W bis zu Woche 47 - Placebo zu Guselkumab zu Woche 0, 4, 12, 16 und 20, danach Q8W bis zu Woche 44 In der Open-Label-Behandlungsphase (ab Woche 48 bis Woche 148) erhielten alle Patienten Guselkumab 100 mg zu Woche 52 und 60, danach Q8W bis zu Woche 252.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B.	Co-primäre Zielkriterien zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Placebo zu Woche 16: - Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) - Anteil der Patienten mit einem PASI 90-Ansprechen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Wichtige sekundäre Zielkriterien zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Placebo zu Woche 16: • Mittlere absolute Veränderung im DLQI-Score zur Baseline • Anteil der Patienten mit einem Scalp Specific IGA (ss-IGA)-Score von 0 (absence of disease) oder 1 (very mild disease) und einer mindestens zweigradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem ss-IGA-Score von ≥ 2 zu Baseline • Mittlere absolute Veränderung im gesamten Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD)-Symptom-Scores zur Baseline Wichtige sekundäre Zielkriterien zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Adalimumab: • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) zu Woche 24 • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) zu Woche 24 • Anteil der Patienten mit einem PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) zu Woche 48 • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) zu Woche 48 • Anteil der Patienten mit einem PASI 90-Ansprechen zu Woche 48 • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einem PASI 90-Ansprechen zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einem PASI 75-Ansprechen zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 24 bei randomisierten Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von ≥ 1 zur Baseline Weitere sekundäre Zielkriterien zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Placebo und Adalimumab vs. Placebo zu Woche 16: • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) und Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von ≤ 2 (mild oder besser) • Anteil der Patienten mit einem PASI 100-, PASI 75- und PASI 50-Ansprechen • Prozentuale Verbesserung des PASI-Scores zur Baseline • Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 bei randomisierten Patienten mit einem DLQI-Score von >1 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des DLQI-Scores um mindestens fünf Punkte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Prozentuale Verbesserung des Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI)-Scores zur Baseline bei randomisierten Patienten mit einem NAPSI-Score von >0 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem Fingernail Physician's Global Assessment (f-PGA)-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) und einer mindestens eingradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem f-PGA-Score von ≥ 2 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 bei randomisierten Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von ≥ 1 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von 0 bei randomisierten Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von ≥ 1 zu Baseline • Mittlere absolute Veränderung im Numerical Rating Scale Score der PSSD-Komponenten zur Baseline • Anteil der Patienten mit einem Numerical Rating Scale Score der PSSD-Komponenten von 0 bei randomisierten Patienten mit einem Numerical Rating Scale Score der entsprechenden PSSD-Komponente von ≥ 1 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet (hf-PGA)-Score von 0 (clear) oder 1 (almost clear) und einer mindestens zweigradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem hf-PGA-Score von ≥ 2 zu Baseline Weitere sekundäre Zielkriterien zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Adalimumab zu Woche 24 und 48: • Anteil der Patienten mit einem PASI 75- und PASI 100-Ansprechen • Anteil der Patienten mit einem ss-IGA-Score von 0 (absence of disease) oder 1 (very mild disease) und einer mindestens zweigradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem ss-IGA-Score von ≥ 2 zu Baseline • Prozentuale Verbesserung des NAPSI-Scores zur Baseline bei randomisierten Patienten mit einem NAPSI-Score von >0 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem f-PGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) und einer mindestens eingradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem f-PGA-Score von ≥ 2 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem hf-PGA-Score von 0 (clear) oder 1 (almost clear) und mit einer mindestens zweigradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem hf-PGA-Score von ≥ 2 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 bei randomisierten Patienten mit einem DLQI-Score von >1 zu Baseline • Mittlere absolute Veränderung im gesamten PSSD-Symptom-Score zur Baseline • Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 48 bei randomisierten Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von ≥ 1 zu Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von 0 bei randomisierten Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von ≥ 1 zu Baseline • Mittlere absolute Veränderung im Numerical Rating Scale Score der PSSD-Komponenten zur Baseline • Anteil der Patienten mit einem Numerical Rating Scale Score der PSSD-Komponenten von 0 bei randomisierten Patienten mit einem Numerical Rating Scale Score der entsprechenden PSSD-Komponente von ≥ 1 zu Baseline Sicherheitsparameter: • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Früherkennung einer aktiven TB • Allergische Reaktionen • Reaktion an der Injektionsstelle • Klinische Laborparameter • Schwangerschaftstest • Elektrokardiogramm (EKG) • Körperliche Untersuchung • Größe und Gewicht • Vitalparameter Optimierung der Ergebnisqualität: • Überwachung der Sicherheit der Studien in regelmäßigen Abständen durch ein unabhängiges externes Datenüberwachungskomitee (DMC) während des Studienverlaufs • Selektion qualifizierter Untersucher und geeigneter Studienzentren • Review der Protokoll-Prozeduren mit Untersuchern und Mitarbeitern der Studienzentren vor Studienbeginn • Regelmäßige Monitoring-Besuche durch den Sponsor oder von ihm beauftragte Personen • Ablage der studienbezogenen Monitoring-Leitlinien (Monitoring-Plan) im (Trial) Master-File • Regelmäßige Datenkontrolle und Bereinigung aller Diskrepanzen während der Studie und bis zum Datenbankschluss
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlbestimmung basiert auf den Daten der Guselkumab-Studie CNTO1959PSO2001: • Der Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) zu Woche 16 betrug 10% in der Placebo- und 70% bis 80% in der Guselkumab-Gruppe. Der Anteil der Patienten mit einem PASI 90-Ansprechen zu Woche 16 betrug 5% in der Placebo- und 55% bis 65% in der Guselkumab-Gruppe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Der Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) zu Woche 24 oder 48 betrug 50% in der Guselkumab- und 30% in der Adalimumab-Gruppe - Der Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) zu Woche 24 oder 48 betrug 75% in der Guselkumab- und 60% in der Adalimumab-Gruppe - Der Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Ansprechen zu Woche 16 betrug 82% in der Guselkumab- und 70% in der Adalimumab-Gruppe Darauf basierend wurden insgesamt etwa 750 Patienten geschätzt, die nach einem 2:1:2 Randomisierungsschema der Behandlung mit Guselkumab 100 mg Q8W (n=300), Placebo (n=150) oder Adalimumab (n=300) zu Woche 0 zugeteilt wurden, um ausreichende Power für die folgenden Endpunkte sicherzustellen: - Eine Power >99% zur Aufdeckung signifikanter Unterschiede bezüglich der co-primären Endpunkte (siehe 6a) zwischen Guselkumab vs. Placebo zu Woche 16 zum Signifikanzniveau 0,05 - Eine Power >99% zur Aufdeckung signifikanter Unterschiede bezüglich des Anteils der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) zwischen Guselkumab vs. Adalimumab zu Woche 24 oder 48 zum Signifikanzniveau 0,05 - Eine Power ≥97% zur Aufdeckung signifikanter Unterschiede bezüglich des Anteils der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) zwischen Guselkumab vs. Adalimumab zu Woche 24 oder 48 zum Signifikanzniveau 0,05 - Eine Power ≥90% zur Aufdeckung eines Unterschieds von zwölf Prozentpunkten bezüglich des Anteils der Patienten mit einer PASI 75-Ansprechen zwischen Guselkumab vs. Adalimumab zu Woche 16 zum Signifikanzniveau 0,05
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es werden keine Zwischenanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die zufällige Zuteilung der Patienten zu einer der drei Behandlungsgruppen basierte auf einem vom Sponsor bereitgestellten computergenerierten Randomisierungsschema
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierungsverhältnis: 2:1:2 (permutierte Blockrandomisierung) Stratifizierung nach: Studienzentrum
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	Randomisierung: Die Randomisierung erfolgte zentral über ein interaktives Web-Response-System (IWRS). Allocation Concealment: Der Prüfarzt hat keinen Zugang zu den Behandlungscodes. Die Behandlungscodes sind im IWRS gespeichert, welches dem Prüf-

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	arzt die Entblindung bezüglich eines individuellen Patienten ermöglicht, wenn dies aufgrund einer medizinischen Beurteilung notwendig ist. Durchführung der Zuteilung: Jedem Patienten wird ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen. Über den Behandlungscode erfolgt die Zuteilung der entsprechenden Studienmedikation.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zu Woche 0 im Prüfbereich, sobald der Patient die Voraussetzungen zur Studienteilnahme erfüllt hatte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten, Prüfarzte und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen in den Studienzentren waren bezüglich der Studienmedikation verblindet. Patienten in den Behandlungsgruppen I (Guselkumab) und III (Adalimumab) erhielten in den entsprechenden Wochen der Doppelblindphase zwischen der Verabreichung des jeweiligen aktiven Wirkstoffs Placebo-Injektionen zum Vergleichspräparat zur Aufrechterhaltung der Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation wurde in vorgefüllten 1 ml-Einwegspritzen zur Verfügung gestellt (Guselkumab 100 mg/ml und Adalimumab 40 mg/0,8ml). Die Spritzen mit aktivem Wirkstoff (Guselkumab 100 mg und Adalimumab 40 mg) waren im Aussehen mit den jeweiligen Placebo-Spritzen identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Statistische Methoden <u>Wirksamkeitsendpunkte</u> Es werden Zusammenfassungen für alle Behandlungsgruppen dargestellt (Placebo, Adalimumab und Guselkumab). Abhängig von den Wirksamkeitsendpunkten werden statistische Vergleiche zwischen den jeweiligen aktiven Behandlungsgruppen und Placebo sowie zwischen den Behandlungsgruppen mit Guselkumab und Adalimumab durchgeführt. Für alle stetigen Variablen werden Patientenzahl (n), Mittelwert, Standardabweichung, Median, Interquantilabstand, Minimal- und Maximalwert angegeben. Für alle binären Variablen werden die Patientenanzahl (n) und prozentuale Anteile angegeben. Der stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel Test (nach Studienzentren) wird verwendet, um die Anteile der auf die Behandlung ansprechenden Patienten zu vergleichen. Wenn die Chi-Quadrat Annahme verletzt wird, wird der exakte Fisher's Test angewendet. Stetige Wirksamkeitsendpunkte werden mit der Analyse der Varianz (ANOVA) Model verglichen, wobei das Studienzentrum (gepoolt) eine Kovariate ist. Wenn die Annahme der Normalverteilung verletzt wird, werden nicht parametrische Methoden verwendet. Zur Erhaltung des globalen Signifikanzniveaus von 0,05 erfolgen die Analysen in einer vorab festgelegten Reihenfolge. Die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Analyse der sekundären Endpunkte wird nur durchgeführt, wenn die Co-primären Endpunkte signifikant sind. Der Test auf Überlegenheit wird nur bei nachgewiesener Nicht-Unterlegenheit durchgeführt. Tests zur Nicht-Unterlegenheit werden zum einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 durchgeführt. Es wird eine Nonresponder Imputation für die binären Endpunkte angewandt. Für die stetigen Endpunkte werden fehlende Werte mit „Last observation carried forward“ imputiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für folgende Kategorien präspezifiziert • Demografische Baseline Merkmale ○ Geschlecht (männlich, weiblich) ○ Abstammung ○ Alter zur Baseline (< 45 Jahre, ≥ 45 Jahre bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) ○ Gewicht zur Baseline (≤90 kg, >90 kg) ○ Gewicht zur Baseline (Quartile) ○ Body-Mass-Index (BMI) (normal (< 25), übergewichtig (≥ 25 bis < 30), adipös (≥ 30)) ○ Geografische Region (Nordamerika, nicht Nordamerika) • Krankheitsspezifische Baseline Charakteristika ○ Alter bei Diagnose (< 25 Jahre, ≥ 25 Jahre) ○ Dauer der Psoriasis (< 15 Jahre, ≥ 15 Jahre) ○ PASI-Wert zur Baseline (< 20, ≥ 20) ○ IGA-Wert zur Baseline (< 4, =4) ○ BSA-Wert zur Baseline (< 20%, ≥ 20%) ○ DLQI-Wert zur Baseline (< 10, ≥ 10) ○ Psoriasis-Arthritis (ja, nein) • Medizinische Vorbehandlung der Psoriasis: ○ Phototherapie (ultraviolett-B-Strahlung (UVB) oder Psoralen plus ultraviolett-A-Strahlung (PUVA)) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ Nicht-biologische systemische Therapien (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ Vorbehandlung mit Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafcept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ Vorbehandlung mit nicht-biologische systemische Therapien oder Biologika (wie oben definiert) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ Vorbehandlung mit TNF-Inhibitor (Etanercept oder Infliximab) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ Vorbehandlung mit IL-12/23-Inhibitor (Ustekinumab oder Briakinumab) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten)

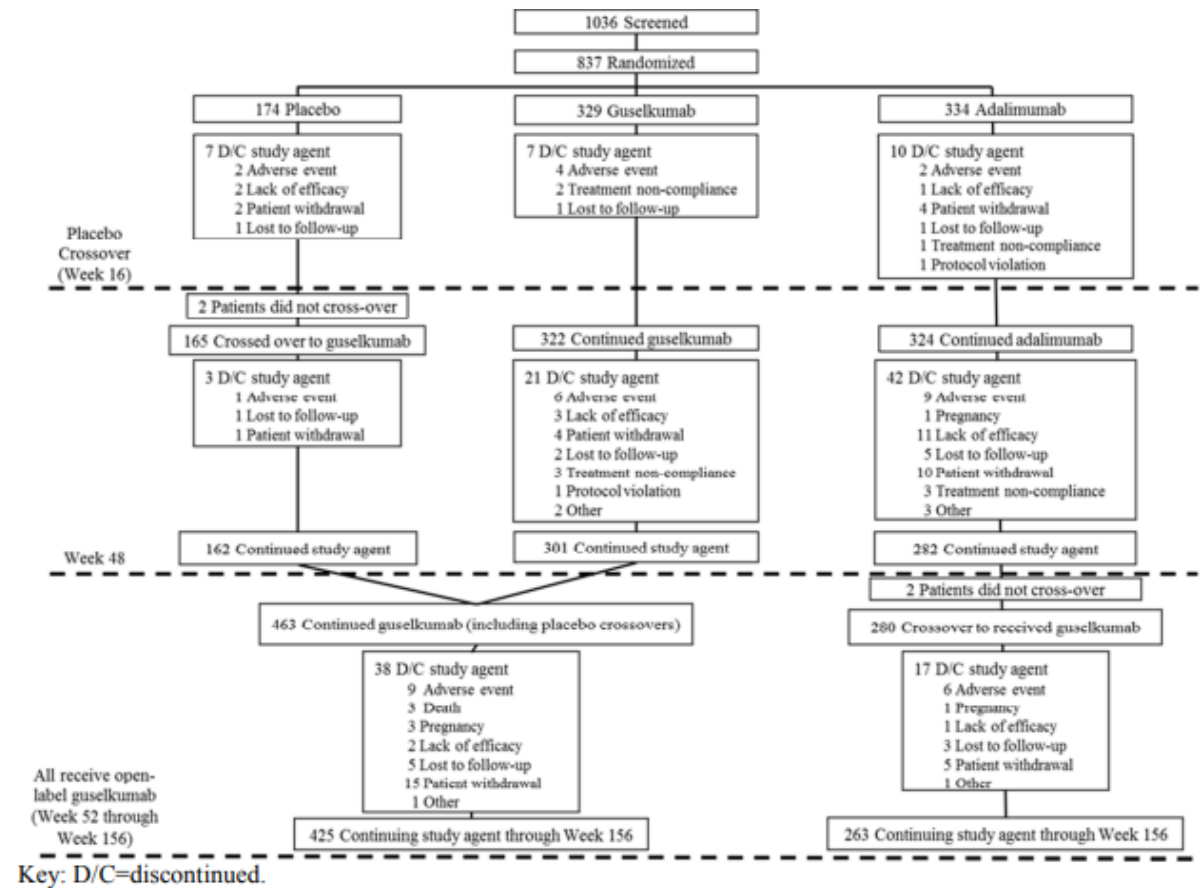
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Vorbehandlung mit IL-17-Inhibitor (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Anhang 4-E Abbildung 4-63 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl aller randomisierten Patienten: n=837 • Guselkumab: n=329 • Placebo: n=174 • Adalimumab: n=334 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: n=836 • Guselkumab: n=329 • Placebo: n=174 • Adalimumab: n=333 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt werden: n=837 • Guselkumab: n=329 • Placebo: n=174 • Adalimumab: n=334
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Patienten, die die Studienteilnahme bis Woche 16 abgebrochen haben: <u>Guselkumab: n=7 (2,1 %)</u> • UE: n=4 (1,2 %) • Lost-to-Follow-up: n=1 (0,3 %) • Non-Compliance: n=2 (0,6 %) <u>Placebo: n=7 (4 %)</u> • UE: n=2 (1, 1%) • Mangelnde Wirksamkeit: n=2 (1,1 %) • Lost-to-Follow-up: n=1 (0,6 %) • Widerruf der Zustimmung: n=2 (1,1 %) <u>Adalimumab: n=10 (3,0 %)</u> • UE: n=2 (0,6 %) • Mangelnde Wirksamkeit: n=1 (0,3 %) • Lost-to-Follow-up: n=1 (0, 3%) • Widerruf der Zustimmung: n=4 (1,2 %) • Non-Compliance: n=1 (0,3 %) • Protokollverletzung: n=1 (0,3 %) Patienten, die die Studienteilnahme bis Woche 48 abgebrochen haben:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Guselkumab: n=28 (8,5 %)</u> • UE: n=10 (3,0 %) • Mangelnde Wirksamkeit: n=3 (0,9 %) • Lost-to-Follow-up: n=3 (0,9%) • Widerruf der Zustimmung: n=4 (1,2 %) • Non-Compliance: n=5 (1,5 %) • Protokollverletzung: n=1 (0,3 %) • Andere Gründe: n=2 (0,6 %) <u>Placebo → Guselkumab (Crossover): n=3 (1,8 %)</u> • UE: n=1 (0,6 %) • Lost-to-Follow-up: n=1 (0,6 %) • Widerruf der Zustimmung: n=1 (0,6 %) <u>Adalimumab: n=52 (15,6 %)</u> • UE: n=11 (3,3 %) • Schwangerschaft: n=1 (0,3 %) • Mangelnde Wirksamkeit: n=12 (3,6 %) • Lost-to-Follow-up: n=6 (1,8 %) • Widerruf der Zustimmung: n=14 (4,2 %) • Non-Compliance: n=4 (1,2 %) • Protokollverletzung: n=1 (0,3 %) • Andere Gründe: n=3 (0,9 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 03. Dezember 2014 Abschluss von Studienwoche 48: 27. April 2016 Studienende: 17. Juni 2020 Die Studiendauer beträgt insgesamt 264 Wochen, zusätzlich gibt es eine vierwöchigen Screeningphase, Der insgesamt 48-wöchigen verblindeten Behandlungsphase folgt eine 204-wöchige Open Label Behandlungsphase sowie ein 12-wöchiges Follow-up zur Überwachung der Sicherheit und Verträglichkeit.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010 BMI: Body Mass Index ; BSA: Body Surface Area; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DLQI: Dermatology Life Quality Index; HIV: Infektion mit dem menschlichen Immunschwächevirus; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; IWRS: Interactive Web Response System; MTX: Methotrexat; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index ; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; f-PGA: Fingernail Physician's Global Assessment; hf-PGA: Global Assessment of Hands and/or Feet; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; Q2W: alle zwei Wochen; Q8W: alle acht Wochen; TB: Tuberkulose; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; UVB: Ultraviolett-B		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Anhang 4-E Abbildung 4-63: Flow Chart Studie CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1)



Anhang 4-E Tabelle 4-99: Studiendesign und -methodik für Studie
CNT01959PSO3002 (VOYAGE 2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung: Evaluierung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Guselkumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Primäres Ziel: Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Guselkumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis durch die Bewertung der Reduktion von Anzeichen und Symptomen der Plaque-Psoriasis. Sekundäre Ziele: Bewertung einer Behandlung mit Guselkumab hinsichtlich der folgenden Aspekte: • Vergleich der Wirksamkeit von Guselkumab gegenüber Adalimumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis • Bewertung der anhaltenden Response auf die fortgesetzte Guselkumab-Behandlung mit 100 mg alle acht Wochen (Q8W) im Vergleich zum Behandlungsabbruch • Bewertung des Behandlungseffekts von Guselkumab hinsichtlich zusätzlicher Anzeichen und Symptome der Psoriasis sowie hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität und gesundheitsökonomischer Outcomes Primäre Hypothese: Eine Behandlung mit Guselkumab ist Placebo, gemessen anhand des Anteils der Patienten, die einen Investigator's Global Assessment (IGA)-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) und eine Verbesserung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) um mindestens 90% (bezeichnet als PASI 90-Ansprechen) zu Woche 16 erreichen, überlegen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 2:1:1, Guselkumab Q8W : Placebo → Guselkumab Q8W : Adalimumab Q2W) Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer Verblindung: Doppelblind Studienhorizont: 1. Bis zu Woche 24: placebo- und aktivkontrollierte Behandlungsphase 2. Ab Woche 28 bis zu Woche 72: (randomisierter) Behandlungsabbruch und wieder aufgenommene Guselkumab-Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Ab Woche 76 - 264: Open-Label-Behandlungsphase mit Guselkumab (letzte Verabreichung der Studienmedikation zu Woche 252, 12-wöchige Nachbeobachtung) Design: Randomisierte, placebo- und aktivkontrollierte, doppelblinde Studie Studienorganisation: Multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Im Studienprotokoll wurden die folgenden relevanten Änderungen vorgenommen: 1. Amendment (12. Februar 2015) - Ergänzung zusätzlicher Zeitpunkte zur Messung des Antikörpers - Verschiebung einer körperlichen Untersuchung und Gewichtsmessung von Woche 100 zu Woche 108, Ergänzung zu Woche 148 - Die Einschlusskriterien wurden hinsichtlich der Verhütungsmethoden konkretisiert - Ergänzung eines Ausschlusskriteriums, das Mitarbeiter des Sponsors von einer Studienteilnahme ausschloss - Klarstellung des Ausschlusskriteriums hinsichtlich relevanter Operationen 2. Amendment (25. Juni 2015): - Beschränkung des Gebrauchs von Begleitmedikation gegen Psoriasis bis zu Woche 76 anstatt zu Woche 48 3. Amendment (04. April 2017) - Verlängerung der aktiven Behandlungsphase von Woche 160 auf Woche 264
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> - Männer und Frauen ab 18 Jahren bzw. volljährig entsprechend der gesetzlichen Regelungen in den an der Studie teilnehmenden Ländern - Diagnose der Plaque-Psoriasis (mit oder ohne Psoriasis Arthritis) mindestens sechs Monate vor der Verabreichung der Studienmedikation - PASI ≥ 12 zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline - IGA ≥ 3 zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline - BSA $\geq 10\%$ zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline - Geeignet für eine Photo- oder systemische Therapie der Psoriasis (therapienaiv oder vorbehandelt) - Geeignet für die Therapie mit Adalimumab (HUMIRA[®]) nach Ansicht des Prüfarztes gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet von HUMIRA[®] im jeweiligen Land

		• Erfüllung der Kriterien hinsichtlich der Ergebnisse des Labortest beim Screening • Erfüllung der Kriterien hinsichtlich einer Tuberkulose in der Anamnese und der Ergebnisse des Tuberkulosestests • Zustimmung, geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung zu verwenden • Zustimmung, längere Sonnenexposition, Solariumbenutzung oder andere Ultraviolett-Strahlung zu vermeiden <u>Ausschlusskriterien:</u> • Andere Psoriasis-Arten als Plaque-Psoriasis (z. B. erythrodermische Psoriasis, Psoriasis guttata oder Psoriasis pustulosa) • Derzeitige medikamenteninduzierte Psoriasis (z. B. ein neues Auftreten der Psoriasis oder eine Verschlechterung der Psoriasis aufgrund von Betablockern, Kalziumkanalblockern oder Lithium) • Vorherige Behandlung mit Guselkumab oder Adalimumab • Erhalt eines therapeutischen Wirkstoffs, der direkt gegen IL-12, IL-17 oder IL-23 gerichtet ist, Wirkstoffe, die B oder T Zellen modulieren, TNF-Inhibitoren, systemischer Immunsuppressiva, Phototherapie oder systemische Behandlungen, die die Psoriasis oder die IGA-Auswertungen beeinflussen könnten in einem spezifizierten Zeitraum vor dem Screening • Erhalt von Lithium, Antimalaria, intramuskulärem Gold, experimentelle Antikörper oder biologische Therapie eines neuen Wirkstoffs in einem spezifizierten Zeitraum vor dem Screening • Erhalt oder geplanter Erhalt eines Lebendimpfstoffes (Viren oder Bakterien) innerhalb von drei Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Derzeitige oder frühere Hyposensibilisierung aufgrund anaphylaktischer Reaktionen • Herpes Zoster innerhalb von zwei Monaten vor Screening • Anamnestisch bekannte Infektionskrankheit, darunter granulomatöse Infektionen (inkl. Tuberkulose; TB), nicht tuberkulöse mykobakterielle Infektionen, schwere opportunistische Infektionen, chronische oder wiederkehrende Infektionskrankheiten, HIV, Hepatitis B oder Hepatitis C • Aktuelle Malignität oder anamnestisch bekannte Malignität (mit Ausnahme eines adäquat behandelten nicht-melanozytären Hautkarzinoms oder eines behandelten zervikalen in situ Karzinoms ohne Anzeichen eines Rezidivs über mindestens drei Monate vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation) • Anamnestisch bekannte lymphoproliferative Krankheit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Präsenz einer schweren, progressiven oder unkontrollierten Erkrankung der Niere, der Leber, des Herzes, der Lungen, des Gastrointestinaltraktes, der Endokrine, neurologischer, hämatologischer, rheumatologischer, psychiatrischer oder metabolischer Art. Unstabile Herz-Kreislaferkrankungen oder Organtransplantationen • Bekannter Substanzmissbrauch • Schwangerschaft oder die Planung einer Schwangerschaft (für Frauen und Männer) innerhalb von 5 Monaten nach der letzten Administration der Studienbehandlung, oder aktuelle Stillzeit • Mitarbeiter oder Familienmitglied des Sponsors oder des Prüfarztes oder Mitarbeiter des Prüfzentrums mit direkter Beteiligung an dieser Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie ist Janssen Research & Development, LLC. Die Studie wurde an 115 Studienzentren in neun Ländern durchgeführt: Kanada (10), USA (31), Tschechische Republik (7), Polen (18), Russland (11), Deutschland (10), Spanien (9), Australien (6), Südkorea (13).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Von Woche 0 bis zu Woche 24 (placebo- und aktivkontrollierte Phase):</u> Die Patienten werden nach einem 2:1:1 Randomisierungsschema einer von drei Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Verabreichung der Studienmedikation (Guselkumab, Placebo zu Guselkumab, Adalimumab und Placebo zu Adalimumab) erfolgt subkutan mittels vorgefüllter Einzelspritzen. Gruppe I: • Guselkumab 100 mg zu Woche 0, 4, 12 und 20 • Placebo zu Guselkumab zu Woche 16 • Placebo zu Adalimumab (zwei 0,8 ml Injektionen) zu Woche 0, gefolgt von einer 0,8 ml Injektion zu Woche 1, 3 und 5, danach alle zwei Wochen (Q2W) bis zu Woche 23 zur Aufrechterhaltung der Verblindung Gruppe II: • Placebo zu Guselkumab zu Woche 0, 4 und 12 • Placebo zu Adalimumab (zwei 0,8 ml Injektionen) zu Woche 0, gefolgt von einer 0,8 ml Injektion zu

		Woche 1, 3 und 5, danach Q2W bis zu Woche 15 zur Aufrechterhaltung der Verblindung • Danach Crossover mit Guselkumab 100 mg zu Woche 16 und 20, zusätzlich Placebo zu Adalimumab zu Woche 17, 19, 21 und 23 Gruppe III: • Adalimumab 80 mg zu Woche 0 (zwei 40 mg/0,8 ml Injektionen) und 40 mg zu Woche 1, 3, 5, danach Q2W bis zu Woche 23 • Placebo zu Guselkumab zu Woche 0, 4, 12, 16 und 20 Das Prüfpräparat wird zu Woche 0 von den Patienten eigenständig im Studienzentrum verabreicht, während die nachfolgenden Verabreichungen bis zu Woche 23 von den Patienten eigenständig zuhause stattfinden. <u>Von Woche 28 bis zu Woche 72 (Behandlungsabbruch und (Wieder-)Aufnahme der Behandlung):</u> Patienten, die zu Woche 0 Guselkumab zugeteilt worden sind (Gruppe I), werden gemäß des Kriteriums PASI 90-Ansprechen weiter mit Guselkumab 100 mg behandelt oder re-randomisiert: Gruppe Ia (PASI 90-Non-Responder zu Woche 28): • Guselkumab 100 mg zu Woche 28 und 36, danach Q8W bis Woche 68 • Placebo zu Guselkumab zu Woche 32 und 40, danach Q8W bis Woche 72 Die PASI 90-Responder werden entweder weiter mit Guselkumab 100 mg Q8W oder mit Placebo behandelt: Gruppe Ib (Re-Randomisierung zu Guselkumab): • Guselkumab 100 mg zu Woche 28 und 36, danach Q8W bis Woche 68 • Placebo zu Guselkumab zu Woche 32 und 40, danach Q8W bis Woche 72 Gruppe Ic (Re-Randomisierung zu Placebo): • Placebo zu Guselkumab zu Woche 28, danach Q4W entweder bis zum Nachlassen des PASI-Ansprechens zu Woche 28 um mindestens 50% vor Woche 72 oder bis Woche 72 ohne Nachlassen des PASI-Ansprechens zu Woche 28 um mindestens 50% • Bei Patienten ohne Beibehaltung eines mindestens 50%igen PASI-Ansprechens bis zu Woche 72, Guselkumab-Behandlung 100 mg wieder aufgenommen bei der entsprechenden Visite vier Wochen später, danach Q8W bis zu Woche 72, zusätzlich Placebo bis zu Woche 72 zur Aufrechterhaltung der Verblindung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten, die zu Woche 0 Placebo zugeteilt und zu Woche 16 und 20 im Crossover mit Guselkumab 100 mg behandelt werden (Gruppe II), werden gemäß des Kriteriums PASI 90-Ansprechen mit Guselkumab 100 mg oder Placebo weiter behandelt: Gruppe IIa (PASI 90-Non-Responder zu Woche 28): • Guselkumab 100 mg zu Woche 28 und 36, danach Q8W bis Woche 68 • Placebo zu Guselkumab zu Woche 32 und 40, danach Q8W bis zu Woche 72 Gruppe IIb (PASI 90-Responder zu Woche 28): • Placebo zu Guselkumab zu Woche 28, danach Q4W entweder bis zum Nachlassen des PASI-Ansprechens zu Woche 28 um mindestens 50% vor Woche 72 oder bis zu Woche 72 ohne Nachlassen des PASI-Ansprechens zu Woche 28 um mindestens 50% • Bei Patienten ohne Beibehaltung einer mindestens 50%igen PASI-Response bis zu Woche 72, Guselkumab-Behandlung 100 mg bei der entsprechenden Visite vier Wochen später, danach Q8W bis zu Woche 72, zusätzlich Placebo bis zu Woche 72 zur Aufrechterhaltung der Verblindung Patienten, die zu Woche 0 Adalimumab zugeteilt werden (Gruppe III), werden gemäß des Kriteriums PASI 90-Ansprechen mit Guselkumab 100 mg oder Placebo weiter behandelt: Gruppe IIIa (PASI 90-Non-Responder zu Woche 28): • Guselkumab 100 mg zu Woche 28 und 32, danach Q8W bis zu Woche 72 • Placebo zu Guselkumab zu Woche 36 und 44, danach Q8W bis zu Woche 68 Gruppe IIIb (PASI 90-Responder zu Woche 28): • Placebo zu Guselkumab zu Woche 28, danach Q4W entweder bis zum Nachlassen des PASI-Ansprechens zu Woche 28 um mindestens 50% vor Woche 72 oder bis zu Woche 72 ohne Nachlassen des PASI-Ansprechens zu Woche 28 um mindestens 50% • Bei Patienten ohne Beibehaltung einer mindestens 50%igen Response bis zu Woche 72, Guselkumab-Behandlung 100 mg bei der entsprechenden Visite vier Wochen später, danach Q8W bis zu Woche 72, zusätzlich Placebo bis zu Woche 72 zur Aufrechterhaltung der Verblindung <u>Von Woche 76 bis zu Woche 264 (Open-Label-Behandlungsphase)</u> In der Open-Label-Behandlungsphase erhalten alle Patienten Guselkumab 100 mg Q8W von Woche 76 bis zu Woche 252.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Co-primäre Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Placebo zu Woche 16: • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) • Anteil der Patienten mit einem PASI 90-Ansprechen Wichtige sekundäre Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Placebo zu Woche 16: • Mittlere absolute Veränderung im DLQI-Score zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem Scalp Specific IGA (ss-IGA)-Score von 0 (absence of disease) oder 1 (very mild disease) und einer mindestens zweigradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem ss-IGA-Score von ≥ 2 zu Baseline • Mittlere absolute Veränderung im gesamten Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD)-Symptom-Score zu Baseline Wichtige sekundäre Endpunkte zum Vergleich zwischen fortgesetzter Guselkumab-Behandlung vs. Behandlungsabbruch mit Guselkumab: • Zeit bis zum Nachlassen des PASI 90-Ansprechens bis zu Woche 48 Wichtige sekundäre Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Adalimumab: • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) zu Woche 24 • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) zu Woche 24 • Anteil der Patienten mit einem PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einem PASI 90-Ansprechen zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einem PASI 75-Ansprechen zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 24 bei randomisierten Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von ≥ 1 zu Baseline

		Weitere sekundäre Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Placebo und Adalimumab vs. Placebo zu Woche 16: • Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0 (clear) und Anteil der Patienten, die einen IGA Score von ≤ 2 (mild oder besser) • Anteil der Patienten mit einem PASI 100-, PASI 75- und PASI 50-Ansprechen • Prozentuale Verbesserung des PASI-Scores zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 bei randomisierten Patienten mit einem DLQI-Score von >1 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des DLQI-Scores um mindestens fünf Punkte • Prozentuale Verbesserung des Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI)-Scores zu Baseline bei randomisierten Patienten mit einem NAPSI-Score von >0 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem Fingernail Physician's Global Assessment (f-PGA)-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) und einer mindestens eingradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem f-PGA-Score von ≥ 2 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von 0 bei randomisierten Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von ≥ 1 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von 0 bei randomisierten Patienten mit einem gesamten PSSD-Symptom-Score von ≥ 1 zu Baseline • Mittlere absolute Veränderung im Numerical Rating Scale Score der PSSD-Komponenten zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem Numerical Rating Scale Score der PSSD-Komponenten von 0 bei randomisierten Patienten mit einem Numerical Rating Scale Score der entsprechenden PSSD-Komponente von ≥ 1 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet (hf-PGA)-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) und einer mindestens zweigradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem hf-PGA-Score von ≥ 2 zu Baseline • Mittlere absolute Veränderung im SF-36 PCS/MCS im Vergleich zu Baseline • Veränderung der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) zu Baseline • Veränderung im Work Limitations Questionnaire (WLQ) zu Baseline Weitere sekundäre Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab- vs. Adalimumab zu Woche 24:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anteil der Patienten mit einem PASI 75- und PASI 100-Ansprechen • Anteil der Patienten mit einem ss-IGA-Score von 0 (absence of disease) oder 1 (very mild disease) und einer mindestens zweigradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem ss-IGA-Score von ≥ 2 zu Baseline • Prozentuale Verbesserung des NAPS-Scores zu Baseline bei randomisierten Patienten mit einem NAPS-Score von >0 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem f-PGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) und einer mindestens eingradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem f-PGA-Score von ≥ 2 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem hf-PGA-Score von 0 (clear) oder 1 (almost clear) und einer mindestens zweigradigen Verbesserung bei randomisierten Patienten mit einem hf-PGA-Score von ≥ 2 zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 bei randomisierten Patienten mit einem DLQI-Score von >1 zu Baseline • Mittlere absolute Veränderung im gesamten PSSD-Symptom-Scores zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von 0 bei randomisierten Patienten mit einem gesamten PSSD-Sign-Score von ≥ 1 zu Baseline • Mittlere absolute Veränderung im Numerical Rating Scale Score der PSSD-Komponenten zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem Numerical Rating Scale Score der PSSD-Komponenten von 0 bei randomisierten Patienten mit einem Numerical Rating Scale Score der entsprechenden PSSD-Komponente von ≥ 1 zu Baseline Weitere sekundäre Endpunkte zum Vergleich zwischen fortgesetzter Guselkumab-Behandlung vs Behandlungsabbruch mit Guselkumab: • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) zu Woche 48 • Anteil der Patienten mit einem PASI 90-Ansprechen zu Woche 48 • Anteil der Patienten mit einem PASI 90-Ansprechen zu Woche 76 Sicherheitsparameter: • Unerwünschtes Ereignis (UE) • Früherkennung einer aktiven TB • Allergische Reaktion • Reaktion an der Injektionsstelle • Klinische Laborparameter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Schwangerschaftstest • Elektrokardiogramm (EKG) • Körperliche Untersuchung • Größe und Gewicht • Vitalparameter Optimierung der Ergebnisqualität: • Überwachung der Sicherheit der Studie in regelmäßigen Abständen durch ein unabhängiges externes Datenüberwachungskomitee (DMC) während des Studienverlaufs • Selektion qualifizierter Untersucher und geeigneter Studienzentren • Review der Protokoll-Prozeduren mit Untersuchern und Mitarbeitern der Studienzentren vor Studienbeginn • Regelmäßige Monitoring-Besuche durch den Sponsor oder von ihm beauftragte Personen • Ablage der studienbezogenen Monitoring-Leitlinien (Monitoring-Plan) im (Trial) Master-File • Regelmäßige Datenkontrolle und Bereinigung aller Diskrepanzen während der Studie und bis zum Datenbankschluss
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlbestimmung basiert auf den Daten der Guselkumab-Studie CNTO1959PSO2001: • Der Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) oder 1 (minimal) zu Woche 16 betrug 10% in der Placebo- und 70% bis 80% in der Guselkumab-Gruppe. Der Anteil der Patienten mit einem PASI 90-Ansprechen zu Woche 16 betrug 5% in der Placebo- und 55% bis 65% in der Guselkumab-Gruppe • Der Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) bzw. 0 (clear) oder 1 (minimal) zu Woche 24 betrug jeweils 50% und 75% in der Guselkumab- und jeweils 30% und 60% in der Adalimumab-Gruppe • Der Anteil der Patienten mit einem PASI 90-Ansprechen zu Woche 48 betrug 80% in der Gruppe mit Guselkumab-Behandlung 100 mg Q8W und 65% in der Gruppe mit Behandlungsabbruch • Der Anteil der Patienten mit einem PASI 75-Ansprechen zu Woche 16 betrug 82% in der Guselkumab- und 70% in der Adalimumab-Gruppe Darauf basierend wurden insgesamt etwa 1.000 Patienten geschätzt, die nach einem 2:1:1 Randomisierungsschema der Guselkumab-Behandlung 100 mg Q8W (n=500), Placebo- (n=250) oder Adalimumab-Behandlung (n=250) zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Woche 0 zugeteilt werden sollten, um ausreichende Power für die folgenden Endpunkte sicherzustellen: • Eine Power >99% zur Aufdeckung signifikanter Unterschiede bezüglich der co-primären Endpunkte (siehe 6a) zwischen Guselkumab und Placebo zu Woche 16 zum Signifikanzniveau 0,05 • Eine Power ≥98% zur Aufdeckung signifikanter Unterschiede bezüglich des Anteils der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (clear) bzw. 0 (clear) oder 1 (minimal) zwischen Guselkumab und Adalimumab zu Woche 24 zum Signifikanzniveau 0,05 • Unter der Annahme, dass etwa 70% der Patienten, die zu Woche 0 der Guselkumab-Gruppe zugeteilt worden waren, PASI 90-Responder waren und zu Woche 28 in einem Verhältnis von 1:1 entweder in die Gruppe der fortgesetzten Guselkumab-Behandlung oder in die Gruppe mit Behandlungsabbruch randomisiert wurden, betrug die Power ≥90% zur Aufdeckung einer 15-Prozentpunktdifferenz in der PASI 90-Ansprechenrate zu Woche 48 zwischen den beiden Gruppen zum Signifikanzniveau 0,05 • Eine Power ≥90% zur Aufdeckung eines Unterschieds von zwölf Prozentpunkten bezüglich des Anteils der Patienten mit einem PASI 75-Ansprechen zwischen Guselkumab und Adalimumab zu Woche 16 zum Signifikanzniveau 0,05
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die zufällige Zuteilung der Patienten zu einer der drei Behandlungsgruppen basierte auf einem vom Sponsor bereitgestellten computergenerierten Randomisierungsschema
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierungsverhältnis: 2:1:1 (permutierte Blockrandomisierung) Stratifizierung nach: • Studienzentrum
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung: Die Randomisierung erfolgte zentral über ein interaktives Web-Response-System (IWRS). Allocation Concealment: Der Prüfarzt hat keinen Zugang zu den Behandlungscodes. Die Behandlungscodes sind im IWRS gespeichert, welches dem Prüfarzt die Entblindung bezüglich eines individuellen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten ermöglicht, wenn dies aufgrund einer medizinischen Beurteilung notwendig ist. Durchführung der Zuteilung: Jedem Patienten wird ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen. Über den Behandlungscode erfolgt die Zuteilung der entsprechenden Studienmedikation.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zu Woche 0 im Prüfzentrum, sobald der Patient die Voraussetzungen zur Studienteilnahme erfüllt hatte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten, Prüfarzte und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen in den Studienzentren waren bezüglich der Studienmedikation verblindet. Patienten in den Behandlungsgruppen I (Guselkumab) und III (Adalimumab) erhielten in den entsprechenden Wochen der Doppelblindphase zwischen der Verabreichung des jeweiligen aktiven Wirkstoffs Placebo-Injektionen zum Vergleichspräparat zur Aufrechterhaltung der Verblindung. Patienten in der Behandlungsgruppe II (Placebo) erhielten Placebo-Injektionen zu beiden aktiven Wirkstoffen, jeweils in den entsprechenden Wochen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation wurde in vorgefüllten 1 ml-Einwegspritzen zur Verfügung gestellt (Guselkumab 100 mg/ml und Adalimumab 40 mg/ml). Die Spritzen mit aktivem Wirkstoff (Guselkumab 100 mg und Adalimumab 40 mg) waren im Aussehen mit den jeweiligen Placebo-Spritzen identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Wirksamkeitsendpunkte</u> Es werden Zusammenfassungen für alle Behandlungsgruppen dargestellt (Placebo, Adalimumab und Guselkumab). Abhängig von den Wirksamkeitsendpunkten werden statistische Vergleiche zwischen den jeweiligen aktiven Behandlungsgruppen und Placebo sowie zwischen den Behandlungsgruppen mit Guselkumab und Adalimumab gemacht. Für alle stetigen Variablen werden Patientenzahl (n), Mittelwert, Standardabweichung, Median, Interquantilabstand, Minimal- und Maximalwert angegeben. Für alle binären Variablen werden die Patientenanzahl (n) und prozentuale Anteile angegeben. Für die Co-primären Endpunkte werden mit einem 2-seitigen Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat Test, stratifiziert nach Studienzentren zum Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Die wichtigen sekundären Endpunkte werden nur getestet, wenn die Co-primären Endpunkte signifikant sind. Es liegt eine festgelegte Reihenfolge der Testung der sekundären

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Endpunkte vor. Für die wichtigen sekundären Endpunkte, die mit einer Überlegenheits-Hypothese im Zusammenhang stehen, wird ein Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Studienzentren durchgeführt, um die Responder zu vergleichen. Survival Analyse Techniken werden für die Endpunkte mit Zeit zum Event eingesetzt. Der Log-Rank Test (stratifiziert nach gepooltem Studienzentren) wird für die Zeit bis zum Verlust des PASI 90-Ansprechens bis Woche 48 verwendet. Für die stetigen Variablen wird eine Analyse zur Variabilität (ANOVA) Modell verwendet. Alle statistischen Tests wurden zum Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Für die wichtigen sekundären Endpunkten, die mit einer Nicht-Unterlegenheit in Zusammenhang stehen, werden einseitige Cochran-Mantel-Haenszel Tests zum Signifikanzniveau von 0,025 durchgeführt. Es wird eine Nonresponder Imputation für die binären Endpunkte angewandt. Für die stetigen Endpunkte werden fehlende Werte mit „Last observation carried forward“ imputiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für folgende Kategorien präspezifiziert • Demografische Baseline Merkmale ○ Geschlecht (männlich, weiblich) ○ Abstammung ○ Alter zu Baseline (< 45 Jahre, ≥ 45 Jahre bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) ○ Gewicht zu Baseline (≤90 kg, >90 kg) ○ Gewicht zu Baseline (Quartile) ○ Body-Mass-Index (BMI) (normal (< 25), übergewichtig (≥ 25 bis < 30), adipös (≥ 30)) ○ Geografische Region (Nordamerika, nicht Nordamerika) • Krankheitsspezifische Baseline Charakteristika ○ Alter bei Diagnose (< 25 Jahre, ≥ 25 Jahre) ○ Dauer der Psoriasis (< 15 Jahre, ≥ 15 Jahre) ○ PASI-Wert zu Baseline (< 20, ≥ 20) ○ IGA-Wert zu Baseline (< 4, =4) ○ BSA-Wert zu Baseline (< 20%, ≥ 20%) ○ DLQI-Wert zu Baseline (< 10, ≥ 10) ○ Psoriasis-Arthritis (ja, nein) • Medizinische Vorbehandlung der Psoriasis: ○ Phototherapie (ultraviolett-B-Strahlung (UVB) oder Psoralen plus ultraviolett-A-Strahlung (PUVA)) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ Nicht-biologische systemische Therapien (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		oder Tofacitinib) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ Biologika (Etanercept, Infliximab, Alafecept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ Nicht-biologische systemische Therapien oder Biologika (wie oben definiert) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ Anti-TNFα Wirkstoff (Etanercept oder Infliximab) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ IL-12/23-Hemmer (Ustekinumab oder Briakinumab) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ IL-17-Hemmer (Secukinumab, Ixekizumab oder Brodalumab) (Therapie nie erhalten, Therapie jemals erhalten) ○ Patienten mit inadäquater Response auf, Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber einer der drei nicht-biologischen systemischen Therapien (PUVA, MTX oder Ciclosporin) ○ Patienten mit inadäquater Response auf, Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber einer der drei biologischen systemischen Therapien (Etanercept, Infliximab oder Ustekinumab) ○ Patienten mit inadäquater Response auf, Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber Etanercept
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Anhang 4-E Abbildung 4-64 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl aller randomisierten Patienten: n=992 • Guselkumab: n=496 • Placebo: n=248 • Adalimumab: n=248 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: n=990 • Guselkumab: n=494 • Placebo: n=248 • Adalimumab: n=248 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt werden: n=992 • Guselkumab: n=496 • Placebo: n=248 • Adalimumab: n=248

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Patienten, die die Studienteilnahme bis zu Woche 16 abgebrochen haben: <u>Guselkumab: n=18 (3,6%)</u> • UE: n=9 (1,8%) • Lost-to-Follow-up: n=3 (0,6%) • Widerruf der Zustimmung: n=1 (0,2%) • Non-Compliance: n=1 (0,2%) • Protokollverletzung: n=3 (0,6%) • Andere Gründe: n=1 (0,2%) <u>Placebo: n=15 (6,0%)</u> • UE: n=2 (0,8%) • Mangelnde Wirksamkeit: n=4 (1,6%) • Lost-to-Follow-up: n=1 (0,4%) • Widerruf der Zustimmung: n=7 (2,8%) • Protokollverletzung: n=1 (0,4%) <u>Adalimumab: n=11 (4,4%)</u> • UE: n=4 (1,6%) • Mangelnde Wirksamkeit: n=2 (0,8%) • Lost-to-Follow-up: n=2 (0,8%) • Non-Compliance: n=2 (0,8%) • Protokollverletzung: n=1 (0,4%) Patienten, die die Studienteilnahme bis zu Woche 48 abgebrochen haben ohne Abschluss der 12-wöchigen Sicherheitsnachbeobachtungsphase: <u>Guselkumab: n=31 (6,3%)</u> • Lost-to-Follow-up: n=11 (2,2%) • Widerruf der Zustimmung: n=17 (3,4%) • Andere Gründe: n=3 (0,6%) <u>Placebo: n=22 (8,9%)</u> • Lost-to-Follow-up: n=5 (2,0%) • Widerruf der Zustimmung: n=17 (6,9%) <u>Adalimumab: n=19 (7,7%)</u> • Lost-to-Follow-up: n=9 (3,6%) • Widerruf der Zustimmung: n=9 (3,6%) • Andere Gründe: n=1 (0,4%)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 03. November 2014 Abschluss von Studienwoche 48: 19. Mai 2016 Geplantes Studienende: 01. Juli 2020 Die Studiendauer beträgt insgesamt 264 Wochen. Der insgesamt 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase folgt eine 52-wöchige verblindete Absetzungs-/ Re-Behandlungsphase, bei der ausschließlich Guselkumab

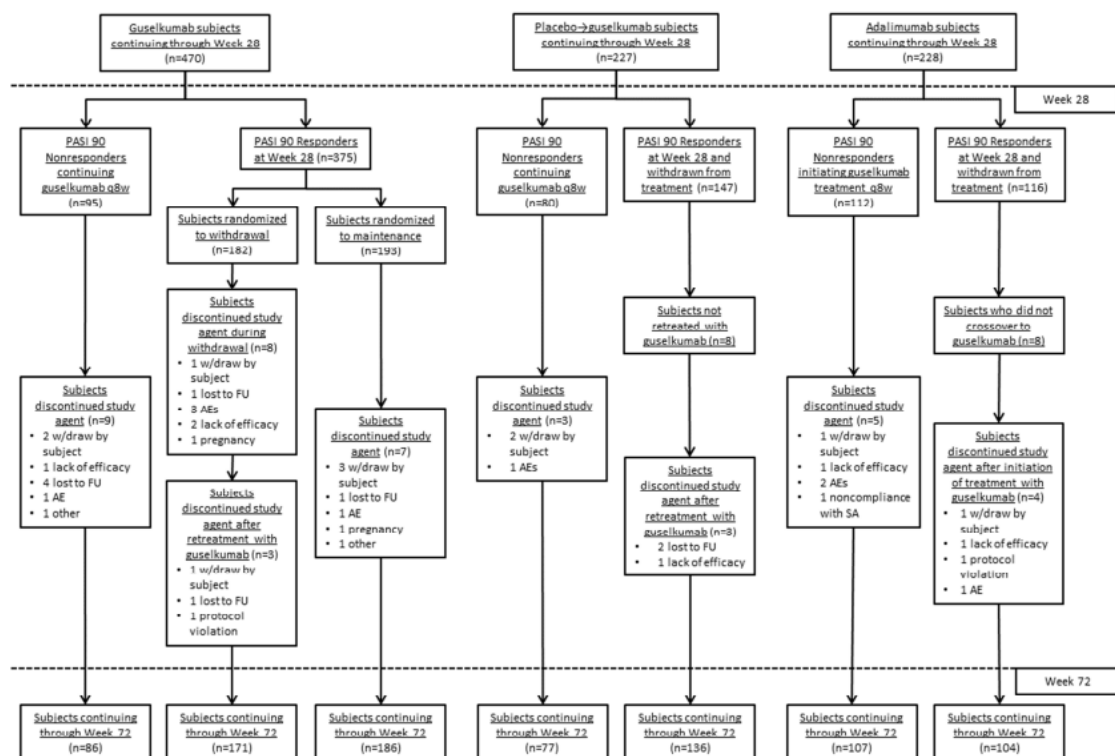
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		appliziert bzw. zurückgehalten wird. Zuletzt folgt eine 176-wöchige Open Label Behandlungsphase mit Guselkumab sowie ein 12-wöchiges Follow-up zur Überwachung der Sicherheit und Verträglichkeit.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist abgeschlossen.

a: nach CONSORT 2010

BMI: Body Mass Index ; BSA: Body Surface Area; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DLQI: Dermatology Life Quality Index; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HIV: Infektion mit dem menschlichen Immunschwächevirus; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; IWRS: Interactive Web Response System; MCS: Mental Component Score; MTX: Methotrexat; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index ; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; Q2W: alle zwei Wochen; Q4W: alle vier Wochen; Q8W: alle acht Wochen; SF: Short Form Survey Instrument; TB: Tuberkulose; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; UVB: Ultraviolett-B

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Anhang 4-E Abbildung 4-64: Flow Chart Studie CNT01959PSO3002 (VOYAGE 2)



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Anhang 4-F Tabelle 4-100: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1)

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht Studie CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1) – A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis (86)	A
Studienprotokoll Studie CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1) – A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis (106)	B
Statistical Analysis Plan Studie CNTO1959PSO3001 (VOYAGE 1) – A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis (110)	C
Post-hoc Analyse der Studie CNTO1959PSO3001 (65)	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III Studie (A, B, C).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, die Erzeugung der Zuteilungssequenz erfolgte zentral mithilfe eines interaktiven Web Response Systems (Interactive Web Response System) (A, B, C).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines interaktiven Web Response Systems (Interactive Web Response System, IWRS). Jedem Patienten wurde ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen. Das Studienpersonal hatte keinen Zugang zu Medikationsnummern oder Behandlungs-codes (A, B, C).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, daher erfolgte Verblindung der Patienten (A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, daher erfolgte Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen (A, B, C).

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A, B, C).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5 ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie CTO1959PSO3001 (VOYAGE 1) wurde mit Hilfe adäquater Randomisierungsmethoden durchgeführt. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes A entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie Studienabbrecher wird dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PASI als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: Dermatology Life Quality Index (DLQI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes A entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studienabbrecher wird dargestellt. Die Rücklaufquoten sind als sehr hoch anzusehen und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts DLQI als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes A entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie Studienabbrecher wird dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts NAPSI als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die

Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgt auf Basis der Safety-Label-Population, d.h. sie umfasst alle Patienten gemäß der Definition des Teilanwendungsgebiets A, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es sind keine Protokollverletzter oder Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Zahl aufgetreten (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja	☐ nein	Jegliche UE
☒ ja	☐ nein	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
☒ ja	☐ nein	Schwerwiegende UE
☒ ja	☐ nein	UE, die zum Therapieabbruch führen

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig	☐ hoch	Jegliche UE
☒ niedrig	☐ hoch	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
☒ niedrig	☐ hoch	Schwerwiegende UE
☒ niedrig	☐ hoch	UE, die zum Therapieabbruch führen

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte innerhalb der Safety-Label-Population, da alle randomisierten Patienten, welche eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Anhang 4-F Tabelle 4-101 : Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VOYAGE 2

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht Studie CNT01959PSO3002 (VOYAGE 2) – A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis with Randomized Withdrawal and Retreatment (90)	A
Studienprotokoll Studie CNT01959PSO3002 (VOYAGE 2) - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis with Randomized Withdrawal and Retreatment (112)	B
Statistical Analysis Plan Studie CNT01959PSO3002 (VOYAGE 2) - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis (116)	C
Post-hoc Analyse der Studie CNT01959PSO3002 (65)	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte multizentrische Phase III Studie (A, B, C).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, die Erzeugung der Zuteilungssequenz erfolgte zentral mithilfe eines interaktiven Web Response Systems (Interactive Web Response System, IWRS) (A, B, C).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral mithilfe eines interaktiven Web Response Systems (Interactive Web Response System, IWRS). Jedem Patienten wurde ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen. Das Studienpersonal hatte keinen Zugang zu Medikationsnummern oder Behandlungsodes (A, B, C).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, daher erfolgte Verblindung von den Patienten (A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, daher erfolgte Verblindung von behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen (A, B, C).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A, B, C).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5 ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie CNTO1959PSO3002 (VOYAGE 2) wurde mit Hilfe adäquater Randomisierungsmethoden durchgeführt. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Psoriasis Area and Severity Index (PASI)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes A entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie Studienabbrecher wird dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PASI als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: Dermatology Life Quality Index (DLQI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes A entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studienabbrecher wird dargestellt. Die Rücklaufquoten sind als sehr hoch anzusehen und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts DLQI als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes A entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie Studienabbrecher wird dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts NAPSI als

niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (SF-36)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, und die Endpunkterheber wurden verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes A entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studienabbrecher wird dargestellt. Die Rücklaufquoten sind als sehr hoch anzusehen und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts SF-36 als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**5. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, und die Endpunkterheber wurden verblindet (A, B, C).

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgt auf Basis der Safety-Label-Population, d.h. sie umfasst alle Patienten gemäß der Definition des Teilanwendungsgebiets A, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es sind keine Protokollverletzter oder Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Zahl aufgetreten (D).

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja	☐ nein	Jegliche UE
☒ ja	☐ nein	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
☒ ja	☐ nein	Schwerwiegende UE
☒ ja	☐ nein	UE, die zum Therapieabbruch führen

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig	☐ hoch	Jegliche UE
☒ niedrig	☐ hoch	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
☒ niedrig	☐ hoch	Schwerwiegende UE
☒ niedrig	☐ hoch	UE, die zum Therapieabbruch führen

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte innerhalb der Safety-Label-Population, da alle randomisierten Patienten, welche eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte - sofern möglich - berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. *alpha spending approach* nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Tabellarische Darstellung Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant)

In diesem Anhang 4-G werden, zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppenanalysen, alle Subgruppenanalysen der beiden Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 präsentiert. Dies geschieht unabhängig von ihrem p-Interaktionswert für alle Endpunkte, bei denen eine der resultierenden Subgruppen mindestens 10 Patienten umfasst (für kontinuierliche Endpunkte) bzw. in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind (für binäre Endpunkte).

Studie VOYAGE 1

Es werden die Subgruppenanalysen zu Woche 24 und Woche 48 dargestellt.

Studie VOYAGE 2

Es werden die Subgruppenanalysen zu Woche 24 dargestellt.

Studie VOYAGE 1

Anhang 4-G Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	20/25 (80,0 %)	12/24 (50,0 %)	4,00 [1,13; 14,17] p=0,0290	1,60 [1,02; 2,50] p=0,0387	30,00 % [4,60 %; 55,40 %] p=0,0207
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	14/17 (82,4 %)	9/16 (56,3 %)	3,63 [0,74; 17,81] p=0,1083	1,46 [0,90; 2,38] p=0,1234	26,10 % [-4,20 %; 56,40 %] p=0,0915
Weiblich	6/8 (75,0 %)	3/8 (37,5 %)	5,00 [0,58; 42,80] p=0,1432	2,00 [0,75; 5,33] p=0,1656	37,50 % [-7,50 %; 82,50 %] p=0,1025
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	1/2 (50,0 %)	3/4 (75,0 %)	0,33 [0,01; 11,94] p=0,5762	0,67 [0,15; 2,98] p=0,5955	-25,00 % [-100,00 %; 56,30 %] p=0,5135
Nicht Nordamerika	19/23 (82,6 %)	9/20 (45,0 %)	5,81 [1,44; 23,36] p=0,0107	1,84 [1,09; 3,09] p=0,0219	37,60 % [10,90 %; 64,40 %] p=0,0059

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
< 45 Jahre	7/7 (100,0 %)	7/11 (63,6 %)	NA [NA; NA] p=0,0787	1,57 [1,01; 2,46] p=0,0474	36,40 % [7,90 %; 64,80 %] p=0,0122
>= 45 bis < 65 Jahre	10/15 (66,7 %)	5/13 (38,5 %)	3,20 [0,68; 15,07] p=0,1428	1,73 [0,80; 3,76] p=0,1643	28,20 % [-7,40 %; 63,80 %] p=0,1206
>= 65 Jahre	3/3 (100,0 %)	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
=<90 kg	10/13 (76,9 %)	8/15 (53,3 %)	2,92 [0,57; 15,05] p=0,2020	1,44 [0,82; 2,52] p=0,1993	23,60 % [-10,50 %; 57,70 %] p=0,1750
> 90 kg	10/12 (83,3 %)	4/9 (44,4 %)	6,25 [0,84; 46,57] p=0,0679	1,88 [0,87; 4,06] p=0,1110	38,90 % [0,20 %; 77,60 %] p=0,0490
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline					
1. Quartil	5/6 (83,3 %)	3/5 (60,0 %)	3,33 [0,20; 54,53] p=0,4094	1,39 [0,62; 3,09] p=0,4210	23,30 % [-28,90 %; 75,60 %] p=0,3817
2. Quartil	3/5 (60,0 %)	3/6 (50,0 %)	1,50 [0,14; 16,54] p=0,7518	1,20 [0,41; 3,51] p=0,7392	10,00 % [-48,70 %; 68,70 %] p=0,7384
3. Quartil	9/10 (90,0 %)	3/9 (33,3 %)	18,00 [1,50; 216,62] p=0,0128	2,70 [1,05; 6,96] p=0,0398	56,70 % [20,70 %; 92,60 %] p=0,0020

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
4. Quartil	3/4 (75,0 %)	3/4 (75,0 %)	1,00 [0,04; 24,55] p=1,0000	1,00 [0,45; 2,23] p=1,0000	0,00 % [-60,00 %; 60,00 %] p=1,0000
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (< 25)	3/6 (50,0 %)	5/7 (71,4 %)	0,40 [0,04; 3,96] p=0,4469	0,70 [0,28; 1,77] p=0,4509	-21,40 % [-73,60 %; 30,70 %] p=0,4207
Übergewicht (25 bis < 30)	10/11 (90,9 %)	1/6 (16,7 %)	50,00 [2,56; 976,97] p=0,0030	5,45 [0,90; 32,96] p=0,0646	74,20 % [39,90 %; 100,00 %] p<0,0001
Adipös (≥ 30)	7/8 (87,5 %)	6/11 (54,5 %)	5,83 [0,52; 64,82] p=0,1375	1,60 [0,88; 2,92] p=0,1224	33,00 % [-4,30 %; 70,30 %] p=0,0833
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	18/21 (85,7 %)	10/22 (45,5 %)	7,20 [1,63; 31,71] p=0,0062	1,89 [1,16; 3,08] p=0,0112	40,30 % [14,60 %; 65,90 %] p=0,0021
Andere	2/4 (50,0 %)	2/2 (100,0 %)	NA [NA; NA] p=0,2636	0,50 [0,19; 1,33] p=0,1656	-50,00 % [-99,00 %; -1,00 %] p=0,0455
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) bei Diagnose					
<25	5/7 (71,4 %)	5/11 (45,5 %)	3,00 [0,40; 22,71] p=0,2934	1,57 [0,71; 3,49] p=0,2676	26,00 % [-18,60 %; 70,50 %] p=0,2533

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
≥25	15/18 (83,3 %)	7/13 (53,8 %)	4,29 [0,82; 22,34] p=0,0791	1,55 [0,90; 2,67] p=0,1156	29,50 % [-2,60 %; 61,60 %] p=0,0718
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)					
<15	8/10 (80,0 %)	4/9 (44,4 %)	5,00 [0,66; 38,15] p=0,1184	1,80 [0,81; 3,98] p=0,1465	35,60 % [-5,30 %; 76,40 %] p=0,0880
≥15	12/15 (80,0 %)	8/15 (53,3 %)	3,50 [0,69; 17,71] p=0,1277	1,50 [0,88; 2,57] p=0,1387	26,70 % [-5,70 %; 59,00 %] p=0,1063
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
< 20	9/12 (75,0 %)	4/6 (66,7 %)	1,50 [0,18; 12,78] p=0,7176	1,13 [0,59; 2,16] p=0,7238	8,30 % [-36,60 %; 53,30 %] p=0,7165
≥ 20	11/13 (84,6 %)	8/18 (44,4 %)	6,88 [1,17; 40,38] p=0,0258	1,90 [1,08; 3,35] p=0,0258	40,20 % [10,00 %; 70,40 %] p=0,0091
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	16/20 (80,0 %)	8/17 (47,1 %)	4,50 [1,05; 19,22] p=0,0391	1,70 [0,98; 2,95] p=0,0585	32,90 % [3,40 %; 62,40 %] p=0,0286
4	4/5 (80,0 %)	4/7 (57,1 %)	3,00 [0,21; 42,62] p=0,4279	1,40 [0,64; 3,04] p=0,3960	22,90 % [-27,90 %; 73,60 %] p=0,3771

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	4/6 (66,7 %)	5/6 (83,3 %)	0,40 [0,03; 6,18] p=0,5233	0,80 [0,41; 1,56] p=0,5136	-16,70 % [-64,70 %; 31,40 %] p=0,4969
>=10	13/16 (81,3 %)	7/17 (41,2 %)	6,19 [1,27; 30,17] p=0,0204	1,97 [1,07; 3,65] p=0,0303	40,10 % [9,90 %; 70,30 %] p=0,0093
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	5/8 (62,5 %)	4/6 (66,7 %)	0,83 [0,09; 7,68] p=0,8767	0,94 [0,43; 2,04] p=0,8712	-4,20 % [-54,60 %; 46,30 %] p=0,8715
>= 20 %	15/17 (88,2 %)	8/18 (44,4 %)	9,38 [1,64; 53,62] p=0,0072	1,99 [1,15; 3,42] p=0,0136	43,80 % [16,20 %; 71,40 %] p=0,0019
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	20/25 (80,0 %)	12/24 (50,0 %)	4,00 [1,13; 14,17] p=0,0290	1,60 [1,02; 2,50] p=0,0387	30,00 % [4,60 %; 55,40 %] p=0,0207
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	8/9 (88,9 %)	5/12 (41,7 %)	11,20 [1,04; 120,36] p=0,0314	2,13 [1,05; 4,33] p=0,0360	47,20 % [12,60 %; 81,90 %] p=0,0075

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Therapie erhalten	11/15 (73,3 %)	7/12 (58,3 %)	1,96 [0,39; 9,93] p=0,4201	1,26 [0,71; 2,22] p=0,4291	15,00 % [-20,80 %; 50,80 %] p=0,4110
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	20/25 (80,0 %)	12/24 (50,0 %)	4,00 [1,13; 14,17] p=0,0290	1,60 [1,02; 2,50] p=0,0387	30,00 % [4,60 %; 55,40 %] p=0,0207
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	20/25 (80,0 %)	12/24 (50,0 %)	4,00 [1,13; 14,17] p=0,0290	1,60 [1,02; 2,50] p=0,0387	30,00 % [4,60 %; 55,40 %] p=0,0207
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	20/25 (80,0 %)	12/24 (50,0 %)	4,00 [1,13; 14,17] p=0,0290	1,60 [1,02; 2,50] p=0,0387	30,00 % [4,60 %; 55,40 %] p=0,0207
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Anti-TNF α Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	20/25 (80,0 %)	12/24 (50,0 %)	4,00 [1,13; 14,17] p=0,0290	1,60 [1,02; 2,50] p=0,0387	30,00 % [4,60 %; 55,40 %] p=0,0207

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	20/25 (80,0 %)	12/24 (50,0 %)	4,00 [1,13; 14,17] p=0,0290	1,60 [1,02; 2,50] p=0,0387	30,00 % [4,60 %; 55,40 %] p=0,0207
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	20/25 (80,0 %)	12/24 (50,0 %)	4,00 [1,13; 14,17] p=0,0290	1,60 [1,02; 2,50] p=0,0387	30,00 % [4,60 %; 55,40 %] p=0,0207
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	19/25 (76,0 %)	13/24 (54,2 %)	2,68 [0,79; 9,07] p=0,1121	1,40 [0,91; 2,15] p=0,1217	21,80 % [-4,20 %; 47,90 %] p=0,1002
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	13/17 (76,5 %)	10/16 (62,5 %)	1,95 [0,43; 8,83] p=0,3901	1,22 [0,77; 1,94] p=0,3922	14,00 % [-17,20 %; 45,10 %] p=0,3791
Weiblich	6/8 (75,0 %)	3/8 (37,5 %)	5,00 [0,58; 42,80] p=0,1432	2,00 [0,75; 5,33] p=0,1656	37,50 % [-7,50 %; 82,50 %] p=0,1025
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	2/2 (100,0 %)	3/4 (75,0 %)	NA [NA; NA] p=0,4795	1,33 [0,76; 2,35] p=0,3190	25,00 % [-17,40 %; 67,40 %] p=0,2482
Nicht Nordamerika	17/23 (73,9 %)	10/20 (50,0 %)	2,83 [0,79; 10,17] p=0,1098	1,48 [0,90; 2,44] p=0,1262	23,90 % [-4,40 %; 52,20 %] p=0,0980
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
< 45 Jahre	6/7 (85,7 %)	6/11 (54,5 %)	5,00 [0,44; 56,62] p=0,1838	1,57 [0,85; 2,92] p=0,1520	31,20 % [-8,00 %; 70,40 %] p=0,1193

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
>= 45 bis < 65 Jahre	10/15 (66,7 %)	7/13 (53,8 %)	1,71 [0,37; 7,92] p=0,4963	1,24 [0,67; 2,30] p=0,4978	12,80 % [-23,30 %; 48,90 %] p=0,4864
>= 65 Jahre	3/3 (100,0 %)	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
<=90 kg	9/13 (69,2 %)	7/15 (46,7 %)	2,57 [0,54; 12,17] p=0,2374	1,48 [0,77; 2,85] p=0,2352	22,60 % [-13,00 %; 58,20 %] p=0,2140
> 90 kg	10/12 (83,3 %)	6/9 (66,7 %)	2,50 [0,32; 19,53] p=0,3865	1,25 [0,74; 2,12] p=0,4063	16,70 % [-20,70 %; 54,00 %] p=0,3815
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline					
1. Quartil	5/6 (83,3 %)	2/5 (40,0 %)	7,50 [0,46; 122,70] p=0,1561	2,08 [0,67; 6,46] p=0,2036	43,30 % [-8,90 %; 95,60 %] p=0,1042
2. Quartil	3/5 (60,0 %)	3/6 (50,0 %)	1,50 [0,14; 16,54] p=0,7518	1,20 [0,41; 3,51] p=0,7392	10,00 % [-48,70 %; 68,70 %] p=0,7384
3. Quartil	8/10 (80,0 %)	4/9 (44,4 %)	5,00 [0,66; 38,15] p=0,1184	1,80 [0,81; 3,98] p=0,1465	35,60 % [-5,30 %; 76,40 %] p=0,0880
4. Quartil	3/4 (75,0 %)	4/4 (100,0 %)	NA [NA; NA] p=0,3173	0,75 [0,43; 1,32] p=0,3190	-25,00 % [-67,40 %; 17,40 %] p=0,2482

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (< 25)	3/6 (50,0 %)	4/7 (57,1 %)	0,75 [0,08; 6,71] p=0,8046	0,88 [0,31; 2,44] p=0,7986	-7,10 % [-61,40 %; 47,10 %] p=0,7964
Übergewicht (25 bis < 30)	9/11 (81,8 %)	1/6 (16,7 %)	22,50 [1,61; 314,56] p=0,0114	4,91 [0,80; 30,02] p=0,0850	65,20 % [27,60 %; 100,00 %] p=0,0007
Adipös (≥ 30)	7/8 (87,5 %)	8/11 (72,7 %)	2,63 [0,22; 31,35] p=0,4478	1,20 [0,77; 1,88] p=0,4172	14,80 % [-20,10 %; 49,70 %] p=0,4067
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	17/21 (81,0 %)	11/22 (50,0 %)	4,25 [1,08; 16,77] p=0,0354	1,62 [1,02; 2,58] p=0,0429	31,00 % [4,10 %; 57,80 %] p=0,0236
Andere	2/4 (50,0 %)	2/2 (100,0 %)	NA [NA; NA] p=0,2636	0,50 [0,19; 1,33] p=0,1656	-50,00 % [-99,00 %; -1,00 %] p=0,0455
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Alter (Jahre) bei Diagnose					
<25	5/7 (71,4 %)	5/11 (45,5 %)	3,00 [0,40; 22,71] p=0,2934	1,57 [0,71; 3,49] p=0,2676	26,00 % [-18,60 %; 70,50 %] p=0,2533
≥25	14/18 (77,8 %)	8/13 (61,5 %)	2,19 [0,45; 10,58] p=0,3336	1,26 [0,77; 2,07] p=0,3544	16,20 % [-16,40 %; 48,90 %] p=0,3301

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)					
<15	9/10 (90,0 %)	4/9 (44,4 %)	11,25 [0,97; 130,22] p=0,0379	2,03 [0,95; 4,33] p=0,0685	45,60 % [8,10 %; 83,00 %] p=0,0170
>=15	10/15 (66,7 %)	9/15 (60,0 %)	1,33 [0,30; 5,91] p=0,7095	1,11 [0,64; 1,92] p=0,7056	6,70 % [-27,70 %; 41,10 %] p=0,7041
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
< 20	10/12 (83,3 %)	5/6 (83,3 %)	1,00 [0,07; 13,87] p=1,0000	1,00 [0,65; 1,55] p=1,0000	0,00 % [-36,50 %; 36,50 %] p=1,0000
>= 20	9/13 (69,2 %)	8/18 (44,4 %)	2,81 [0,63; 12,61] p=0,1783	1,56 [0,83; 2,93] p=0,1686	24,80 % [-9,20 %; 58,80 %] p=0,1531
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	14/20 (70,0 %)	9/17 (52,9 %)	2,07 [0,54; 8,00] p=0,2929	1,32 [0,78; 2,25] p=0,3036	17,10 % [-14,00 %; 48,10 %] p=0,2821
4	5/5 (100,0 %)	4/7 (57,1 %)	NA [NA; NA] p=0,1056	1,75 [0,92; 3,32] p=0,0873	42,90 % [6,20 %; 79,50 %] p=0,0219
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	3/6 (50,0 %)	4/6 (66,7 %)	0,50 [0,05; 5,15] p=0,5751	0,75 [0,28; 2,00] p=0,5650	-16,70 % [-71,70 %; 38,30 %] p=0,5524

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
>=10	14/16 (87,5 %)	8/17 (47,1 %)	7,88 [1,35; 45,83] p=0,0153	1,86 [1,09; 3,18] p=0,0236	40,40 % [11,70 %; 69,20 %] p=0,0058
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	6/8 (75,0 %)	5/6 (83,3 %)	0,60 [0,04; 8,73] p=0,7171	0,90 [0,53; 1,54] p=0,7004	-8,30 % [-50,60 %; 34,00 %] p=0,6994
>= 20 %	13/17 (76,5 %)	8/18 (44,4 %)	4,06 [0,95; 17,42] p=0,0568	1,72 [0,96; 3,07] p=0,0666	32,00 % [1,50 %; 62,60 %] p=0,0399
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	19/25 (76,0 %)	13/24 (54,2 %)	2,68 [0,79; 9,07] p=0,1121	1,40 [0,91; 2,15] p=0,1217	21,80 % [-4,20 %; 47,90 %] p=0,1002
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	8/9 (88,9 %)	4/12 (33,3 %)	16,00 [1,45; 176,45] p=0,0130	2,67 [1,16; 6,13] p=0,0210	55,60 % [21,90 %; 89,20 %] p=0,0012
Therapie erhalten	11/15 (73,3 %)	9/12 (75,0 %)	0,92 [0,16; 5,21] p=0,9232	0,98 [0,63; 1,53] p=0,9215	-1,70 % [-34,80 %; 31,50 %] p=0,9216

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	19/25 (76,0 %)	13/24 (54,2 %)	2,68 [0,79; 9,07] p=0,1121	1,40 [0,91; 2,15] p=0,1217	21,80 % [-4,20 %; 47,90 %] p=0,1002
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	19/25 (76,0 %)	13/24 (54,2 %)	2,68 [0,79; 9,07] p=0,1121	1,40 [0,91; 2,15] p=0,1217	21,80 % [-4,20 %; 47,90 %] p=0,1002
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	19/25 (76,0 %)	13/24 (54,2 %)	2,68 [0,79; 9,07] p=0,1121	1,40 [0,91; 2,15] p=0,1217	21,80 % [-4,20 %; 47,90 %] p=0,1002
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Anti-TNF α Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	19/25 (76,0 %)	13/24 (54,2 %)	2,68 [0,79; 9,07] p=0,1121	1,40 [0,91; 2,15] p=0,1217	21,80 % [-4,20 %; 47,90 %] p=0,1002
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	19/25 (76,0 %)	13/24 (54,2 %)	2,68 [0,79; 9,07] p=0,1121	1,40 [0,91; 2,15] p=0,1217	21,80 % [-4,20 %; 47,90 %] p=0,1002
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	19/25 (76,0 %)	13/24 (54,2 %)	2,68 [0,79; 9,07] p=0,1121	1,40 [0,91; 2,15] p=0,1217	21,80 % [-4,20 %; 47,90 %] p=0,1002
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m ² : Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	9/25 (36,0 %)	4/24 (16,7 %)	2,81 [0,73; 10,84] p=0,1294	2,16 [0,77; 6,09] p=0,1452	19,30 % [-4,70 %; 43,30 %] p=0,1145
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	7/17 (41,2 %)	3/16 (18,8 %)	3,03 [0,62; 14,79] p=0,1677	2,20 [0,68; 7,06] p=0,1866	22,40 % [-7,80 %; 52,60 %] p=0,1458
Weiblich	2/8 (25,0 %)	1/8 (12,5 %)	2,33 [0,17; 32,58] p=0,5351	2,00 [0,22; 17,89] p=0,5353	12,50 % [-25,30 %; 50,30 %] p=0,5164
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	1/2 (50,0 %)	1/4 (25,0 %)	3,00 [0,08; 107,45] p=0,5762	2,00 [0,22; 17,89] p=0,5353	25,00 % [-56,30 %; 100,00 %] p=0,5465
Nicht Nordamerika	8/23 (34,8 %)	3/20 (15,0 %)	3,02 [0,68; 13,51] p=0,1428	2,32 [0,71; 7,58] p=0,1638	19,80 % [-5,20 %; 44,80 %] p=0,1205

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	9/21 (42,9 %)	4/22 (18,2 %)	3,38 [0,84; 13,49] p=0,0818	2,36 [0,85; 6,50] p=0,0977	24,70 % [-1,90 %; 51,30 %] p=0,0691
Andere	0/4 (0,0 %)	0/2 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	9/25 (36,0 %)	4/24 (16,7 %)	2,81 [0,73; 10,84] p=0,1294	2,16 [0,77; 6,09] p=0,1452	19,30 % [-4,70 %; 43,30 %] p=0,1145
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	9/25 (36,0 %)	4/24 (16,7 %)	2,81 [0,73; 10,84] p=0,1294	2,16 [0,77; 6,09] p=0,1452	19,30 % [-4,70 %; 43,30 %] p=0,1145
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	9/25 (36,0 %)	4/24 (16,7 %)	2,81 [0,73; 10,84] p=0,1294	2,16 [0,77; 6,09] p=0,1452	19,30 % [-4,70 %; 43,30 %] p=0,1145
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	9/25 (36,0 %)	4/24 (16,7 %)	2,81 [0,73; 10,84] p=0,1294	2,16 [0,77; 6,09] p=0,1452	19,30 % [-4,70 %; 43,30 %] p=0,1145
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Anti-TNF α Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	9/25 (36,0 %)	4/24 (16,7 %)	2,81 [0,73; 10,84] p=0,1294	2,16 [0,77; 6,09] p=0,1452	19,30 % [-4,70 %; 43,30 %] p=0,1145
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	9/25 (36,0 %)	4/24 (16,7 %)	2,81 [0,73; 10,84] p=0,1294	2,16 [0,77; 6,09] p=0,1452	19,30 % [-4,70 %; 43,30 %] p=0,1145
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	9/25 (36,0 %)	4/24 (16,7 %)	2,81 [0,73; 10,84] p=0,1294	2,16 [0,77; 6,09] p=0,1452	19,30 % [-4,70 %; 43,30 %] p=0,1145
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	13/25 (52,0 %)	6/24 (25,0 %)	3,25 [0,97; 10,92] p=0,0550	2,08 [0,95; 4,58] p=0,0688	27,00 % [0,90 %; 53,10 %] p=0,0430
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	9/17 (52,9 %)	5/16 (31,3 %)	2,48 [0,60; 10,27] p=0,2147	1,69 [0,72; 3,98] p=0,2262	21,70 % [-11,20 %; 54,50 %] p=0,1955
Weiblich	4/8 (50,0 %)	1/8 (12,5 %)	7,00 [0,57; 86,32] p=0,1172	4,00 [0,56; 28,40] p=0,1656	37,50 % [-4,00 %; 79,00 %] p=0,0768
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	1/2 (50,0 %)	1/4 (25,0 %)	3,00 [0,08; 107,45] p=0,5762	2,00 [0,22; 17,89] p=0,5353	25,00 % [-56,30 %; 100,00 %] p=0,5465
Nicht Nordamerika	12/23 (52,2 %)	5/20 (25,0 %)	3,27 [0,89; 12,03] p=0,0724	2,09 [0,89; 4,90] p=0,0913	27,20 % [-0,70 %; 55,00 %] p=0,0560
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
=<90 kg	6/13 (46,2 %)	4/15 (26,7 %)	2,36 [0,49; 11,45] p=0,2919	1,73 [0,62; 4,82] p=0,2938	19,50 % [-15,70 %; 54,60 %] p=0,2771

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
> 90 kg	7/12 (58,3 %)	2/9 (22,2 %)	4,90 [0,70; 34,30] p=0,1063	2,63 [0,71; 9,75] p=0,1495	36,10 % [-2,80 %; 75,00 %] p=0,0691
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	13/21 (61,9 %)	6/22 (27,3 %)	4,33 [1,20; 15,69] p=0,0239	2,27 [1,06; 4,86] p=0,0346	34,60 % [6,70 %; 62,50 %] p=0,0149
Andere	0/4 (0,0 %)	0/2 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Alter (Jahre) bei Diagnose					
<25	4/7 (57,1 %)	3/11 (27,3 %)	3,56 [0,48; 26,28] p=0,2181	2,10 [0,66; 6,68] p=0,2109	29,90 % [-15,30 %; 75,00 %] p=0,1945
>=25	9/18 (50,0 %)	3/13 (23,1 %)	3,33 [0,68; 16,30] p=0,1352	2,17 [0,73; 6,47] p=0,1663	26,90 % [-5,60 %; 59,50 %] p=0,1047
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)					
<15	5/10 (50,0 %)	2/9 (22,2 %)	3,50 [0,47; 25,90] p=0,2225	2,25 [0,57; 8,86] p=0,2461	27,80 % [-13,40 %; 69,00 %] p=0,1864
>=15	8/15 (53,3 %)	4/15 (26,7 %)	3,14 [0,68; 14,50] p=0,1427	2,00 [0,76; 5,24] p=0,1585	26,70 % [-7,10 %; 60,40 %] p=0,1213

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
< 20	8/12 (66,7 %)	1/6 (16,7 %)	10,00 [0,85; 117,02] p=0,0519	4,00 [0,64; 25,02] p=0,1383	50,00 % [10,00 %; 90,00 %] p=0,0143
>= 20	5/13 (38,5 %)	5/18 (27,8 %)	1,63 [0,36; 7,43] p=0,5368	1,38 [0,50; 3,82] p=0,5292	10,70 % [-22,90 %; 44,30 %] p=0,5329
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	10/20 (50,0 %)	2/17 (11,8 %)	7,50 [1,35; 41,72] p=0,0146	4,25 [1,08; 16,79] p=0,0390	38,20 % [11,50 %; 65,00 %] p=0,0051
4	3/5 (60,0 %)	4/7 (57,1 %)	1,13 [0,11; 11,60] p=0,9245	1,05 [0,40; 2,75] p=0,9207	2,90 % [-53,60 %; 59,30 %] p=0,9210
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	3/6 (50,0 %)	4/6 (66,7 %)	0,50 [0,05; 5,15] p=0,5751	0,75 [0,28; 2,00] p=0,5650	-16,70 % [-71,70 %; 38,30 %] p=0,5524
>=10	8/16 (50,0 %)	2/17 (11,8 %)	7,50 [1,28; 44,08] p=0,0187	4,25 [1,06; 17,08] p=0,0415	38,20 % [9,30 %; 67,10 %] p=0,0095
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	4/8 (50,0 %)	3/6 (50,0 %)	1,00 [0,12; 8,31] p=1,0000	1,00 [0,35; 2,88] p=1,0000	0,00 % [-52,90 %; 52,90 %] p=1,0000

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
>= 20 %	9/17 (52,9 %)	3/18 (16,7 %)	5,63 [1,18; 26,85] p=0,0259	3,18 [1,03; 9,79] p=0,0442	36,30 % [7,00 %; 65,60 %] p=0,0153
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	13/25 (52,0 %)	6/24 (25,0 %)	3,25 [0,97; 10,92] p=0,0550	2,08 [0,95; 4,58] p=0,0688	27,00 % [0,90 %; 53,10 %] p=0,0430
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	7/9 (77,8 %)	2/12 (16,7 %)	17,50 [1,97; 155,59] p=0,0063	4,67 [1,26; 17,34] p=0,0214	61,10 % [26,70 %; 95,50 %] p=0,0005
Therapie erhalten	6/15 (40,0 %)	4/12 (33,3 %)	1,33 [0,27; 6,50] p=0,7265	1,20 [0,44; 3,30] p=0,7240	6,70 % [-29,70 %; 43,10 %] p=0,7197
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	13/25 (52,0 %)	6/24 (25,0 %)	3,25 [0,97; 10,92] p=0,0550	2,08 [0,95; 4,58] p=0,0688	27,00 % [0,90 %; 53,10 %] p=0,0430

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	13/25 (52,0 %)	6/24 (25,0 %)	3,25 [0,97; 10,92] p=0,0550	2,08 [0,95; 4,58] p=0,0688	27,00 % [0,90 %; 53,10 %] p=0,0430
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	13/25 (52,0 %)	6/24 (25,0 %)	3,25 [0,97; 10,92] p=0,0550	2,08 [0,95; 4,58] p=0,0688	27,00 % [0,90 %; 53,10 %] p=0,0430
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: Anti-TNF α Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	13/25 (52,0 %)	6/24 (25,0 %)	3,25 [0,97; 10,92] p=0,0550	2,08 [0,95; 4,58] p=0,0688	27,00 % [0,90 %; 53,10 %] p=0,0430
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	13/25 (52,0 %)	6/24 (25,0 %)	3,25 [0,97; 10,92] p=0,0550	2,08 [0,95; 4,58] p=0,0688	27,00 % [0,90 %; 53,10 %] p=0,0430
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 48, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	13/25 (52,0 %)	6/24 (25,0 %)	3,25 [0,97; 10,92] p=0,0550	2,08 [0,95; 4,58] p=0,0688	27,00 % [0,90 %; 53,10 %] p=0,0430
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-106: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	17/25 (68,0 %)	9/24 (37,5 %)	3,54 [1,09; 11,51] p=0,0343	1,81 [1,01; 3,25] p=0,0451	30,50 % [3,90 %; 57,10 %] p=0,0248
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	12/17 (70,6 %)	7/16 (43,8 %)	3,09 [0,73; 12,98] p=0,1247	1,61 [0,86; 3,04] p=0,1396	26,80 % [-5,70 %; 59,40 %] p=0,1062
Weiblich	5/8 (62,5 %)	2/8 (25,0 %)	5,00 [0,58; 42,80] p=0,1432	2,50 [0,67; 9,31] p=0,1720	37,50 % [-7,50 %; 82,50 %] p=0,1025
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	1/2 (50,0 %)	3/4 (75,0 %)	0,33 [0,01; 11,94] p=0,5762	0,67 [0,15; 2,98] p=0,5955	-25,00 % [-100,00 %; 56,30 %] p=0,5135
Nicht Nordamerika	16/23 (69,6 %)	6/20 (30,0 %)	5,33 [1,45; 19,67] p=0,0105	2,32 [1,13; 4,77] p=0,0224	39,60 % [12,10 %; 67,10 %] p=0,0048
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
< 45 Jahre	5/7 (71,4 %)	4/11 (36,4 %)	4,38 [0,56; 33,95] p=0,1587	1,96 [0,79; 4,89] p=0,1465	35,10 % [-8,80 %; 79,00 %] p=0,1175

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
>= 45 bis < 65 Jahre	9/15 (60,0 %)	5/13 (38,5 %)	2,40 [0,52; 10,99] p=0,2643	1,56 [0,70; 3,48] p=0,2773	21,50 % [-14,70 %; 57,80 %] p=0,2442
>= 65 Jahre	3/3 (100,0 %)	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90 kg	9/13 (69,2 %)	6/15 (40,0 %)	3,38 [0,70; 16,17] p=0,1288	1,73 [0,84; 3,55] p=0,1343	29,20 % [-6,00 %; 64,50 %] p=0,1043
> 90 kg	8/12 (66,7 %)	3/9 (33,3 %)	4,00 [0,64; 25,02] p=0,1396	2,00 [0,73; 5,47] p=0,1772	33,30 % [-7,40 %; 74,10 %] p=0,1088
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (< 25)	3/6 (50,0 %)	4/7 (57,1 %)	0,75 [0,08; 6,71] p=0,8046	0,88 [0,31; 2,44] p=0,7986	-7,10 % [-61,40 %; 47,10 %] p=0,7964
Übergewicht (25 bis < 30)	8/11 (72,7 %)	1/6 (16,7 %)	13,33 [1,07; 166,37] p=0,0318	4,36 [0,70; 27,08] p=0,1137	56,10 % [16,30 %; 95,80 %] p=0,0057
Adipös (≥ 30)	6/8 (75,0 %)	4/11 (36,4 %)	5,25 [0,70; 39,48] p=0,1050	2,06 [0,86; 4,96] p=0,1062	38,60 % [-2,70 %; 80,00 %] p=0,0669
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	16/21 (76,2 %)	8/22 (36,4 %)	5,60 [1,48; 21,13] p=0,0094	2,10 [1,15; 3,83] p=0,0161	39,80 % [12,70 %; 67,00 %] p=0,0040

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Andere	1/4 (25,0 %)	1/2 (50,0 %)	0,33 [0,01; 11,94] p=0,5762	0,50 [0,06; 4,47] p=0,5353	-25,00 % [-100,00 %; 56,30 %] p=0,5135
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) bei Diagnose					
<25	4/7 (57,1 %)	2/11 (18,2 %)	6,00 [0,70; 51,10] p=0,0967	3,14 [0,77; 12,85] p=0,1110	39,00 % [-4,20 %; 82,10 %] p=0,0769
≥25	13/18 (72,2 %)	7/13 (53,8 %)	2,23 [0,50; 10,00] p=0,2993	1,34 [0,75; 2,39] p=0,3203	18,40 % [-15,70 %; 52,50 %] p=0,2908
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)					
<15	6/10 (60,0 %)	3/9 (33,3 %)	3,00 [0,46; 19,59] p=0,2579	1,80 [0,63; 5,16] p=0,2741	26,70 % [-16,60 %; 69,90 %] p=0,2269
≥15	11/15 (73,3 %)	6/15 (40,0 %)	4,12 [0,88; 19,27] p=0,0701	1,83 [0,92; 3,66] p=0,0855	33,30 % [-0,10 %; 66,70 %] p=0,0504
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
< 20	9/12 (75,0 %)	3/6 (50,0 %)	3,00 [0,38; 23,68] p=0,3026	1,50 [0,63; 3,56] p=0,3578	25,00 % [-21,90 %; 71,90 %] p=0,2963
≥ 20	8/13 (61,5 %)	6/18 (33,3 %)	3,20 [0,72; 14,15] p=0,1256	1,85 [0,84; 4,04] p=0,1244	28,20 % [-6,10 %; 62,50 %] p=0,1066

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	15/20 (75,0 %)	5/17 (29,4 %)	7,20 [1,68; 30,80] p=0,0062	2,55 [1,17; 5,56] p=0,0185	45,60 % [16,80 %; 74,40 %] p=0,0019
4	2/5 (40,0 %)	4/7 (57,1 %)	0,50 [0,05; 5,15] p=0,5751	0,70 [0,20; 2,44] p=0,5762	-17,10 % [-73,60 %; 39,30 %] p=0,5518
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	4/6 (66,7 %)	3/6 (50,0 %)	2,00 [0,19; 20,61] p=0,5751	1,33 [0,50; 3,55] p=0,5650	16,70 % [-38,30 %; 71,70 %] p=0,5524
≥ 10	10/16 (62,5 %)	6/17 (35,3 %)	3,06 [0,74; 12,63] p=0,1238	1,77 [0,84; 3,74] p=0,1339	27,20 % [-5,60 %; 60,10 %] p=0,1045
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	5/8 (62,5 %)	4/6 (66,7 %)	0,83 [0,09; 7,68] p=0,8767	0,94 [0,43; 2,04] p=0,8712	-4,20 % [-54,60 %; 46,30 %] p=0,8715
≥ 20 %	12/17 (70,6 %)	5/18 (27,8 %)	6,24 [1,44; 27,06] p=0,0126	2,54 [1,14; 5,69] p=0,0233	42,80 % [12,90 %; 72,80 %] p=0,0051
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	17/25 (68,0 %)	9/24 (37,5 %)	3,54 [1,09; 11,51] p=0,0343	1,81 [1,01; 3,25] p=0,0451	30,50 % [3,90 %; 57,10 %] p=0,0248

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	7/9 (77,8 %)	3/12 (25,0 %)	10,50 [1,36; 81,05] p=0,0193	3,11 [1,10; 8,81] p=0,0325	52,80 % [16,20 %; 89,40 %] p=0,0047
Therapie erhalten	9/15 (60,0 %)	6/12 (50,0 %)	1,50 [0,32; 6,94] p=0,6101	1,20 [0,60; 2,42] p=0,6100	10,00 % [-27,60 %; 47,60 %] p=0,6023
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	17/25 (68,0 %)	9/24 (37,5 %)	3,54 [1,09; 11,51] p=0,0343	1,81 [1,01; 3,25] p=0,0451	30,50 % [3,90 %; 57,10 %] p=0,0248
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	17/25 (68,0 %)	9/24 (37,5 %)	3,54 [1,09; 11,51] p=0,0343	1,81 [1,01; 3,25] p=0,0451	30,50 % [3,90 %; 57,10 %] p=0,0248
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	17/25 (68,0 %)	9/24 (37,5 %)	3,54 [1,09; 11,51] p=0,0343	1,81 [1,01; 3,25] p=0,0451	30,50 % [3,90 %; 57,10 %] p=0,0248
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Anti-TNF α Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	17/25 (68,0 %)	9/24 (37,5 %)	3,54 [1,09; 11,51] p=0,0343	1,81 [1,01; 3,25] p=0,0451	30,50 % [3,90 %; 57,10 %] p=0,0248
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	17/25 (68,0 %)	9/24 (37,5 %)	3,54 [1,09; 11,51] p=0,0343	1,81 [1,01; 3,25] p=0,0451	30,50 % [3,90 %; 57,10 %] p=0,0248
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	17/25 (68,0 %)	9/24 (37,5 %)	3,54 [1,09; 11,51] p=0,0343	1,81 [1,01; 3,25] p=0,0451	30,50 % [3,90 %; 57,10 %] p=0,0248
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	17/25 (68,0 %)	11/24 (45,8 %)	2,51 [0,79; 8,03] p=0,1208	1,48 [0,89; 2,47] p=0,1305	22,20 % [-4,90 %; 49,20 %] p=0,1082
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	11/17 (64,7 %)	8/16 (50,0 %)	1,83 [0,45; 7,41] p=0,4002	1,29 [0,71; 2,36] p=0,4018	14,70 % [-18,70 %; 48,10 %] p=0,3883
Weiblich	6/8 (75,0 %)	3/8 (37,5 %)	5,00 [0,58; 42,80] p=0,1432	2,00 [0,75; 5,33] p=0,1656	37,50 % [-7,50 %; 82,50 %] p=0,1025
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	2/2 (100,0 %)	3/4 (75,0 %)	NA [NA; NA] p=0,4795	1,33 [0,76; 2,35] p=0,3190	25,00 % [-17,40 %; 67,40 %] p=0,2482
Nicht Nordamerika	15/23 (65,2 %)	8/20 (40,0 %)	2,81 [0,81; 9,71] p=0,1022	1,63 [0,88; 3,01] p=0,1187	25,20 % [-3,80 %; 54,20 %] p=0,0881

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
< 45 Jahre	5/7 (71,4 %)	6/11 (54,5 %)	2,08 [0,28; 15,77] p=0,4864	1,31 [0,64; 2,68] p=0,4595	16,90 % [-27,70 %; 61,40 %] p=0,4577
>= 45 bis < 65 Jahre	9/15 (60,0 %)	5/13 (38,5 %)	2,40 [0,52; 10,99] p=0,2643	1,56 [0,70; 3,48] p=0,2773	21,50 % [-14,70 %; 57,80 %] p=0,2442
>= 65 Jahre	3/3 (100,0 %)	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
=<90 kg	8/13 (61,5 %)	7/15 (46,7 %)	1,83 [0,40; 8,27] p=0,4397	1,32 [0,66; 2,63] p=0,4326	14,90 % [-21,70 %; 51,40 %] p=0,4253
> 90 kg	9/12 (75,0 %)	4/9 (44,4 %)	3,75 [0,59; 23,94] p=0,1638	1,69 [0,76; 3,76] p=0,1999	30,60 % [-10,10 %; 71,20 %] p=0,1409
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline					
1. Quartil	5/6 (83,3 %)	2/5 (40,0 %)	7,50 [0,46; 122,70] p=0,1561	2,08 [0,67; 6,46] p=0,2036	43,30 % [-8,90 %; 95,60 %] p=0,1042
2. Quartil	2/5 (40,0 %)	3/6 (50,0 %)	0,67 [0,06; 7,35] p=0,7518	0,80 [0,21; 3,05] p=0,7439	-10,00 % [-68,70 %; 48,70 %] p=0,7384
3. Quartil	7/10 (70,0 %)	3/9 (33,3 %)	4,67 [0,67; 32,36] p=0,1198	2,10 [0,77; 5,76] p=0,1496	36,70 % [-5,20 %; 78,60 %] p=0,0863

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
4. Quartil	3/4 (75,0 %)	3/4 (75,0 %)	1,00 [0,04; 24,55] p=1,0000	1,00 [0,45; 2,23] p=1,0000	0,00 % [-60,00 %; 60,00 %] p=1,0000
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (< 25)	3/6 (50,0 %)	4/7 (57,1 %)	0,75 [0,08; 6,71] p=0,8046	0,88 [0,31; 2,44] p=0,7986	-7,10 % [-61,40 %; 47,10 %] p=0,7964
Übergewicht (25 bis < 30)	7/11 (63,6 %)	1/6 (16,7 %)	8,75 [0,74; 103,82] p=0,0720	3,82 [0,60; 24,14] p=0,1545	47,00 % [5,80 %; 88,20 %] p=0,0254
Adipös (≥ 30)	7/8 (87,5 %)	6/11 (54,5 %)	5,83 [0,52; 64,82] p=0,1375	1,60 [0,88; 2,92] p=0,1224	33,00 % [-4,30 %; 70,30 %] p=0,0833
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	16/21 (76,2 %)	9/22 (40,9 %)	4,62 [1,24; 17,23] p=0,0205	1,86 [1,07; 3,25] p=0,0284	35,30 % [7,80 %; 62,70 %] p=0,0118
Andere	1/4 (25,0 %)	2/2 (100,0 %)	NA [NA; NA] p=0,1138	0,25 [0,05; 1,36] p=0,1094	-75,00 % [-100,00 %; -32,60 %] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Alter (Jahre) bei Diagnose					
<25	4/7 (57,1 %)	4/11 (36,4 %)	2,33 [0,34; 16,18] p=0,4006	1,57 [0,57; 4,32] p=0,3810	20,80 % [-25,60 %; 67,20 %] p=0,3800

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
≥25	13/18 (72,2 %)	7/13 (53,8 %)	2,23 [0,50; 10,00] p=0,2993	1,34 [0,75; 2,39] p=0,3203	18,40 % [-15,70 %; 52,50 %] p=0,2908
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)					
<15	7/10 (70,0 %)	3/9 (33,3 %)	4,67 [0,67; 32,36] p=0,1198	2,10 [0,77; 5,76] p=0,1496	36,70 % [-5,20 %; 78,60 %] p=0,0863
≥15	10/15 (66,7 %)	8/15 (53,3 %)	1,75 [0,40; 7,66] p=0,4637	1,25 [0,69; 2,26] p=0,4611	13,30 % [-21,40 %; 48,10 %] p=0,4518
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
< 20	9/12 (75,0 %)	4/6 (66,7 %)	1,50 [0,18; 12,78] p=0,7176	1,13 [0,59; 2,16] p=0,7238	8,30 % [-36,60 %; 53,30 %] p=0,7165
≥ 20	8/13 (61,5 %)	7/18 (38,9 %)	2,51 [0,58; 10,88] p=0,2206	1,58 [0,77; 3,25] p=0,2123	22,60 % [-12,10 %; 57,40 %] p=0,2012
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	12/20 (60,0 %)	7/17 (41,2 %)	2,14 [0,57; 7,99] p=0,2601	1,46 [0,74; 2,85] p=0,2718	18,80 % [-12,90 %; 50,60 %] p=0,2453
4	5/5 (100,0 %)	4/7 (57,1 %)	NA [NA; NA] p=0,1056	1,75 [0,92; 3,32] p=0,0873	42,90 % [6,20 %; 79,50 %] p=0,0219

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	3/6 (50,0 %)	4/6 (66,7 %)	0,50 [0,05; 5,15] p=0,5751	0,75 [0,28; 2,00] p=0,5650	-16,70 % [-71,70 %; 38,30 %] p=0,5524
≥10	12/16 (75,0 %)	7/17 (41,2 %)	4,29 [0,97; 18,97] p=0,0530	1,82 [0,97; 3,44] p=0,0641	33,80 % [2,20 %; 65,40 %] p=0,0358
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	5/8 (62,5 %)	4/6 (66,7 %)	0,83 [0,09; 7,68] p=0,8767	0,94 [0,43; 2,04] p=0,8712	-4,20 % [-54,60 %; 46,30 %] p=0,8715
≥ 20 %	12/17 (70,6 %)	7/18 (38,9 %)	3,77 [0,92; 15,44] p=0,0637	1,82 [0,94; 3,50] p=0,0746	31,70 % [0,50 %; 62,90 %] p=0,0468
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	17/25 (68,0 %)	11/24 (45,8 %)	2,51 [0,79; 8,03] p=0,1208	1,48 [0,89; 2,47] p=0,1305	22,20 % [-4,90 %; 49,20 %] p=0,1082
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	8/9 (88,9 %)	4/12 (33,3 %)	16,00 [1,45; 176,45] p=0,0130	2,67 [1,16; 6,13] p=0,0210	55,60 % [21,90 %; 89,20 %] p=0,0012

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Therapie erhalten	9/15 (60,0 %)	7/12 (58,3 %)	1,07 [0,23; 5,02] p=0,9315	1,03 [0,55; 1,94] p=0,9304	1,70 % [-35,70 %; 39,00 %] p=0,9302
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	17/25 (68,0 %)	11/24 (45,8 %)	2,51 [0,79; 8,03] p=0,1208	1,48 [0,89; 2,47] p=0,1305	22,20 % [-4,90 %; 49,20 %] p=0,1082
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	17/25 (68,0 %)	11/24 (45,8 %)	2,51 [0,79; 8,03] p=0,1208	1,48 [0,89; 2,47] p=0,1305	22,20 % [-4,90 %; 49,20 %] p=0,1082
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	17/25 (68,0 %)	11/24 (45,8 %)	2,51 [0,79; 8,03] p=0,1208	1,48 [0,89; 2,47] p=0,1305	22,20 % [-4,90 %; 49,20 %] p=0,1082

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Anti-TNF α Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	17/25 (68,0 %)	11/24 (45,8 %)	2,51 [0,79; 8,03] p=0,1208	1,48 [0,89; 2,47] p=0,1305	22,20 % [-4,90 %; 49,20 %] p=0,1082
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	17/25 (68,0 %)	11/24 (45,8 %)	2,51 [0,79; 8,03] p=0,1208	1,48 [0,89; 2,47] p=0,1305	22,20 % [-4,90 %; 49,20 %] p=0,1082
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	17/25 (68,0 %)	11/24 (45,8 %)	2,51 [0,79; 8,03] p=0,1208	1,48 [0,89; 2,47] p=0,1305	22,20 % [-4,90 %; 49,20 %] p=0,1082
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-108: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	8/25 (32,0 %)	6/24 (25,0 %)	1,41 [0,40; 4,92] p=0,5915	1,28 [0,52; 3,14] p=0,5901	7,00 % [-18,20 %; 32,20 %] p=0,5860
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	6/17 (35,3 %)	4/16 (25,0 %)	1,64 [0,36; 7,38] p=0,5266	1,41 [0,49; 4,10] p=0,5257	10,30 % [-20,80 %; 41,40 %] p=0,5163
Weiblich	2/8 (25,0 %)	2/8 (25,0 %)	1,00 [0,10; 9,61] p=1,0000	1,00 [0,18; 5,46] p=1,0000	0,00 % [-42,40 %; 42,40 %] p=1,0000
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	0/2 (0,0 %)	2/4 (50,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-50,00 % [-99,00 %; -1,00 %] p=0,0455
Nicht Nordamerika	8/23 (34,8 %)	4/20 (20,0 %)	2,13 [0,53; 8,58] p=0,2867	1,74 [0,61; 4,92] p=0,2970	14,80 % [-11,40 %; 41,00 %] p=0,2687

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	7/21 (33,3 %)	6/22 (27,3 %)	1,33 [0,36; 4,92] p=0,6690	1,22 [0,49; 3,04] p=0,6662	6,10 % [-21,40 %; 33,50 %] p=0,6651
Andere	1/4 (25,0 %)	0/2 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00 % [-17,40 %; 67,40 %] p=0,2482
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	5/20 (25,0 %)	5/17 (29,4 %)	0,80 [0,19; 3,42] p=0,7664	0,85 [0,30; 2,45] p=0,7633	-4,40 % [-33,20 %; 24,40 %] p=0,7640
4	3/5 (60,0 %)	1/7 (14,3 %)	9,00 [0,56; 143,89] p=0,1128	4,20 [0,60; 29,54] p=0,1493	45,70 % [-4,40 %; 95,90 %] p=0,0740
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	2/8 (25,0 %)	2/6 (33,3 %)	0,67 [0,06; 6,87] p=0,7420	0,75 [0,14; 3,90] p=0,7325	-8,30 % [-56,50 %; 39,90 %] p=0,7347
>= 20 %	6/17 (35,3 %)	4/18 (22,2 %)	1,91 [0,43; 8,48] p=0,3991	1,59 [0,54; 4,67] p=0,4001	13,10 % [-16,70 %; 42,80 %] p=0,3891
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	8/25 (32,0 %)	6/24 (25,0 %)	1,41 [0,40; 4,92] p=0,5915	1,28 [0,52; 3,14] p=0,5901	7,00 % [-18,20 %; 32,20 %] p=0,5860

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	8/25 (32,0 %)	6/24 (25,0 %)	1,41 [0,40; 4,92] p=0,5915	1,28 [0,52; 3,14] p=0,5901	7,00 % [-18,20 %; 32,20 %] p=0,5860
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	8/25 (32,0 %)	6/24 (25,0 %)	1,41 [0,40; 4,92] p=0,5915	1,28 [0,52; 3,14] p=0,5901	7,00 % [-18,20 %; 32,20 %] p=0,5860
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	8/25 (32,0 %)	6/24 (25,0 %)	1,41 [0,40; 4,92] p=0,5915	1,28 [0,52; 3,14] p=0,5901	7,00 % [-18,20 %; 32,20 %] p=0,5860

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95 %-KI] p-Wert^b	RR [95 %-KI] p-Wert^b	RD [95 %-KI] p-Wert^b
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: Anti-TNF α Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	8/25 (32,0 %)	6/24 (25,0 %)	1,41 [0,40; 4,92] p=0,5915	1,28 [0,52; 3,14] p=0,5901	7,00 % [-18,20 %; 32,20 %] p=0,5860
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	8/25 (32,0 %)	6/24 (25,0 %)	1,41 [0,40; 4,92] p=0,5915	1,28 [0,52; 3,14] p=0,5901	7,00 % [-18,20 %; 32,20 %] p=0,5860
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	8/25 (32,0 %)	6/24 (25,0 %)	1,41 [0,40; 4,92] p=0,5915	1,28 [0,52; 3,14] p=0,5901	7,00 % [-18,20 %; 32,20 %] p=0,5860
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 48 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 48, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	12/25 (48,0 %)	7/24 (29,2 %)	2,24 [0,69; 7,29] p=0,1807	1,65 [0,78; 3,47] p=0,1900	18,80 % [-7,90 %; 45,60 %] p=0,1672
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 48, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	7/17 (41,2 %)	5/16 (31,3 %)	1,54 [0,37; 6,45] p=0,5596	1,32 [0,52; 3,31] p=0,5578	9,90 % [-22,70 %; 42,50 %] p=0,5507
Weiblich	5/8 (62,5 %)	2/8 (25,0 %)	5,00 [0,58; 42,80] p=0,1432	2,50 [0,67; 9,31] p=0,1720	37,50 % [-7,50 %; 82,50 %] p=0,1025
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 48, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	2/2 (100,0 %)	1/4 (25,0 %)	NA [NA; NA] NA	4,00 [0,73; 21,84] p=0,1094	75,00 % [32,60 %; 100,00 %] p=0,0005
Nicht Nordamerika	10/23 (43,5 %)	6/20 (30,0 %)	1,79 [0,51; 6,34] p=0,3674	1,45 [0,64; 3,28] p=0,3726	13,50 % [-15,00 %; 42,00 %] p=0,3544
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 48, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
=<90 kg	5/13 (38,5 %)	2/15 (13,3 %)	4,06 [0,63; 26,13] p=0,1326	2,88 [0,67; 12,45] p=0,1555	25,10 % [-6,40 %; 56,70 %] p=0,1185

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
> 90 kg	7/12 (58,3 %)	5/9 (55,6 %)	1,12 [0,20; 6,41] p=0,9011	1,05 [0,49; 2,23] p=0,8992	2,80 % [-40,00 %; 45,60 %] p=0,8988
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 48, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (< 25)	2/6 (33,3 %)	1/7 (14,3 %)	3,00 [0,20; 45,24] p=0,4350	2,33 [0,27; 19,80] p=0,4374	19,00 % [-26,70 %; 64,80 %] p=0,4147
Übergewicht (25 bis < 30)	4/11 (36,4 %)	1/6 (16,7 %)	2,86 [0,24; 33,90] p=0,4086	2,18 [0,31; 15,37] p=0,4335	19,70 % [-21,50 %; 60,90 %] p=0,3487
Adipös (≥ 30)	6/8 (75,0 %)	5/11 (45,5 %)	3,60 [0,49; 26,40] p=0,2100	1,65 [0,77; 3,53] p=0,1971	29,50 % [-12,50 %; 71,60 %] p=0,1682
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 48, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	11/21 (52,4 %)	7/22 (31,8 %)	2,36 [0,68; 8,15] p=0,1769	1,65 [0,79; 3,43] p=0,1838	20,60 % [-8,30 %; 49,50 %] p=0,1631
Andere	1/4 (25,0 %)	0/2 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00 % [-17,40 %; 67,40 %] p=0,2482
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 48, Subgruppe: Alter (Jahre) bei Diagnose					
<25	4/7 (57,1 %)	3/11 (27,3 %)	3,56 [0,48; 26,28] p=0,2181	2,10 [0,66; 6,68] p=0,2109	29,90 % [-15,30 %; 75,00 %] p=0,1945

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
≥25	8/18 (44,4 %)	4/13 (30,8 %)	1,80 [0,40; 8,07] p=0,4480	1,44 [0,55; 3,79] p=0,4552	13,70 % [-20,30 %; 47,70 %] p=0,4306
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 48, Subgruppe: Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)					
<15	6/10 (60,0 %)	3/9 (33,3 %)	3,00 [0,46; 19,59] p=0,2579	1,80 [0,63; 5,16] p=0,2741	26,70 % [-16,60 %; 69,90 %] p=0,2269
≥15	6/15 (40,0 %)	4/15 (26,7 %)	1,83 [0,39; 8,57] p=0,4463	1,50 [0,53; 4,26] p=0,4462	13,30 % [-20,10 %; 46,70 %] p=0,4339
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 48, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
< 20	7/12 (58,3 %)	2/6 (33,3 %)	2,80 [0,36; 21,73] p=0,3311	1,75 [0,51; 5,98] p=0,3719	25,00 % [-21,90 %; 71,90 %] p=0,2963
≥ 20	5/13 (38,5 %)	5/18 (27,8 %)	1,63 [0,36; 7,43] p=0,5368	1,38 [0,50; 3,82] p=0,5292	10,70 % [-22,90 %; 44,30 %] p=0,5329
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 48, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	7/20 (35,0 %)	5/17 (29,4 %)	1,29 [0,32; 5,19] p=0,7211	1,19 [0,46; 3,07] p=0,7192	5,60 % [-24,50 %; 35,70 %] p=0,7160
4	5/5 (100,0 %)	2/7 (28,6 %)	NA [NA; NA] NA	3,50 [1,08; 11,29] p=0,0361	71,40 % [38,00 %; 100,00 %] p<0,0001

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 48, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	3/6 (50,0 %)	1/6 (16,7 %)	5,00 [0,34; 72,77] p=0,2410	3,00 [0,42; 21,30] p=0,2719	33,30 % [-16,60 %; 83,20 %] p=0,1904
>=10	7/16 (43,8 %)	5/17 (29,4 %)	1,87 [0,44; 7,85] p=0,3994	1,49 [0,59; 3,74] p=0,3988	14,30 % [-18,20 %; 46,90 %] p=0,3880
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 48, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	4/8 (50,0 %)	2/6 (33,3 %)	2,00 [0,22; 17,89] p=0,5479	1,50 [0,40; 5,65] p=0,5492	16,70 % [-34,60 %; 67,90 %] p=0,5236
>= 20 %	8/17 (47,1 %)	5/18 (27,8 %)	2,31 [0,57; 9,41] p=0,2449	1,69 [0,69; 4,16] p=0,2507	19,30 % [-12,20 %; 50,80 %] p=0,2300
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 48, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	12/25 (48,0 %)	7/24 (29,2 %)	2,24 [0,69; 7,29] p=0,1807	1,65 [0,78; 3,47] p=0,1900	18,80 % [-7,90 %; 45,60 %] p=0,1672
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 48, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	6/9 (66,7 %)	3/12 (25,0 %)	6,00 [0,89; 40,31] p=0,0624	2,67 [0,90; 7,88] p=0,0760	41,70 % [2,30 %; 81,00 %] p=0,0380

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Therapie erhalten	6/15 (40,0 %)	4/12 (33,3 %)	1,33 [0,27; 6,50] p=0,7265	1,20 [0,44; 3,30] p=0,7240	6,70 % [-29,70 %; 43,10 %] p=0,7197
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 48, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	12/25 (48,0 %)	7/24 (29,2 %)	2,24 [0,69; 7,29] p=0,1807	1,65 [0,78; 3,47] p=0,1900	18,80 % [-7,90 %; 45,60 %] p=0,1672
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 48, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	12/25 (48,0 %)	7/24 (29,2 %)	2,24 [0,69; 7,29] p=0,1807	1,65 [0,78; 3,47] p=0,1900	18,80 % [-7,90 %; 45,60 %] p=0,1672
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 48, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	12/25 (48,0 %)	7/24 (29,2 %)	2,24 [0,69; 7,29] p=0,1807	1,65 [0,78; 3,47] p=0,1900	18,80 % [-7,90 %; 45,60 %] p=0,1672
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 48, Subgruppe: Anti-TNFα Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	12/25 (48,0 %)	7/24 (29,2 %)	2,24 [0,69; 7,29] p=0,1807	1,65 [0,78; 3,47] p=0,1900	18,80 % [-7,90 %; 45,60 %] p=0,1672

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSII-Score = 0 zu Woche 48, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	12/25 (48,0 %)	7/24 (29,2 %)	2,24 [0,69; 7,29] p=0,1807	1,65 [0,78; 3,47] p=0,1900	18,80 % [-7,90 %; 45,60 %] p=0,1672
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSII-Score = 0 zu Woche 48, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	12/25 (48,0 %)	7/24 (29,2 %)	2,24 [0,69; 7,29] p=0,1807	1,65 [0,78; 3,47] p=0,1900	18,80 % [-7,90 %; 45,60 %] p=0,1672
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSII: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	12/25 (48,0 %)	8/24 (33,3 %)	1,85 [0,58; 5,86] p=0,3014	1,44 [0,72; 2,89] p=0,3056	14,70 % [-12,50 %; 41,90 %] p=0,2904
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	9/17 (52,9 %)	6/16 (37,5 %)	1,88 [0,47; 7,53] p=0,3806	1,41 [0,65; 3,07] p=0,3833	15,40 % [-18,10 %; 49,00 %] p=0,3670
Weiblich	3/8 (37,5 %)	2/8 (25,0 %)	1,80 [0,21; 15,41] p=0,6015	1,50 [0,34; 6,70] p=0,5955	12,50 % [-32,50 %; 57,50 %] p=0,5862
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	1/2 (50,0 %)	2/4 (50,0 %)	1,00 [0,03; 29,81] p=1,0000	1,00 [0,18; 5,46] p=1,0000	0,00 % [-84,90 %; 84,90 %] p=1,0000
Nicht Nordamerika	11/23 (47,8 %)	6/20 (30,0 %)	2,14 [0,61; 7,53] p=0,2386	1,59 [0,72; 3,53] p=0,2496	17,80 % [-10,80 %; 46,50 %] p=0,2224
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
< 45 Jahre	4/7 (57,1 %)	4/11 (36,4 %)	2,33 [0,34; 16,18] p=0,4006	1,57 [0,57; 4,32] p=0,3810	20,80 % [-25,60 %; 67,20 %] p=0,3800

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
>= 45 bis < 65 Jahre	6/15 (40,0 %)	4/13 (30,8 %)	1,50 [0,31; 7,19] p=0,6176	1,30 [0,47; 3,62] p=0,6156	9,20 % [-26,00 %; 44,50 %] p=0,6080
>= 65 Jahre	2/3 (66,7 %)	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90 kg	6/13 (46,2 %)	6/15 (40,0 %)	1,29 [0,29; 5,77] p=0,7473	1,15 [0,49; 2,71] p=0,7425	6,20 % [-30,60 %; 42,90 %] p=0,7426
> 90 kg	6/12 (50,0 %)	2/9 (22,2 %)	3,50 [0,50; 24,27] p=0,2055	2,25 [0,59; 8,65] p=0,2380	27,80 % [-11,40 %; 67,00 %] p=0,1651
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	11/21 (52,4 %)	7/22 (31,8 %)	2,36 [0,68; 8,15] p=0,1769	1,65 [0,79; 3,43] p=0,1838	20,60 % [-8,30 %; 49,50 %] p=0,1631
Andere	1/4 (25,0 %)	1/2 (50,0 %)	0,33 [0,01; 11,94] p=0,5762	0,50 [0,06; 4,47] p=0,5353	-25,00 % [-100,00 %; 56,30 %] p=0,5135
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) bei Diagnose					
<25	3/7 (42,9 %)	2/11 (18,2 %)	3,38 [0,40; 28,74] p=0,2682	2,36 [0,52; 10,75] p=0,2681	24,70 % [-18,50 %; 67,80 %] p=0,2626
>=25	9/18 (50,0 %)	6/13 (46,2 %)	1,17 [0,28; 4,87] p=0,8352	1,08 [0,51; 2,29] p=0,8337	3,80 % [-31,80 %; 39,50 %] p=0,8323

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)					
<15	6/10 (60,0 %)	3/9 (33,3 %)	3,00 [0,46; 19,59] p=0,2579	1,80 [0,63; 5,16] p=0,2741	26,70 % [-16,60 %; 69,90 %] p=0,2269
≥ 15	6/15 (40,0 %)	5/15 (33,3 %)	1,33 [0,30; 5,91] p=0,7095	1,20 [0,47; 3,09] p=0,7058	6,70 % [-27,70 %; 41,10 %] p=0,7041
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
< 20	6/12 (50,0 %)	2/6 (33,3 %)	2,00 [0,26; 15,38] p=0,5145	1,50 [0,42; 5,32] p=0,5299	16,70 % [-30,50 %; 63,80 %] p=0,4884
≥ 20	6/13 (46,2 %)	6/18 (33,3 %)	1,71 [0,40; 7,43] p=0,4768	1,38 [0,58; 3,33] p=0,4678	12,80 % [-21,90 %; 47,60 %] p=0,4698
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	9/20 (45,0 %)	4/17 (23,5 %)	2,66 [0,64; 11,06] p=0,1787	1,91 [0,71; 5,12] p=0,1967	21,50 % [-8,20 %; 51,20 %] p=0,1565
4	3/5 (60,0 %)	4/7 (57,1 %)	1,13 [0,11; 11,60] p=0,9245	1,05 [0,40; 2,75] p=0,9207	2,90 % [-53,60 %; 59,30 %] p=0,9210
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	3/6 (50,0 %)	3/6 (50,0 %)	1,00 [0,10; 9,61] p=1,0000	1,00 [0,32; 3,10] p=1,0000	0,00 % [-56,60 %; 56,60 %] p=1,0000

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
≥10	8/16 (50,0 %)	5/17 (29,4 %)	2,40 [0,57; 10,04] p=0,2336	1,70 [0,70; 4,12] p=0,2397	20,60 % [-12,10 %; 53,30 %] p=0,2172
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	3/8 (37,5 %)	4/6 (66,7 %)	0,30 [0,03; 2,76] p=0,2980	0,56 [0,20; 1,62] p=0,2867	-29,20 % [-79,60 %; 21,30 %] p=0,2574
≥ 20 %	9/17 (52,9 %)	4/18 (22,2 %)	3,94 [0,91; 17,01] p=0,0639	2,38 [0,90; 6,31] p=0,0805	30,70 % [0,20 %; 61,20 %] p=0,0486
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	12/25 (48,0 %)	8/24 (33,3 %)	1,85 [0,58; 5,86] p=0,3014	1,44 [0,72; 2,89] p=0,3056	14,70 % [-12,50 %; 41,90 %] p=0,2904
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	4/9 (44,4 %)	3/12 (25,0 %)	2,40 [0,38; 15,32] p=0,3613	1,78 [0,52; 6,04] p=0,3562	19,40 % [-21,20 %; 60,10 %] p=0,3487
Therapie erhalten	8/15 (53,3 %)	5/12 (41,7 %)	1,60 [0,35; 7,40] p=0,5541	1,28 [0,56; 2,91] p=0,5551	11,70 % [-26,00 %; 49,30 %] p=0,5433

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	12/25 (48,0 %)	8/24 (33,3 %)	1,85 [0,58; 5,86] p=0,3014	1,44 [0,72; 2,89] p=0,3056	14,70 % [-12,50 %; 41,90 %] p=0,2904
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	12/25 (48,0 %)	8/24 (33,3 %)	1,85 [0,58; 5,86] p=0,3014	1,44 [0,72; 2,89] p=0,3056	14,70 % [-12,50 %; 41,90 %] p=0,2904
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	12/25 (48,0 %)	8/24 (33,3 %)	1,85 [0,58; 5,86] p=0,3014	1,44 [0,72; 2,89] p=0,3056	14,70 % [-12,50 %; 41,90 %] p=0,2904
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Anti-TNF α Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	12/25 (48,0 %)	8/24 (33,3 %)	1,85 [0,58; 5,86] p=0,3014	1,44 [0,72; 2,89] p=0,3056	14,70 % [-12,50 %; 41,90 %] p=0,2904
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	12/25 (48,0 %)	8/24 (33,3 %)	1,85 [0,58; 5,86] p=0,3014	1,44 [0,72; 2,89] p=0,3056	14,70 % [-12,50 %; 41,90 %] p=0,2904
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	12/25 (48,0 %)	8/24 (33,3 %)	1,85 [0,58; 5,86] p=0,3014	1,44 [0,72; 2,89] p=0,3056	14,70 % [-12,50 %; 41,90 %] p=0,2904
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m ² : Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-111: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	13/25 (52,0 %)	11/24 (45,8 %)	1,28 [0,42; 3,93] p=0,6692	1,13 [0,64; 2,02] p=0,6672	6,20 % [-21,80 %; 34,10 %] p=0,6654
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	7/17 (41,2 %)	9/16 (56,3 %)	0,54 [0,14; 2,17] p=0,3938	0,73 [0,36; 1,49] p=0,3917	-15,10 % [-48,80 %; 18,70 %] p=0,3812
Weiblich	6/8 (75,0 %)	2/8 (25,0 %)	9,00 [0,94; 86,52] p=0,0528	3,00 [0,85; 10,63] p=0,0888	50,00 % [7,60 %; 92,40 %] p=0,0209
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	2/2 (100,0 %)	3/4 (75,0 %)	NA [NA; NA] NA	1,33 [0,76; 2,35] p=0,3190	25,00 % [-17,40 %; 67,40 %] p=0,2482
Nicht Nordamerika	11/23 (47,8 %)	8/20 (40,0 %)	1,38 [0,41; 4,62] p=0,6105	1,20 [0,60; 2,37] p=0,6096	7,80 % [-21,80 %; 37,50 %] p=0,6046
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
< 45 Jahre	4/7 (57,1 %)	5/11 (45,5 %)	1,60 [0,24; 10,81] p=0,6384	1,26 [0,51; 3,13] p=0,6226	11,70 % [-35,30 %; 58,70 %] p=0,6260

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
>= 45 bis < 65 Jahre	8/15 (53,3 %)	6/13 (46,2 %)	1,33 [0,30; 5,91] p=0,7098	1,16 [0,54; 2,46] p=0,7071	7,20 % [-29,90 %; 44,20 %] p=0,7040
>= 65 Jahre	1/3 (33,3 %)	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90 kg	5/13 (38,5 %)	5/15 (33,3 %)	1,25 [0,27; 5,89] p=0,7815	1,15 [0,43; 3,11] p=0,7775	5,10 % [-30,50 %; 40,70 %] p=0,7778
> 90 kg	8/12 (66,7 %)	6/9 (66,7 %)	1,00 [0,16; 6,25] p=1,0000	1,00 [0,54; 1,84] p=1,0000	0,00 % [-40,70 %; 40,70 %] p=1,0000
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: BMI (kg/m²) zu Baseline					
Normal (< 25)	3/6 (50,0 %)	3/7 (42,9 %)	1,33 [0,15; 11,93] p=0,8046	1,17 [0,36; 3,76] p=0,7964	7,10 % [-47,10 %; 61,40 %] p=0,7964
Übergewicht (25 bis < 30)	3/11 (27,3 %)	2/6 (33,3 %)	0,75 [0,09; 6,47] p=0,7993	0,82 [0,18; 3,62] p=0,7914	-6,10 % [-52,10 %; 39,90 %] p=0,7962
Adipös (≥ 30)	7/8 (87,5 %)	6/11 (54,5 %)	5,83 [0,52; 64,82] p=0,1375	1,60 [0,88; 2,92] p=0,1224	33,00 % [-4,30 %; 70,30 %] p=0,0833
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	12/21 (57,1 %)	10/22 (45,5 %)	1,60 [0,48; 5,34] p=0,4488	1,26 [0,70; 2,27] p=0,4462	11,70 % [-18,00 %; 41,40 %] p=0,4402

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Andere	1/4 (25,0 %)	1/2 (50,0 %)	0,33 [0,01; 11,94] p=0,5762	0,50 [0,06; 4,47] p=0,5353	-25,00 % [-100,00 %; 56,30 %] p=0,5135
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Alter (Jahre) bei Diagnose					
<25	3/7 (42,9 %)	3/11 (27,3 %)	2,00 [0,27; 14,78] p=0,5064	1,57 [0,43; 5,71] p=0,4921	15,60 % [-29,50 %; 60,70 %] p=0,4985
≥25	10/18 (55,6 %)	8/13 (61,5 %)	0,78 [0,18; 3,34] p=0,7431	0,90 [0,50; 1,64] p=0,7367	-6,00 % [-41,00 %; 29,00 %] p=0,7377
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)					
<15	6/10 (60,0 %)	4/9 (44,4 %)	1,88 [0,30; 11,63] p=0,5093	1,35 [0,56; 3,28] p=0,5080	15,60 % [-28,90 %; 60,00 %] p=0,4928
≥15	7/15 (46,7 %)	7/15 (46,7 %)	1,00 [0,24; 4,20] p=1,0000	1,00 [0,47; 2,15] p=1,0000	0,00 % [-35,70 %; 35,70 %] p=1,0000
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
< 20	6/12 (50,0 %)	4/6 (66,7 %)	0,50 [0,07; 3,85] p=0,5145	0,75 [0,34; 1,67] p=0,4810	-16,70 % [-63,80 %; 30,50 %] p=0,4884
≥ 20	7/13 (53,8 %)	7/18 (38,9 %)	1,83 [0,43; 7,77] p=0,4166	1,38 [0,64; 2,98] p=0,4058	15,00 % [-20,30 %; 50,20 %] p=0,4054

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	8/20 (40,0 %)	6/17 (35,3 %)	1,22 [0,32; 4,66] p=0,7717	1,13 [0,49; 2,62] p=0,7697	4,70 % [-26,60 %; 36,00 %] p=0,7679
4	5/5 (100,0 %)	5/7 (71,4 %)	NA [NA; NA] NA	1,40 [0,88; 2,24] p=0,1593	28,60 % [-4,90 %; 62,00 %] p=0,0943
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	3/6 (50,0 %)	4/6 (66,7 %)	0,50 [0,05; 5,15] p=0,5751	0,75 [0,28; 2,00] p=0,5650	-16,70 % [-71,70 %; 38,30 %] p=0,5524
≥ 10	8/16 (50,0 %)	7/17 (41,2 %)	1,43 [0,36; 5,66] p=0,6164	1,21 [0,57; 2,57] p=0,6120	8,80 % [-25,10 %; 42,70 %] p=0,6097
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	3/8 (37,5 %)	5/6 (83,3 %)	0,12 [0,01; 1,58] p=0,0984	0,45 [0,17; 1,18] p=0,1043	-45,80 % [-90,70 %; -0,90 %] p=0,0453
≥ 20 %	10/17 (58,8 %)	6/18 (33,3 %)	2,86 [0,72; 11,31] p=0,1359	1,76 [0,82; 3,79] p=0,1455	25,50 % [-6,50 %; 57,50 %] p=0,1180
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	13/25 (52,0 %)	11/24 (45,8 %)	1,28 [0,42; 3,93] p=0,6692	1,13 [0,64; 2,02] p=0,6672	6,20 % [-21,80 %; 34,10 %] p=0,6654

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	5/9 (55,6 %)	3/12 (25,0 %)	3,75 [0,59; 23,94] p=0,1638	2,22 [0,71; 6,96] p=0,1702	30,60 % [-10,10 %; 71,20 %] p=0,1409
Therapie erhalten	8/15 (53,3 %)	8/12 (66,7 %)	0,57 [0,12; 2,75] p=0,4917	0,80 [0,43; 1,49] p=0,4804	-13,30 % [-50,10 %; 23,40 %] p=0,4767
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	13/25 (52,0 %)	11/24 (45,8 %)	1,28 [0,42; 3,93] p=0,6692	1,13 [0,64; 2,02] p=0,6672	6,20 % [-21,80 %; 34,10 %] p=0,6654
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	13/25 (52,0 %)	11/24 (45,8 %)	1,28 [0,42; 3,93] p=0,6692	1,13 [0,64; 2,02] p=0,6672	6,20 % [-21,80 %; 34,10 %] p=0,6654
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	13/25 (52,0 %)	11/24 (45,8 %)	1,28 [0,42; 3,93] p=0,6692	1,13 [0,64; 2,02] p=0,6672	6,20 % [-21,80 %; 34,10 %] p=0,6654
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: Anti-TNF α Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	13/25 (52,0 %)	11/24 (45,8 %)	1,28 [0,42; 3,93] p=0,6692	1,13 [0,64; 2,02] p=0,6672	6,20 % [-21,80 %; 34,10 %] p=0,6654
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	13/25 (52,0 %)	11/24 (45,8 %)	1,28 [0,42; 3,93] p=0,6692	1,13 [0,64; 2,02] p=0,6672	6,20 % [-21,80 %; 34,10 %] p=0,6654
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 48, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	13/25 (52,0 %)	11/24 (45,8 %)	1,28 [0,42; 3,93] p=0,6692	1,13 [0,64; 2,02] p=0,6672	6,20 % [-21,80 %; 34,10 %] p=0,6654
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	17/25 (68,0 %)	18/24 (75,0 %)	0,71 [0,20; 2,47] p=0,5915	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5880	-7,00 % [-32,20 %; 18,20 %] p=0,5860
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	11/17 (64,7 %)	12/16 (75,0 %)	0,61 [0,14; 2,76] p=0,5266	0,86 [0,55; 1,35] p=0,5210	-10,30 % [-41,40 %; 20,80 %] p=0,5163
Weiblich	6/8 (75,0 %)	6/8 (75,0 %)	1,00 [0,10; 9,61] p=1,0000	1,00 [0,57; 1,76] p=1,0000	0,00 % [-42,40 %; 42,40 %] p=1,0000
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	2/2 (100,0 %)	4/4 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Nicht Nordamerika	15/23 (65,2 %)	14/20 (70,0 %)	0,80 [0,22; 2,90] p=0,7415	0,93 [0,62; 1,41] p=0,7376	-4,80 % [-32,80 %; 23,20 %] p=0,7375
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
< 45 Jahre	5/7 (71,4 %)	8/11 (72,7 %)	0,94 [0,11; 7,73] p=0,9535	0,98 [0,54; 1,78] p=0,9524	-1,30 % [-43,90 %; 41,30 %] p=0,9523

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
>= 45 bis < 65 Jahre	10/15 (66,7 %)	10/13 (76,9 %)	0,60 [0,11; 3,21] p=0,5563	0,87 [0,54; 1,38] p=0,5468	-10,30 % [-43,30 %; 22,80 %] p=0,5433
>= 65 Jahre	2/3 (66,7 %)	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
=<90 kg	8/13 (61,5 %)	12/15 (80,0 %)	0,40 [0,07; 2,16] p=0,2896	0,77 [0,47; 1,27] p=0,3025	-18,50 % [-51,80 %; 14,80 %] p=0,2773
> 90 kg	9/12 (75,0 %)	6/9 (66,7 %)	1,50 [0,22; 10,08] p=0,6831	1,13 [0,64; 1,98] p=0,6833	8,30 % [-31,00 %; 47,70 %] p=0,6781
UNBEKANNT	0/25 (0,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline					
1. Quartil	3/6 (50,0 %)	4/5 (80,0 %)	0,25 [0,02; 3,77] p=0,3261	0,63 [0,25; 1,56] p=0,3126	-30,00 % [-83,20 %; 23,20 %] p=0,2690
2. Quartil	4/5 (80,0 %)	5/6 (83,3 %)	0,80 [0,04; 17,20] p=0,8918	0,96 [0,55; 1,69] p=0,8875	-3,30 % [-49,40 %; 42,70 %] p=0,8871
3. Quartil	6/10 (60,0 %)	5/9 (55,6 %)	1,20 [0,19; 7,44] p=0,8488	1,08 [0,50; 2,34] p=0,8453	4,40 % [-40,00 %; 48,90 %] p=0,8446
4. Quartil	4/4 (100,0 %)	4/4 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
UNBEKANNT	0/25 (0,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (< 25)	2/6 (33,3 %)	6/7 (85,7 %)	0,08 [0,01; 1,26] p=0,0630	0,39 [0,12; 1,25] p=0,1140	-52,40 % [-98,10 %; -6,60 %] p=0,0249
Übergewicht (25 bis < 30)	9/11 (81,8 %)	4/6 (66,7 %)	2,25 [0,23; 22,14] p=0,4947	1,23 [0,65; 2,31] p=0,5245	15,20 % [-28,90 %; 59,20 %] p=0,5004
Adipös (≥ 30)	6/8 (75,0 %)	8/11 (72,7 %)	1,13 [0,14; 8,99] p=0,9139	1,03 [0,60; 1,77] p=0,9110	2,30 % [-37,60 %; 42,20 %] p=0,9111
UNBEKANNT	0/25 (0,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	15/21 (71,4 %)	16/22 (72,7 %)	0,94 [0,25; 3,56] p=0,9253	0,98 [0,68; 1,43] p=0,9244	-1,30 % [-28,10 %; 25,50 %] p=0,9244
Andere	2/4 (50,0 %)	2/2 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	0,50 [0,19; 1,33] p=0,1656	-50,00 % [-99,00 %; -1,00 %] p=0,0455
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) bei Diagnose					
<25	4/7 (57,1 %)	8/11 (72,7 %)	0,50 [0,07; 3,70] p=0,5064	0,79 [0,38; 1,64] p=0,5211	-15,60 % [-60,70 %; 29,50 %] p=0,4985

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
>=25	13/18 (72,2 %)	10/13 (76,9 %)	0,78 [0,15; 4,07] p=0,7715	0,94 [0,62; 1,42] p=0,7649	-4,70 % [-35,60 %; 26,20 %] p=0,7653
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)					
<15	7/10 (70,0 %)	6/9 (66,7 %)	1,17 [0,17; 8,09] p=0,8793	1,05 [0,57; 1,94] p=0,8764	3,30 % [-38,60 %; 45,20 %] p=0,8761
>=15	10/15 (66,7 %)	12/15 (80,0 %)	0,50 [0,10; 2,63] p=0,4169	0,83 [0,54; 1,29] p=0,4149	-13,30 % [-44,60 %; 18,00 %] p=0,4036
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
< 20	7/12 (58,3 %)	6/6 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	0,58 [0,36; 0,94] p=0,0272	-41,70 % [-69,60 %; -13,80 %] p=0,0034
>= 20	10/13 (76,9 %)	12/18 (66,7 %)	1,67 [0,33; 8,42] p=0,5414	1,15 [0,74; 1,80] p=0,5257	10,30 % [-21,30 %; 41,90 %] p=0,5247
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	13/20 (65,0 %)	11/17 (64,7 %)	1,01 [0,26; 3,92] p=0,9853	1,00 [0,62; 1,62] p=0,9851	0,30 % [-30,60 %; 31,20 %] p=0,9851
4	4/5 (80,0 %)	7/7 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	0,80 [0,52; 1,24] p=0,3183	-20,00 % [-55,10 %; 15,10 %] p=0,2635

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	2/6 (33,3 %)	3/6 (50,0 %)	0,50 [0,05; 5,15] p=0,5751	0,67 [0,17; 2,67] p=0,5664	-16,70 % [-71,70 %; 38,30 %] p=0,5524
>=10	15/16 (93,8 %)	15/17 (88,2 %)	2,00 [0,16; 24,48] p=0,5876	1,06 [0,86; 1,32] p=0,5801	5,50 % [-13,90 %; 24,90 %] p=0,5769
Unbekannt	0/3 (0,0 %)	0/1 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	5/8 (62,5 %)	6/6 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	0,63 [0,37; 1,07] p=0,0861	-37,50 % [-71,00 %; -4,00 %] p=0,0285
>= 20 %	12/17 (70,6 %)	12/18 (66,7 %)	1,20 [0,29; 5,02] p=0,8055	1,06 [0,68; 1,66] p=0,8026	3,90 % [-26,80 %; 34,60 %] p=0,8024
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	17/25 (68,0 %)	18/24 (75,0 %)	0,71 [0,20; 2,47] p=0,5915	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5880	-7,00 % [-32,20 %; 18,20 %] p=0,5860
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	6/9 (66,7 %)	7/12 (58,3 %)	1,43 [0,24; 8,64] p=0,7041	1,14 [0,59; 2,22] p=0,6939	8,30 % [-33,20 %; 49,90 %] p=0,6943
Therapie erhalten	11/15 (73,3 %)	11/12 (91,7 %)	0,25 [0,02; 2,61] p=0,2318	0,80 [0,56; 1,13] p=0,2109	-18,30 % [-45,60 %; 9,00 %] p=0,1881
Unbekannt	0/1 (0,0 %)	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	17/25 (68,0 %)	18/24 (75,0 %)	0,71 [0,20; 2,47] p=0,5915	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5880	-7,00 % [-32,20 %; 18,20 %] p=0,5860
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	17/25 (68,0 %)	18/24 (75,0 %)	0,71 [0,20; 2,47] p=0,5915	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5880	-7,00 % [-32,20 %; 18,20 %] p=0,5860
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	17/25 (68,0 %)	18/24 (75,0 %)	0,71 [0,20; 2,47] p=0,5915	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5880	-7,00 % [-32,20 %; 18,20 %] p=0,5860
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anti-TNF α Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	17/25 (68,0 %)	18/24 (75,0 %)	0,71 [0,20; 2,47] p=0,5915	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5880	-7,00 % [-32,20 %; 18,20 %] p=0,5860
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	17/25 (68,0 %)	18/24 (75,0 %)	0,71 [0,20; 2,47] p=0,5915	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5880	-7,00 % [-32,20 %; 18,20 %] p=0,5860
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	17/25 (68,0 %)	18/24 (75,0 %)	0,71 [0,20; 2,47] p=0,5915	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5880	-7,00 % [-32,20 %; 18,20 %] p=0,5860
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 48, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	17/25 (68,0 %)	18/24 (75,0 %)	0,71 [0,20; 2,47] p=0,5915	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5880	-7,00 % [-32,20 %; 18,20 %] p=0,5860
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 48, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	11/17 (64,7 %)	12/16 (75,0 %)	0,61 [0,14; 2,76] p=0,5266	0,86 [0,55; 1,35] p=0,5210	-10,30 % [-41,40 %; 20,80 %] p=0,5163
Weiblich	6/8 (75,0 %)	6/8 (75,0 %)	1,00 [0,10; 9,61] p=1,0000	1,00 [0,57; 1,76] p=1,0000	0,00 % [-42,40 %; 42,40 %] p=1,0000
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 48, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	2/2 (100,0 %)	3/4 (75,0 %)	NA [NA; NA] NA	1,33 [0,76; 2,35] p=0,3190	25,00 % [-17,40 %; 67,40 %] p=0,2482
Nicht Nordamerika	15/23 (65,2 %)	15/20 (75,0 %)	0,63 [0,17; 2,36] p=0,4911	0,87 [0,59; 1,29] p=0,4839	-9,80 % [-37,00 %; 17,40 %] p=0,4806
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 48, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
< 45 Jahre	5/7 (71,4 %)	8/11 (72,7 %)	0,94 [0,11; 7,73] p=0,9535	0,98 [0,54; 1,78] p=0,9524	-1,30 % [-43,90 %; 41,30 %] p=0,9523

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
>= 45 bis < 65 Jahre	10/15 (66,7 %)	10/13 (76,9 %)	0,60 [0,11; 3,21] p=0,5563	0,87 [0,54; 1,38] p=0,5468	-10,30 % [-43,30 %; 22,80 %] p=0,5433
>= 65 Jahre	2/3 (66,7 %)	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 48, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
=<90 kg	8/13 (61,5 %)	12/15 (80,0 %)	0,40 [0,07; 2,16] p=0,2896	0,77 [0,47; 1,27] p=0,3025	-18,50 % [-51,80 %; 14,80 %] p=0,2773
> 90 kg	9/12 (75,0 %)	6/9 (66,7 %)	1,50 [0,22; 10,08] p=0,6831	1,13 [0,64; 1,98] p=0,6833	8,30 % [-31,00 %; 47,70 %] p=0,6781
UNBEKANNT	0/25 (0,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 48, Subgruppe: Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline					
1. Quartil	3/6 (50,0 %)	4/5 (80,0 %)	0,25 [0,02; 3,77] p=0,3261	0,63 [0,25; 1,56] p=0,3126	-30,00 % [-83,20 %; 23,20 %] p=0,2690
2. Quartil	4/5 (80,0 %)	5/6 (83,3 %)	0,80 [0,04; 17,20] p=0,8918	0,96 [0,55; 1,69] p=0,8875	-3,30 % [-49,40 %; 42,70 %] p=0,8871
3. Quartil	6/10 (60,0 %)	5/9 (55,6 %)	1,20 [0,19; 7,44] p=0,8488	1,08 [0,50; 2,34] p=0,8453	4,40 % [-40,00 %; 48,90 %] p=0,8446
4. Quartil	4/4 (100,0 %)	4/4 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
UNBEKANNT	0/25 (0,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 48, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (< 25)	2/6 (33,3 %)	6/7 (85,7 %)	0,08 [0,01; 1,26] p=0,0630	0,39 [0,12; 1,25] p=0,1140	-52,40 % [-98,10 %; -6,60 %] p=0,0249
Übergewicht (25 bis < 30)	9/11 (81,8 %)	5/6 (83,3 %)	0,90 [0,06; 12,58] p=0,9394	0,98 [0,62; 1,55] p=0,9368	-1,50 % [-39,00 %; 36,00 %] p=0,9369
Adipös (≥ 30)	6/8 (75,0 %)	7/11 (63,6 %)	1,71 [0,23; 12,89] p=0,6086	1,18 [0,65; 2,15] p=0,5913	11,40 % [-30,00 %; 52,70 %] p=0,5900
UNBEKANNT	0/25 (0,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 48, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	15/21 (71,4 %)	16/22 (72,7 %)	0,94 [0,25; 3,56] p=0,9253	0,98 [0,68; 1,43] p=0,9244	-1,30 % [-28,10 %; 25,50 %] p=0,9244
Andere	2/4 (50,0 %)	2/2 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	0,50 [0,19; 1,33] p=0,1656	-50,00 % [-99,00 %; -1,00 %] p=0,0455
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 48, Subgruppe: Alter (Jahre) bei Diagnose					
<25	4/7 (57,1 %)	7/11 (63,6 %)	0,76 [0,11; 5,28] p=0,7889	0,90 [0,41; 1,96] p=0,7873	-6,50 % [-52,90 %; 39,90 %] p=0,7838

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
>=25	13/18 (72,2 %)	11/13 (84,6 %)	0,47 [0,08; 2,93] p=0,4231	0,85 [0,59; 1,23] p=0,3996	-12,40 % [-40,90 %; 16,10 %] p=0,3942
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 48, Subgruppe: Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)					
<15	7/10 (70,0 %)	6/9 (66,7 %)	1,17 [0,17; 8,09] p=0,8793	1,05 [0,57; 1,94] p=0,8764	3,30 % [-38,60 %; 45,20 %] p=0,8761
>=15	10/15 (66,7 %)	12/15 (80,0 %)	0,50 [0,10; 2,63] p=0,4169	0,83 [0,54; 1,29] p=0,4149	-13,30 % [-44,60 %; 18,00 %] p=0,4036
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 48, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
< 20	7/12 (58,3 %)	6/6 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	0,58 [0,36; 0,94] p=0,0272	-41,70 % [-69,60 %; -13,80 %] p=0,0034
>= 20	10/13 (76,9 %)	12/18 (66,7 %)	1,67 [0,33; 8,42] p=0,5414	1,15 [0,74; 1,80] p=0,5257	10,30 % [-21,30 %; 41,90 %] p=0,5247
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 48, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	13/20 (65,0 %)	11/17 (64,7 %)	1,01 [0,26; 3,92] p=0,9853	1,00 [0,62; 1,62] p=0,9851	0,30 % [-30,60 %; 31,20 %] p=0,9851
4	4/5 (80,0 %)	7/7 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	0,80 [0,52; 1,24] p=0,3183	-20,00 % [-55,10 %; 15,10 %] p=0,2635

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 48, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	2/6 (33,3 %)	4/6 (66,7 %)	0,25 [0,02; 2,76] p=0,2689	0,50 [0,14; 1,77] p=0,2829	-33,30 % [-86,70 %; 20,00 %] p=0,2207
>=10	15/16 (93,8 %)	14/17 (82,4 %)	3,21 [0,30; 34,64] p=0,3235	1,14 [0,88; 1,47] p=0,3169	11,40 % [-10,30 %; 33,10 %] p=0,3024
Unbekannt	0/3 (0,0 %)	0/1 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 48, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	5/8 (62,5 %)	6/6 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	0,63 [0,37; 1,07] p=0,0861	-37,50 % [-71,00 %; -4,00 %] p=0,0285
>= 20 %	12/17 (70,6 %)	12/18 (66,7 %)	1,20 [0,29; 5,02] p=0,8055	1,06 [0,68; 1,66] p=0,8026	3,90 % [-26,80 %; 34,60 %] p=0,8024
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 48, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	17/25 (68,0 %)	18/24 (75,0 %)	0,71 [0,20; 2,47] p=0,5915	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5880	-7,00 % [-32,20 %; 18,20 %] p=0,5860
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 48, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	6/9 (66,7 %)	7/12 (58,3 %)	1,43 [0,24; 8,64] p=0,7041	1,14 [0,59; 2,22] p=0,6939	8,30 % [-33,20 %; 49,90 %] p=0,6943
Therapie erhalten	11/15 (73,3 %)	11/12 (91,7 %)	0,25 [0,02; 2,61] p=0,2318	0,80 [0,56; 1,13] p=0,2109	-18,30 % [-45,60 %; 9,00 %] p=0,1881
Unbekannt	0/1 (0,0 %)	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 48, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	17/25 (68,0 %)	18/24 (75,0 %)	0,71 [0,20; 2,47] p=0,5915	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5880	-7,00 % [-32,20 %; 18,20 %] p=0,5860
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 48, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	17/25 (68,0 %)	18/24 (75,0 %)	0,71 [0,20; 2,47] p=0,5915	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5880	-7,00 % [-32,20 %; 18,20 %] p=0,5860
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 48, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Therapie erhalten	17/25 (68,0 %)	18/24 (75,0 %)	0,71 [0,20; 2,47] p=0,5915	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5880	-7,00 % [-32,20 %; 18,20 %] p=0,5860
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 48, Subgruppe: Anti-TNF α Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	17/25 (68,0 %)	18/24 (75,0 %)	0,71 [0,20; 2,47] p=0,5915	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5880	-7,00 % [-32,20 %; 18,20 %] p=0,5860
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 48, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	17/25 (68,0 %)	18/24 (75,0 %)	0,71 [0,20; 2,47] p=0,5915	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5880	-7,00 % [-32,20 %; 18,20 %] p=0,5860
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 48, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	17/25 (68,0 %)	18/24 (75,0 %)	0,71 [0,20; 2,47] p=0,5915	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5880	-7,00 % [-32,20 %; 18,20 %] p=0,5860
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/25 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 48 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 48, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/25 (0,0 %)	2/24 (8,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,30 % [-19,40 %; 2,70 %] p=0,1396
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	17/25 (68,0 %)	13/24 (54,2 %)	1,80 [0,56; 5,75] p=0,3255	1,26 [0,80; 1,98] p=0,3281	13,80 % [-13,20 %; 40,90 %] p=0,3162
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	11/17 (64,7 %)	9/16 (56,3 %)	1,43 [0,35; 5,79] p=0,6247	1,15 [0,66; 2,01] p=0,6220	8,50 % [-24,80 %; 41,70 %] p=0,6184
Weiblich	6/8 (75,0 %)	4/8 (50,0 %)	3,00 [0,36; 24,92] p=0,3173	1,50 [0,67; 3,34] p=0,3206	25,00 % [-20,80 %; 70,80 %] p=0,2850
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	2/2 (100,0 %)	3/4 (75,0 %)	NA [NA; NA] p=0,4795	1,33 [0,76; 2,35] p=0,3190	25,00 % [-17,40 %; 67,40 %] p=0,2482
Nicht Nordamerika	15/23 (65,2 %)	10/20 (50,0 %)	1,88 [0,55; 6,39] p=0,3187	1,30 [0,77; 2,22] p=0,3260	15,20 % [-14,10 %; 44,50 %] p=0,3089
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
< 45 Jahre	4/7 (57,1 %)	6/11 (54,5 %)	1,11 [0,16; 7,51] p=0,9163	1,05 [0,45; 2,42] p=0,9134	2,60 % [-44,40 %; 49,60 %] p=0,9138

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
>= 45 bis < 65 Jahre	11/15 (73,3 %)	7/13 (53,8 %)	2,36 [0,49; 11,45] p=0,2919	1,36 [0,76; 2,45] p=0,3037	19,50 % [-15,70 %; 54,60 %] p=0,2771
>= 65 Jahre	2/3 (66,7 %)	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
=<90 kg	9/13 (69,2 %)	7/15 (46,7 %)	2,57 [0,54; 12,17] p=0,2374	1,48 [0,77; 2,85] p=0,2352	22,60 % [-13,00 %; 58,20 %] p=0,2140
> 90 kg	8/12 (66,7 %)	6/9 (66,7 %)	1,00 [0,16; 6,25] p=1,0000	1,00 [0,54; 1,84] p=1,0000	0,00 % [-40,70 %; 40,70 %] p=1,0000
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline					
1. Quartil	4/6 (66,7 %)	0/5 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
2. Quartil	4/5 (80,0 %)	3/6 (50,0 %)	4,00 [0,27; 60,32] p=0,3261	1,60 [0,64; 3,98] p=0,3126	30,00 % [-23,20 %; 83,20 %] p=0,2690
3. Quartil	6/10 (60,0 %)	7/9 (77,8 %)	0,43 [0,06; 3,22] p=0,4178	0,77 [0,42; 1,43] p=0,4081	-17,80 % [-58,50 %; 23,00 %] p=0,3924
4. Quartil	3/4 (75,0 %)	3/4 (75,0 %)	1,00 [0,04; 24,55] p=1,0000	1,00 [0,45; 2,23] p=1,0000	0,00 % [-60,00 %; 60,00 %] p=1,0000

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (< 25)	3/6 (50,0 %)	2/7 (28,6 %)	2,50 [0,25; 24,72] p=0,4469	1,75 [0,42; 7,23] p=0,4394	21,40 % [-30,70 %; 73,60 %] p=0,4207
Übergewicht (25 bis < 30)	8/11 (72,7 %)	2/6 (33,3 %)	5,33 [0,62; 45,99] p=0,1260	2,18 [0,67; 7,16] p=0,1981	39,40 % [-6,60 %; 85,40 %] p=0,0932
Adipös (≥ 30)	6/8 (75,0 %)	9/11 (81,8 %)	0,67 [0,07; 6,11] p=0,7261	0,92 [0,56; 1,49] p=0,7265	-6,80 % [-44,50 %; 30,90 %] p=0,7228
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	13/21 (61,9 %)	11/22 (50,0 %)	1,63 [0,48; 5,47] p=0,4374	1,24 [0,72; 2,12] p=0,4347	11,90 % [-17,60 %; 41,40 %] p=0,4283
Andere	4/4 (100,0 %)	2/2 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: Alter (Jahre) bei Diagnose					
<25	4/7 (57,1 %)	5/11 (45,5 %)	1,60 [0,24; 10,81] p=0,6384	1,26 [0,51; 3,13] p=0,6226	11,70 % [-35,30 %; 58,70 %] p=0,6260
≥25	13/18 (72,2 %)	8/13 (61,5 %)	1,63 [0,36; 7,43] p=0,5368	1,17 [0,70; 1,97] p=0,5435	10,70 % [-22,90 %; 44,30 %] p=0,5329

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)					
<15	8/10 (80,0 %)	3/9 (33,3 %)	8,00 [1,00; 63,96] p=0,0453	2,40 [0,91; 6,36] p=0,0783	46,70 % [7,10 %; 86,20 %] p=0,0207
>=15	9/15 (60,0 %)	10/15 (66,7 %)	0,75 [0,17; 3,33] p=0,7095	0,90 [0,52; 1,55] p=0,7056	-6,70 % [-41,10 %; 27,70 %] p=0,7041
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
< 20	10/12 (83,3 %)	4/6 (66,7 %)	2,50 [0,26; 24,38] p=0,4359	1,25 [0,67; 2,32] p=0,4804	16,70 % [-26,50 %; 59,90 %] p=0,4497
>= 20	7/13 (53,8 %)	9/18 (50,0 %)	1,17 [0,28; 4,87] p=0,8352	1,08 [0,54; 2,13] p=0,8316	3,80 % [-31,80 %; 39,50 %] p=0,8323
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	15/20 (75,0 %)	9/17 (52,9 %)	2,67 [0,66; 10,70] p=0,1671	1,42 [0,85; 2,37] p=0,1847	22,10 % [-8,30 %; 52,40 %] p=0,1547
4	2/5 (40,0 %)	4/7 (57,1 %)	0,50 [0,05; 5,15] p=0,5751	0,70 [0,20; 2,44] p=0,5762	-17,10 % [-73,60 %; 39,30 %] p=0,5518
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	4/6 (66,7 %)	2/6 (33,3 %)	4,00 [0,36; 44,11] p=0,2689	2,00 [0,56; 7,09] p=0,2829	33,30 % [-20,00 %; 86,70 %] p=0,2207

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
≥10	13/16 (81,3 %)	10/17 (58,8 %)	3,03 [0,62; 14,79] p=0,1677	1,38 [0,87; 2,19] p=0,1707	22,40 % [-7,80 %; 52,60 %] p=0,1458
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	7/8 (87,5 %)	5/6 (83,3 %)	1,40 [0,07; 28,12] p=0,8317	1,05 [0,67; 1,64] p=0,8293	4,20 % [-33,40 %; 41,80 %] p=0,8281
≥ 20 %	10/17 (58,8 %)	8/18 (44,4 %)	1,79 [0,47; 6,82] p=0,4018	1,32 [0,69; 2,54] p=0,3994	14,40 % [-18,40 %; 47,20 %] p=0,3899
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	4/9 (44,4 %)	4/12 (33,3 %)	1,60 [0,27; 9,49] p=0,6126	1,33 [0,45; 3,94] p=0,6028	11,10 % [-30,90 %; 53,10 %] p=0,6042
Therapie erhalten	13/15 (86,7 %)	9/12 (75,0 %)	2,17 [0,30; 15,71] p=0,4467	1,16 [0,79; 1,69] p=0,4585	11,70 % [-18,30 %; 41,60 %] p=0,4450
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	21/25 (84,0 %)	15/24 (62,5 %)	3,15 [0,82; 12,17] p=0,0917	1,34 [0,94; 1,91] p=0,1016	21,50 % [-2,60 %; 45,60 %] p=0,0806
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	14/17 (82,4 %)	9/16 (56,3 %)	3,63 [0,74; 17,81] p=0,1083	1,46 [0,90; 2,38] p=0,1234	26,10 % [-4,20 %; 56,40 %] p=0,0915
Weiblich	7/8 (87,5 %)	6/8 (75,0 %)	2,33 [0,17; 32,58] p=0,5351	1,17 [0,72; 1,88] p=0,5275	12,50 % [-25,30 %; 50,30 %] p=0,5164
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	2/2 (100,0 %)	3/4 (75,0 %)	NA [NA; NA] p=0,4795	1,33 [0,76; 2,35] p=0,3190	25,00 % [-17,40 %; 67,40 %] p=0,2482
Nicht Nordamerika	19/23 (82,6 %)	12/20 (60,0 %)	3,17 [0,78; 12,85] p=0,1032	1,38 [0,92; 2,06] p=0,1208	22,60 % [-3,90 %; 49,10 %] p=0,0942
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
< 45 Jahre	6/7 (85,7 %)	6/11 (54,5 %)	5,00 [0,44; 56,62] p=0,1838	1,57 [0,85; 2,92] p=0,1520	31,20 % [-8,00 %; 70,40 %] p=0,1193

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
>= 45 bis < 65 Jahre	12/15 (80,0 %)	9/13 (69,2 %)	1,78 [0,32; 10,01] p=0,5192	1,16 [0,74; 1,80] p=0,5214	10,80 % [-21,50 %; 43,00 %] p=0,5126
>= 65 Jahre	3/3 (100,0 %)	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
=<90 kg	12/13 (92,3 %)	9/15 (60,0 %)	8,00 [0,81; 78,73] p=0,0532	1,54 [0,99; 2,39] p=0,0561	32,30 % [3,60 %; 61,00 %] p=0,0274
> 90 kg	9/12 (75,0 %)	6/9 (66,7 %)	1,50 [0,22; 10,08] p=0,6831	1,13 [0,64; 1,98] p=0,6833	8,30 % [-31,00 %; 47,70 %] p=0,6781
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48, Subgruppe: Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline					
1. Quartil	6/6 (100,0 %)	1/5 (20,0 %)	NA [NA; NA] p=0,0088	5,00 [0,87; 28,86] p=0,0719	80,00 % [44,90 %; 100,00 %] p<0,0001
2. Quartil	4/5 (80,0 %)	4/6 (66,7 %)	2,00 [0,13; 31,98] p=0,6374	1,20 [0,59; 2,45] p=0,6176	13,30 % [-38,20 %; 64,80 %] p=0,6118
3. Quartil	8/10 (80,0 %)	7/9 (77,8 %)	1,14 [0,13; 10,39] p=0,9081	1,03 [0,64; 1,64] p=0,9059	2,20 % [-34,60 %; 39,00 %] p=0,9057
4. Quartil	3/4 (75,0 %)	3/4 (75,0 %)	1,00 [0,04; 24,55] p=1,0000	1,00 [0,45; 2,23] p=1,0000	0,00 % [-60,00 %; 60,00 %] p=1,0000

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (< 25)	5/6 (83,3 %)	3/7 (42,9 %)	6,67 [0,49; 91,33] p=0,1508	1,94 [0,77; 4,91] p=0,1598	40,50 % [-6,80 %; 87,70 %] p=0,0932
Übergewicht (25 bis < 30)	9/11 (81,8 %)	3/6 (50,0 %)	4,50 [0,49; 41,25] p=0,1819	1,64 [0,70; 3,82] p=0,2546	31,80 % [-14,20 %; 77,90 %] p=0,1756
Adipös (≥ 30)	7/8 (87,5 %)	9/11 (81,8 %)	1,56 [0,12; 20,85] p=0,7441	1,07 [0,73; 1,57] p=0,7307	5,70 % [-26,60 %; 38,00 %] p=0,7304
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	17/21 (81,0 %)	13/22 (59,1 %)	2,94 [0,74; 11,71] p=0,1231	1,37 [0,91; 2,05] p=0,1275	21,90 % [-4,70 %; 48,40 %] p=0,1064
Andere	4/4 (100,0 %)	2/2 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48, Subgruppe: Alter (Jahre) bei Diagnose					
<25	5/7 (71,4 %)	5/11 (45,5 %)	3,00 [0,40; 22,71] p=0,2934	1,57 [0,71; 3,49] p=0,2676	26,00 % [-18,60 %; 70,50 %] p=0,2533
≥25	16/18 (88,9 %)	10/13 (76,9 %)	2,40 [0,34; 16,97] p=0,3792	1,16 [0,82; 1,62] p=0,4040	12,00 % [-15,20 %; 39,10 %] p=0,3871

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48, Subgruppe: Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)					
<15	10/10 (100,0 %)	5/9 (55,6 %)	NA [NA; NA] p=0,0209	1,80 [1,00; 3,23] p=0,0487	44,40 % [12,00 %; 76,90 %] p=0,0073
>=15	11/15 (73,3 %)	10/15 (66,7 %)	1,38 [0,29; 6,60] p=0,6953	1,10 [0,69; 1,76] p=0,6912	6,70 % [-26,00 %; 39,40 %] p=0,6895
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
< 20	12/12 (100,0 %)	5/6 (83,3 %)	NA [NA; NA] p=0,1573	1,20 [0,84; 1,72] p=0,3180	16,70 % [-13,20 %; 46,50 %] p=0,2733
>= 20	9/13 (69,2 %)	10/18 (55,6 %)	1,80 [0,40; 8,07] p=0,4480	1,25 [0,72; 2,16] p=0,4326	13,70 % [-20,30 %; 47,70 %] p=0,4306
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	18/20 (90,0 %)	11/17 (64,7 %)	4,91 [0,84; 28,74] p=0,0662	1,39 [0,95; 2,03] p=0,0890	25,30 % [-1,00 %; 51,50 %] p=0,0589
4	3/5 (60,0 %)	4/7 (57,1 %)	1,13 [0,11; 11,60] p=0,9245	1,05 [0,40; 2,75] p=0,9207	2,90 % [-53,60 %; 59,30 %] p=0,9210
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	5/6 (83,3 %)	2/6 (33,3 %)	10,00 [0,65; 154,40] p=0,0926	2,50 [0,76; 8,19] p=0,1302	50,00 % [1,90 %; 98,10 %] p=0,0415

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
≥10	13/16 (81,3 %)	12/17 (70,6 %)	1,81 [0,35; 9,24] p=0,4818	1,15 [0,78; 1,69] p=0,4759	10,70 % [-18,20 %; 39,60 %] p=0,4695
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	8/8 (100,0 %)	5/6 (83,3 %)	NA [NA; NA] p=0,2482	1,20 [0,84; 1,72] p=0,3180	16,70 % [-13,20 %; 46,50 %] p=0,2733
≥ 20 %	13/17 (76,5 %)	10/18 (55,6 %)	2,60 [0,61; 11,15] p=0,1991	1,38 [0,84; 2,25] p=0,2014	20,90 % [-9,60 %; 51,50 %] p=0,1797
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 48, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	6/9 (66,7 %)	5/12 (41,7 %)	2,80 [0,46; 16,93] p=0,2679	1,60 [0,71; 3,61] p=0,2574	25,00 % [-16,60 %; 66,60 %] p=0,2383
Therapie erhalten	14/15 (93,3 %)	10/12 (83,3 %)	2,80 [0,22; 35,29] p=0,4201	1,12 [0,84; 1,49] p=0,4388	10,00 % [-14,60 %; 34,60 %] p=0,4251
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 28 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/25 (0,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 48 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 48, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/25 (0,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/25 (4,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 48 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 48, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/25 (8,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/25 (4,0 %)	1/24 (4,2 %)	0,96 [0,06; 16,24] p=0,9767	0,96 [0,06; 14,50] p=0,9765	-0,20 % [-11,30 %; 10,90 %] p=0,9765
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 48 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 48, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/25 (8,0 %)	1/24 (4,2 %)	2,00 [0,17; 23,62] p=0,5797	1,92 [0,19; 19,82] p=0,5839	3,80 % [-9,50 %; 17,10 %] p=0,5723
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	5/25 (20,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,50 [0,14; 1,83] p=0,2956	0,60 [0,23; 1,58] p=0,3004	-13,30 % [-37,90 %; 11,20 %] p=0,2866
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	1/2 (50,0 %)	2/4 (50,0 %)	1,00 [0,03; 29,81] p=1,0000	1,00 [0,18; 5,46] p=1,0000	0,00 % [-84,90 %; 84,90 %] p=1,0000
Nicht Nordamerika	4/23 (17,4 %)	6/20 (30,0 %)	0,49 [0,12; 2,08] p=0,3347	0,58 [0,19; 1,77] p=0,3375	-12,60 % [-38,00 %; 12,80 %] p=0,3299
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	4/21 (19,0 %)	7/22 (31,8 %)	0,50 [0,12; 2,07] p=0,3430	0,60 [0,20; 1,75] p=0,3487	-12,80 % [-38,50 %; 12,90 %] p=0,3302
Andere	1/4 (25,0 %)	1/2 (50,0 %)	0,33 [0,01; 11,94] p=0,5762	0,50 [0,06; 4,47] p=0,5353	-25,00 % [-100,00 %; 56,30 %] p=0,5135
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)					
<15	2/10 (20,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00 % [-4,80 %; 44,80 %] p=0,1138

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
≥15	3/15 (20,0 %)	8/15 (53,3 %)	0,22 [0,04; 1,11] p=0,0625	0,38 [0,12; 1,15] p=0,0853	-33,30 % [-65,70 %; -1,00 %] p=0,0435
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	5/25 (20,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,50 [0,14; 1,83] p=0,2956	0,60 [0,23; 1,58] p=0,3004	-13,30 % [-37,90 %; 11,20 %] p=0,2866
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	1/9 (11,1 %)	2/12 (16,7 %)	0,63 [0,05; 8,20] p=0,7253	0,67 [0,07; 6,26] p=0,7227	-5,60 % [-35,00 %; 23,90 %] p=0,7114
Therapie erhalten	4/15 (26,7 %)	6/12 (50,0 %)	0,36 [0,07; 1,82] p=0,2209	0,53 [0,19; 1,47] p=0,2235	-23,30 % [-59,40 %; 12,70 %] p=0,2048
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	5/25 (20,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,50 [0,14; 1,83] p=0,2956	0,60 [0,23; 1,58] p=0,3004	-13,30 % [-37,90 %; 11,20 %] p=0,2866

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	5/25 (20,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,50 [0,14; 1,83] p=0,2956	0,60 [0,23; 1,58] p=0,3004	-13,30 % [-37,90 %; 11,20 %] p=0,2866
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	5/25 (20,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,50 [0,14; 1,83] p=0,2956	0,60 [0,23; 1,58] p=0,3004	-13,30 % [-37,90 %; 11,20 %] p=0,2866
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: Anti-TNF α Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	5/25 (20,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,50 [0,14; 1,83] p=0,2956	0,60 [0,23; 1,58] p=0,3004	-13,30 % [-37,90 %; 11,20 %] p=0,2866
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	5/25 (20,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,50 [0,14; 1,83] p=0,2956	0,60 [0,23; 1,58] p=0,3004	-13,30 % [-37,90 %; 11,20 %] p=0,2866
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	5/25 (20,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,50 [0,14; 1,83] p=0,2956	0,60 [0,23; 1,58] p=0,3004	-13,30 % [-37,90 %; 11,20 %] p=0,2866
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	11/25 (44,0 %)	10/24 (41,7 %)	1,10 [0,35; 3,41] p=0,8703	1,06 [0,55; 2,02] p=0,8691	2,30 % [-25,40 %; 30,00 %] p=0,8689
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	5/17 (29,4 %)	6/16 (37,5 %)	0,69 [0,16; 2,97] p=0,6276	0,78 [0,30; 2,07] p=0,6238	-8,10 % [-40,20 %; 24,00 %] p=0,6216
Weiblich	6/8 (75,0 %)	4/8 (50,0 %)	3,00 [0,36; 24,92] p=0,3173	1,50 [0,67; 3,34] p=0,3206	25,00 % [-20,80 %; 70,80 %] p=0,2850
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	2/2 (100,0 %)	3/4 (75,0 %)	NA [NA; NA] NA	1,33 [0,76; 2,35] p=0,3190	25,00 % [-17,40 %; 67,40 %] p=0,2482
Nicht Nordamerika	9/23 (39,1 %)	7/20 (35,0 %)	1,19 [0,34; 4,14] p=0,7824	1,12 [0,51; 2,45] p=0,7807	4,10 % [-24,80 %; 33,00 %] p=0,7793
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
=<90 kg	6/13 (46,2 %)	6/15 (40,0 %)	1,29 [0,29; 5,77] p=0,7473	1,15 [0,49; 2,71] p=0,7425	6,20 % [-30,60 %; 42,90 %] p=0,7426

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
> 90 kg	5/12 (41,7 %)	4/9 (44,4 %)	0,89 [0,16; 5,11] p=0,9011	0,94 [0,35; 2,52] p=0,8984	-2,80 % [-45,60 %; 40,00 %] p=0,8988
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (< 25)	2/6 (33,3 %)	2/7 (28,6 %)	1,25 [0,12; 13,24] p=0,8586	1,17 [0,23; 5,95] p=0,8528	4,80 % [-45,70 %; 55,20 %] p=0,8532
Übergewicht (25 bis < 30)	4/11 (36,4 %)	2/6 (33,3 %)	1,14 [0,14; 9,29] p=0,9035	1,09 [0,28; 4,32] p=0,9013	3,00 % [-44,20 %; 50,30 %] p=0,8999
Adipös (≥ 30)	5/8 (62,5 %)	6/11 (54,5 %)	1,39 [0,22; 8,92] p=0,7358	1,15 [0,54; 2,45] p=0,7259	8,00 % [-36,70 %; 52,60 %] p=0,7268
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	10/21 (47,6 %)	9/22 (40,9 %)	1,31 [0,39; 4,39] p=0,6616	1,16 [0,59; 2,28] p=0,6584	6,70 % [-22,90 %; 36,30 %] p=0,6572
Andere	1/4 (25,0 %)	1/2 (50,0 %)	0,33 [0,01; 11,94] p=0,5762	0,50 [0,06; 4,47] p=0,5353	-25,00 % [-100,00 %; 56,30 %] p=0,5135
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48, Subgruppe: Alter (Jahre) bei Diagnose					
<25	4/7 (57,1 %)	4/11 (36,4 %)	2,33 [0,34; 16,18] p=0,4006	1,57 [0,57; 4,32] p=0,3810	20,80 % [-25,60 %; 67,20 %] p=0,3800

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
>=25	7/18 (38,9 %)	6/13 (46,2 %)	0,74 [0,17; 3,15] p=0,6907	0,84 [0,37; 1,92] p=0,6840	-7,30 % [-42,50 %; 28,00 %] p=0,6861
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48, Subgruppe: Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)					
<15	4/10 (40,0 %)	2/9 (22,2 %)	2,33 [0,31; 17,55] p=0,4178	1,80 [0,43; 7,59] p=0,4233	17,80 % [-23,00 %; 58,50 %] p=0,3924
>=15	7/15 (46,7 %)	8/15 (53,3 %)	0,77 [0,18; 3,21] p=0,7196	0,88 [0,43; 1,80] p=0,7158	-6,70 % [-42,40 %; 29,00 %] p=0,7144
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
< 20	7/12 (58,3 %)	4/6 (66,7 %)	0,70 [0,09; 5,43] p=0,7397	0,88 [0,42; 1,83] p=0,7239	-8,30 % [-55,20 %; 38,60 %] p=0,7277
>= 20	4/13 (30,8 %)	6/18 (33,3 %)	0,89 [0,19; 4,11] p=0,8821	0,92 [0,33; 2,62] p=0,8806	-2,60 % [-35,80 %; 30,70 %] p=0,8798
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	10/20 (50,0 %)	6/17 (35,3 %)	1,83 [0,49; 6,90] p=0,3748	1,42 [0,65; 3,09] p=0,3806	14,70 % [-16,90 %; 46,30 %] p=0,3611
4	1/5 (20,0 %)	4/7 (57,1 %)	0,19 [0,01; 2,66] p=0,2180	0,35 [0,05; 2,26] p=0,2703	-37,10 % [-87,90 %; 13,60 %] p=0,1512

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	3/6 (50,0 %)	2/6 (33,3 %)	2,00 [0,19; 20,61] p=0,5751	1,50 [0,38; 6,00] p=0,5664	16,70 % [-38,30 %; 71,70 %] p=0,5524
>=10	7/16 (43,8 %)	8/17 (47,1 %)	0,88 [0,22; 3,45] p=0,8510	0,93 [0,44; 1,97] p=0,8489	-3,30 % [-37,30 %; 30,70 %] p=0,8486
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	5/8 (62,5 %)	4/6 (66,7 %)	0,83 [0,09; 7,67] p=0,8767	0,94 [0,43; 2,04] p=0,8712	-4,20 % [-54,60 %; 46,30 %] p=0,8715
>= 20 %	6/17 (35,3 %)	6/18 (33,3 %)	1,09 [0,27; 4,41] p=0,9042	1,06 [0,42; 2,65] p=0,9028	2,00 % [-29,50 %; 33,40 %] p=0,9028
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	11/25 (44,0 %)	10/24 (41,7 %)	1,10 [0,35; 3,41] p=0,8703	1,06 [0,55; 2,02] p=0,8691	2,30 % [-25,40 %; 30,00 %] p=0,8689
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	2/9 (22,2 %)	3/12 (25,0 %)	0,86 [0,11; 6,62] p=0,8852	0,89 [0,19; 4,26] p=0,8828	-2,80 % [-39,40 %; 33,80 %] p=0,8817

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Therapie erhalten	9/15 (60,0 %)	7/12 (58,3 %)	1,07 [0,23; 5,02] p=0,9315	1,03 [0,55; 1,94] p=0,9304	1,70 % [-35,70 %; 39,00 %] p=0,9302
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	11/25 (44,0 %)	10/24 (41,7 %)	1,10 [0,35; 3,41] p=0,8703	1,06 [0,55; 2,02] p=0,8691	2,30 % [-25,40 %; 30,00 %] p=0,8689
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	11/25 (44,0 %)	10/24 (41,7 %)	1,10 [0,35; 3,41] p=0,8703	1,06 [0,55; 2,02] p=0,8691	2,30 % [-25,40 %; 30,00 %] p=0,8689
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	11/25 (44,0 %)	10/24 (41,7 %)	1,10 [0,35; 3,41] p=0,8703	1,06 [0,55; 2,02] p=0,8691	2,30 % [-25,40 %; 30,00 %] p=0,8689
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48, Subgruppe: Anti-TNFα Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	11/25 (44,0 %)	10/24 (41,7 %)	1,10 [0,35; 3,41] p=0,8703	1,06 [0,55; 2,02] p=0,8691	2,30 % [-25,40 %; 30,00 %] p=0,8689

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	11/25 (44,0 %)	10/24 (41,7 %)	1,10 [0,35; 3,41] p=0,8703	1,06 [0,55; 2,02] p=0,8691	2,30 % [-25,40 %; 30,00 %] p=0,8689
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 48, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	11/25 (44,0 %)	10/24 (41,7 %)	1,10 [0,35; 3,41] p=0,8703	1,06 [0,55; 2,02] p=0,8691	2,30 % [-25,40 %; 30,00 %] p=0,8689
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 48 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 48, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/25 (4,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00 % [-3,70 %; 11,70 %] p=0,3074
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/25 (4,0 %)	6/24 (25,0 %)	0,13 [0,01; 1,13] p=0,0377	0,16 [0,02; 1,23] p=0,0785	-21,00 % [-40,00 %; -2,00 %] p=0,0299
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m ² : Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen (signifikante SOC/PT) für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden auf SOC/PT Ebene zu Woche 28 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden auf SOC/PT Ebene; Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
Gesamtpopulation	1/25 (4,0 %)	6/24 (25,0 %)	0,13 [0,01; 1,13] p=0,0377	0,16 [0,02; 1,23] p=0,0785	-21,00 % [-40,00 %; -2,00 %] p=0,0299
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 48 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 48, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/25 (8,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,17 [0,03; 0,93] p=0,0295	0,24 [0,06; 1,02] p=0,0529	-25,30 % [-47,00 %; -3,70 %] p=0,0218
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 48, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	2/25 (8,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,17 [0,03; 0,93] p=0,0295	0,24 [0,06; 1,02] p=0,0529	-25,30 % [-47,00 %; -3,70 %] p=0,0218
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 48, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	2/25 (8,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,17 [0,03; 0,93] p=0,0295	0,24 [0,06; 1,02] p=0,0529	-25,30 % [-47,00 %; -3,70 %] p=0,0218
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 48, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	2/25 (8,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,17 [0,03; 0,93] p=0,0295	0,24 [0,06; 1,02] p=0,0529	-25,30 % [-47,00 %; -3,70 %] p=0,0218

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 48, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	2/25 (8,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,17 [0,03; 0,93] p=0,0295	0,24 [0,06; 1,02] p=0,0529	-25,30 % [-47,00 %; -3,70 %] p=0,0218
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 48, Subgruppe: Anti-TNFα Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	2/25 (8,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,17 [0,03; 0,93] p=0,0295	0,24 [0,06; 1,02] p=0,0529	-25,30 % [-47,00 %; -3,70 %] p=0,0218
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 48, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	2/25 (8,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,17 [0,03; 0,93] p=0,0295	0,24 [0,06; 1,02] p=0,0529	-25,30 % [-47,00 %; -3,70 %] p=0,0218
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 48, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	2/25 (8,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,17 [0,03; 0,93] p=0,0295	0,24 [0,06; 1,02] p=0,0529	-25,30 % [-47,00 %; -3,70 %] p=0,0218
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen (signifikante SOC/PT) für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden auf SOC/PT Ebene zu Woche 48 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden auf SOC/PT Ebene zu Woche 48; Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC); Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/25 (8,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,17 [0,03; 0,93] p=0,0295	0,24 [0,06; 1,02] p=0,0529	-25,30 % [-47,00 %; -3,70 %] p=0,0218
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden auf SOC/PT Ebene zu Woche 48; Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC); Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	2/25 (8,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,17 [0,03; 0,93] p=0,0295	0,24 [0,06; 1,02] p=0,0529	-25,30 % [-47,00 %; -3,70 %] p=0,0218
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden auf SOC/PT Ebene zu Woche 48; Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC); Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	2/25 (8,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,17 [0,03; 0,93] p=0,0295	0,24 [0,06; 1,02] p=0,0529	-25,30 % [-47,00 %; -3,70 %] p=0,0218

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden auf SOC/PT Ebene zu Woche 48; Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC); Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	2/25 (8,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,17 [0,03; 0,93] p=0,0295	0,24 [0,06; 1,02] p=0,0529	-25,30 % [-47,00 %; -3,70 %] p=0,0218
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden auf SOC/PT Ebene zu Woche 48; Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC); Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	2/25 (8,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,17 [0,03; 0,93] p=0,0295	0,24 [0,06; 1,02] p=0,0529	-25,30 % [-47,00 %; -3,70 %] p=0,0218
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden auf SOC/PT Ebene zu Woche 48; Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC); Subgruppe: Anti-TNF α Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	2/25 (8,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,17 [0,03; 0,93] p=0,0295	0,24 [0,06; 1,02] p=0,0529	-25,30 % [-47,00 %; -3,70 %] p=0,0218
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden auf SOC/PT Ebene zu Woche 48; Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC); Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	2/25 (8,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,17 [0,03; 0,93] p=0,0295	0,24 [0,06; 1,02] p=0,0529	-25,30 % [-47,00 %; -3,70 %] p=0,0218

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden auf SOC/PT Ebene zu Woche 48; Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC); Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	2/25 (8,0 %)	8/24 (33,3 %)	0,17 [0,03; 0,93] p=0,0295	0,24 [0,06; 1,02] p=0,0529	-25,30 % [-47,00 %; -3,70 %] p=0,0218
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/25 (4,0 %)	2/24 (8,3 %)	0,46 [0,04; 5,41] p=0,5313	0,48 [0,05; 4,95] p=0,5377	-4,30 % [-17,80 %; 9,10 %] p=0,5282
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 48 (VOYAGE 1)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 48, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/25 (4,0 %)	2/24 (8,3 %)	0,46 [0,04; 5,41] p=0,5313	0,48 [0,05; 4,95] p=0,5377	-4,30 % [-17,80 %; 9,10 %] p=0,5282
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

Studie VOYAGE 2

Anhang 4-G Tabelle 4-133: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 (VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	32/41 (78,0 %)	10/21 (47,6 %)	3,91 [1,26; 12,13] p=0,0161	1,64 [1,02; 2,64] p=0,0423	30,40 % [5,60 %; 55,30 %] p=0,0163
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	22/29 (75,9 %)	8/13 (61,5 %)	1,96 [0,48; 8,00] p=0,3480	1,23 [0,77; 1,98] p=0,3892	14,30 % [-16,40 %; 45,00 %] p=0,3603
Weiblich	10/12 (83,3 %)	2/8 (25,0 %)	15,00 [1,65; 136,17] p=0,0110	3,33 [0,98; 11,37] p=0,0544	58,30 % [21,70 %; 95,00 %] p=0,0018
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	1/1 (100,0 %)	0/1 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=0,3173	NA [NA; NA] NA	100,00 % [100,00 %; 100,00 %] NA
Nicht Nordamerika	31/40 (77,5 %)	10/20 (50,0 %)	3,44 [1,09; 10,86] p=0,0323	1,55 [0,97; 2,48] p=0,0670	27,50 % [2,10 %; 52,90 %] p=0,0342
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
< 45 Jahre	12/19 (63,2 %)	5/11 (45,5 %)	2,06 [0,45; 9,30] p=0,3539	1,39 [0,67; 2,89] p=0,3790	17,70 % [-18,90 %; 54,30 %] p=0,3425

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
>= 45 bis < 65 Jahre	20/22 (90,9 %)	5/10 (50,0 %)	10,00 [1,48; 67,55] p=0,0107	1,82 [0,96; 3,43] p=0,0645	40,90 % [7,70 %; 74,10 %] p=0,0158
>= 65 Jahre	0/41 (0,0 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
=<90 kg	22/26 (84,6 %)	5/9 (55,6 %)	4,40 [0,81; 23,90] p=0,0778	1,52 [0,83; 2,79] p=0,1742	29,10 % [-6,20 %; 64,40 %] p=0,1067
> 90 kg	10/15 (66,7 %)	5/11 (45,5 %)	2,40 [0,48; 11,89] p=0,2889	1,47 [0,70; 3,07] p=0,3102	21,20 % [-16,70 %; 59,10 %] p=0,2724
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline					
1. Quartil	5/6 (83,3 %)	2/4 (50,0 %)	5,00 [0,27; 91,52] p=0,2850	1,67 [0,59; 4,73] p=0,3372	33,30 % [-24,00 %; 90,70 %] p=0,2547
2. Quartil	13/15 (86,7 %)	2/4 (50,0 %)	6,50 [0,55; 76,18] p=0,1198	1,73 [0,64; 4,71] p=0,2809	36,70 % [-15,30 %; 88,60 %] p=0,1664
3. Quartil	10/14 (71,4 %)	2/4 (50,0 %)	2,50 [0,26; 24,38] p=0,4359	1,43 [0,51; 4,02] p=0,4992	21,40 % [-33,00 %; 75,80 %] p=0,4402
4. Quartil	4/6 (66,7 %)	4/8 (50,0 %)	2,00 [0,22; 17,89] p=0,5479	1,33 [0,55; 3,26] p=0,5285	16,70 % [-34,60 %; 67,90 %] p=0,5236

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (< 25)	5/7 (71,4 %)	2/3 (66,7 %)	1,25 [0,07; 22,88] p=0,8864	1,07 [0,42; 2,71] p=0,8840	4,80 % [-58,20 %; 67,70 %] p=0,8822
Übergewicht (25 bis < 30)	13/16 (81,3 %)	4/6 (66,7 %)	2,17 [0,26; 17,89] p=0,4776	1,22 [0,66; 2,25] p=0,5269	14,60 % [-27,70 %; 56,90 %] p=0,4991
Adipös (≥ 30)	14/18 (77,8 %)	4/11 (36,4 %)	6,13 [1,17; 32,10] p=0,0284	2,14 [0,94; 4,86] p=0,0691	41,40 % [7,10 %; 75,70 %] p=0,0180
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	31/40 (77,5 %)	9/18 (50,0 %)	3,44 [1,05; 11,27] p=0,0379	1,55 [0,95; 2,53] p=0,0803	27,50 % [1,00 %; 54,00 %] p=0,0418
Andere	1/1 (100,0 %)	1/3 (33,3 %)	NA [NA; NA] p=0,3173	3,00 [0,61; 14,86] p=0,1784	66,70 % [13,30 %; 100,00 %] p=0,0143
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) bei Diagnose					
<25	16/20 (80,0 %)	4/10 (40,0 %)	6,00 [1,13; 31,99] p=0,0312	2,00 [0,91; 4,41] p=0,0855	40,00 % [4,90 %; 75,10 %] p=0,0253
≥25	16/21 (76,2 %)	6/11 (54,5 %)	2,67 [0,56; 12,62] p=0,2169	1,40 [0,77; 2,52] p=0,2670	21,60 % [-13,00 %; 56,30 %] p=0,2202

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)					
<15	13/17 (76,5 %)	6/12 (50,0 %)	3,25 [0,66; 15,98] p=0,1467	1,53 [0,82; 2,86] p=0,1822	26,50 % [-8,30 %; 61,20 %] p=0,1353
>=15	19/24 (79,2 %)	4/9 (44,4 %)	4,75 [0,92; 24,56] p=0,0570	1,78 [0,83; 3,80] p=0,1359	34,70 % [-1,60 %; 71,00 %] p=0,0608
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
< 20	13/16 (81,3 %)	4/9 (44,4 %)	5,42 [0,88; 33,36] p=0,0635	1,83 [0,85; 3,94] p=0,1234	36,80 % [-0,90 %; 74,50 %] p=0,0555
>= 20	19/25 (76,0 %)	6/12 (50,0 %)	3,17 [0,74; 13,59] p=0,1188	1,52 [0,83; 2,79] p=0,1765	26,00 % [-6,90 %; 58,90 %] p=0,1211
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	21/27 (77,8 %)	7/15 (46,7 %)	4,00 [1,03; 15,60] p=0,0429	1,67 [0,94; 2,97] p=0,0829	31,10 % [1,40 %; 60,80 %] p=0,0402
4	11/14 (78,6 %)	3/6 (50,0 %)	3,67 [0,47; 28,40] p=0,2130	1,57 [0,67; 3,66] p=0,2948	28,60 % [-16,80 %; 74,00 %] p=0,2176
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	4/4 (100,0 %)	1/2 (50,0 %)	NA [NA; NA] p=0,1573	2,00 [0,50; 8,00] p=0,3269	50,00 % [-19,30 %; 100,00 %] p=0,1573

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
≥10	28/37 (75,7 %)	9/19 (47,4 %)	3,46 [1,07; 11,17] p=0,0358	1,60 [0,96; 2,66] p=0,0706	28,30 % [1,90 %; 54,70 %] p=0,0354
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	8/9 (88,9 %)	1/3 (33,3 %)	16,00 [0,67; 383,02] p=0,0654	2,67 [0,53; 13,43] p=0,2345	55,60 % [-1,60 %; 100,00 %] p=0,0568
≥ 20 %	24/32 (75,0 %)	9/18 (50,0 %)	3,00 [0,88; 10,18] p=0,0762	1,50 [0,91; 2,48] p=0,1144	25,00 % [-2,50 %; 52,50 %] p=0,0752
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	32/41 (78,0 %)	10/21 (47,6 %)	3,91 [1,26; 12,13] p=0,0161	1,64 [1,02; 2,64] p=0,0423	30,40 % [5,60 %; 55,30 %] p=0,0163
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	11/14 (78,6 %)	3/8 (37,5 %)	6,11 [0,90; 41,60] p=0,0598	2,10 [0,82; 5,34] p=0,1212	41,10 % [1,20 %; 80,90 %] p=0,0433
Therapie erhalten	21/27 (77,8 %)	7/13 (53,8 %)	3,00 [0,73; 12,39] p=0,1266	1,44 [0,84; 2,48] p=0,1837	23,90 % [-7,40 %; 55,20 %] p=0,1341

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	32/41 (78,0 %)	10/21 (47,6 %)	3,91 [1,26; 12,13] p=0,0161	1,64 [1,02; 2,64] p=0,0423	30,40 % [5,60 %; 55,30 %] p=0,0163
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	32/41 (78,0 %)	10/21 (47,6 %)	3,91 [1,26; 12,13] p=0,0161	1,64 [1,02; 2,64] p=0,0423	30,40 % [5,60 %; 55,30 %] p=0,0163
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	32/41 (78,0 %)	10/21 (47,6 %)	3,91 [1,26; 12,13] p=0,0161	1,64 [1,02; 2,64] p=0,0423	30,40 % [5,60 %; 55,30 %] p=0,0163
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Anti-TNF α Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	32/41 (78,0 %)	10/21 (47,6 %)	3,91 [1,26; 12,13] p=0,0161	1,64 [1,02; 2,64] p=0,0423	30,40 % [5,60 %; 55,30 %] p=0,0163
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	32/41 (78,0 %)	10/21 (47,6 %)	3,91 [1,26; 12,13] p=0,0161	1,64 [1,02; 2,64] p=0,0423	30,40 % [5,60 %; 55,30 %] p=0,0163
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	32/41 (78,0 %)	10/21 (47,6 %)	3,91 [1,26; 12,13] p=0,0161	1,64 [1,02; 2,64] p=0,0423	30,40 % [5,60 %; 55,30 %] p=0,0163
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-134: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 (VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	18/41 (43,9 %)	4/21 (19,0 %)	3,33 [0,95; 11,63] p=0,0548	2,30 [0,89; 5,94] p=0,0840	24,90 % [2,20 %; 47,50 %] p=0,0315
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	14/29 (48,3 %)	3/13 (23,1 %)	3,11 [0,71; 13,69] p=0,1286	2,09 [0,72; 6,05] p=0,1730	25,20 % [-4,00 %; 54,40 %] p=0,0913
Weiblich	4/12 (33,3 %)	1/8 (12,5 %)	3,50 [0,31; 39,15] p=0,3042	2,67 [0,36; 19,71] p=0,3365	20,80 % [-14,30 %; 56,00 %] p=0,2456
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	1/1 (100,0 %)	0/1 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=0,3173	NA [NA; NA] NA	100,00 % [100,00 %; 100,00 %] NA
Nicht Nordamerika	17/40 (42,5 %)	4/20 (20,0 %)	2,96 [0,84; 10,45] p=0,0876	2,13 [0,82; 5,48] p=0,1190	22,50 % [-0,80 %; 45,80 %] p=0,0582
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
< 45 Jahre	6/19 (31,6 %)	1/11 (9,1 %)	4,62 [0,48; 44,76] p=0,1677	3,47 [0,48; 25,22] p=0,2183	22,50 % [-4,40 %; 49,40 %] p=0,1017

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
>= 45 bis < 65 Jahre	12/22 (54,5 %)	3/10 (30,0 %)	2,80 [0,57; 13,75] p=0,2043	1,82 [0,66; 5,05] p=0,2510	24,50 % [-10,70 %; 59,80 %] p=0,1718
>= 65 Jahre	0/41 (0,0 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
=<90 kg	13/26 (50,0 %)	3/9 (33,3 %)	2,00 [0,41; 9,76] p=0,3939	1,50 [0,55; 4,08] p=0,4271	16,70 % [-19,60 %; 53,00 %] p=0,3682
> 90 kg	5/15 (33,3 %)	1/11 (9,1 %)	5,00 [0,49; 50,83] p=0,1552	3,67 [0,50; 27,12] p=0,2032	24,20 % [-5,00 %; 53,50 %] p=0,1047
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m²) zu Baseline					
Normal (< 25)	4/7 (57,1 %)	1/3 (33,3 %)	2,67 [0,16; 45,14] p=0,5127	1,71 [0,31; 9,61] p=0,5400	23,80 % [-40,90 %; 88,50 %] p=0,4709
Übergewicht (25 bis < 30)	8/16 (50,0 %)	2/6 (33,3 %)	2,00 [0,28; 14,20] p=0,4945	1,50 [0,44; 5,15] p=0,5193	16,70 % [-28,30 %; 61,60 %] p=0,4677
Adipös (>= 30)	6/18 (33,3 %)	1/11 (9,1 %)	5,00 [0,51; 48,75] p=0,1458	3,67 [0,51; 26,55] p=0,1983	24,20 % [-3,40 %; 51,90 %] p=0,0854
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	17/40 (42,5 %)	4/18 (22,2 %)	2,59 [0,72; 9,27] p=0,1406	1,91 [0,75; 4,88] p=0,1747	20,30 % [-4,30 %; 44,80 %] p=0,1057

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Andere	1/1 (100,0 %)	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=0,0833	NA [NA; NA] NA	100,00 % [100,00 %; 100,00 %] NA
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) bei Diagnose					
<25	7/20 (35,0 %)	2/10 (20,0 %)	2,15 [0,36; 13,05] p=0,4060	1,75 [0,44; 6,93] p=0,4254	15,00 % [-17,40 %; 47,40 %] p=0,3646
>=25	11/21 (52,4 %)	2/11 (18,2 %)	4,95 [0,86; 28,64] p=0,0656	2,88 [0,77; 10,77] p=0,1157	34,20 % [3,00 %; 65,40 %] p=0,0319
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)					
<15	8/17 (47,1 %)	2/12 (16,7 %)	4,44 [0,74; 26,68] p=0,0956	2,82 [0,72; 11,02] p=0,1352	30,40 % [-1,40 %; 62,10 %] p=0,0606
>=15	10/24 (41,7 %)	2/9 (22,2 %)	2,50 [0,43; 14,66] p=0,3085	1,88 [0,51; 6,95] p=0,3472	19,40 % [-14,10 %; 53,00 %] p=0,2562
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
< 20	8/16 (50,0 %)	1/9 (11,1 %)	8,00 [0,80; 79,65] p=0,0568	4,50 [0,67; 30,44] p=0,1231	38,90 % [6,90 %; 70,90 %] p=0,0171
>= 20	10/25 (40,0 %)	3/12 (25,0 %)	2,00 [0,43; 9,26] p=0,3775	1,60 [0,54; 4,76] p=0,3986	15,00 % [-16,10 %; 46,10 %] p=0,3449

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	13/27 (48,1 %)	3/15 (20,0 %)	3,71 [0,85; 16,21] p=0,0753	2,41 [0,81; 7,13] p=0,1126	28,10 % [0,50 %; 55,80 %] p=0,0461
4	5/14 (35,7 %)	1/6 (16,7 %)	2,78 [0,25; 30,91] p=0,4064	2,14 [0,31; 14,65] p=0,4371	19,00 % [-19,90 %; 58,00 %] p=0,3381
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	3/4 (75,0 %)	1/2 (50,0 %)	3,00 [0,08; 107,45] p=0,5762	1,50 [0,34; 6,70] p=0,5955	25,00 % [-56,30 %; 100,00 %] p=0,5465
>=10	15/37 (40,5 %)	3/19 (15,8 %)	3,64 [0,90; 14,70] p=0,0628	2,57 [0,85; 7,79] p=0,0957	24,80 % [2,00 %; 47,50 %] p=0,0332
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	3/9 (33,3 %)	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=0,2689	NA [NA; NA] NA	33,30 % [2,50 %; 64,10 %] p=0,0339
>= 20 %	15/32 (46,9 %)	4/18 (22,2 %)	3,09 [0,83; 11,45] p=0,0879	2,11 [0,82; 5,40] p=0,1195	24,70 % [-1,20 %; 50,50 %] p=0,0615
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	18/41 (43,9 %)	4/21 (19,0 %)	3,33 [0,95; 11,63] p=0,0548	2,30 [0,89; 5,94] p=0,0840	24,90 % [2,20 %; 47,50 %] p=0,0315

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	5/14 (35,7 %)	2/8 (25,0 %)	1,67 [0,24; 11,58] p=0,6121	1,43 [0,36; 5,74] p=0,6152	10,70 % [-28,40 %; 49,80 %] p=0,5914
Therapie erhalten	13/27 (48,1 %)	2/13 (15,4 %)	5,11 [0,95; 27,55] p=0,0478	3,13 [0,82; 11,88] p=0,0936	32,80 % [5,60 %; 60,00 %] p=0,0182
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	18/41 (43,9 %)	4/21 (19,0 %)	3,33 [0,95; 11,63] p=0,0548	2,30 [0,89; 5,94] p=0,0840	24,90 % [2,20 %; 47,50 %] p=0,0315
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	18/41 (43,9 %)	4/21 (19,0 %)	3,33 [0,95; 11,63] p=0,0548	2,30 [0,89; 5,94] p=0,0840	24,90 % [2,20 %; 47,50 %] p=0,0315
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	18/41 (43,9 %)	4/21 (19,0 %)	3,33 [0,95; 11,63] p=0,0548	2,30 [0,89; 5,94] p=0,0840	24,90 % [2,20 %; 47,50 %] p=0,0315
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Anti-TNF α Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	18/41 (43,9 %)	4/21 (19,0 %)	3,33 [0,95; 11,63] p=0,0548	2,30 [0,89; 5,94] p=0,0840	24,90 % [2,20 %; 47,50 %] p=0,0315
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	18/41 (43,9 %)	4/21 (19,0 %)	3,33 [0,95; 11,63] p=0,0548	2,30 [0,89; 5,94] p=0,0840	24,90 % [2,20 %; 47,50 %] p=0,0315
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	18/41 (43,9 %)	4/21 (19,0 %)	3,33 [0,95; 11,63] p=0,0548	2,30 [0,89; 5,94] p=0,0840	24,90 % [2,20 %; 47,50 %] p=0,0315
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-135: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	26/41 (63,4 %)	8/21 (38,1 %)	2,82 [0,95; 8,34] p=0,0600	1,66 [0,92; 3,01] p=0,0920	25,30 % [-0,20 %; 50,80 %] p=0,0514
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	17/29 (58,6 %)	6/13 (46,2 %)	1,65 [0,44; 6,17] p=0,4584	1,27 [0,66; 2,46] p=0,4790	12,50 % [-20,00 %; 45,00 %] p=0,4520
Weiblich	9/12 (75,0 %)	2/8 (25,0 %)	9,00 [1,14; 71,04] p=0,0319	3,00 [0,86; 10,41] p=0,0834	50,00 % [11,30 %; 88,70 %] p=0,0114
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	1/1 (100,0 %)	0/1 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=0,3173	NA [NA; NA] NA	100,00 % [100,00 %; 100,00 %] NA
Nicht Nordamerika	25/40 (62,5 %)	8/20 (40,0 %)	2,50 [0,83; 7,51] p=0,1015	1,56 [0,87; 2,81] p=0,1368	22,50 % [-3,70 %; 48,70 %] p=0,0922
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
< 45 Jahre	8/19 (42,1 %)	4/11 (36,4 %)	1,27 [0,28; 5,87] p=0,7610	1,16 [0,45; 2,97] p=0,7606	5,70 % [-30,30 %; 41,80 %] p=0,7550

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
>= 45 bis < 65 Jahre	18/22 (81,8 %)	4/10 (40,0 %)	6,75 [1,28; 35,70] p=0,0199	2,05 [0,93; 4,48] p=0,0737	41,80 % [7,40 %; 76,20 %] p=0,0171
>= 65 Jahre	0/41 (0,0 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90 kg	17/26 (65,4 %)	5/9 (55,6 %)	1,51 [0,32; 7,07] p=0,6042	1,18 [0,62; 2,25] p=0,6221	9,80 % [-27,40 %; 47,10 %] p=0,6051
> 90 kg	9/15 (60,0 %)	3/11 (27,3 %)	4,00 [0,74; 21,50] p=0,1049	2,20 [0,77; 6,29] p=0,1410	32,70 % [-3,40 %; 68,90 %] p=0,0760
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline					
1. Quartil	5/6 (83,3 %)	2/4 (50,0 %)	5,00 [0,27; 91,52] p=0,2850	1,67 [0,59; 4,73] p=0,3372	33,30 % [-24,00 %; 90,70 %] p=0,2547
2. Quartil	9/15 (60,0 %)	2/4 (50,0 %)	1,50 [0,16; 13,75] p=0,7261	1,20 [0,41; 3,48] p=0,7369	10,00 % [-44,90 %; 64,90 %] p=0,7212
3. Quartil	9/14 (64,3 %)	2/4 (50,0 %)	1,80 [0,19; 16,98] p=0,6154	1,29 [0,45; 3,69] p=0,6405	14,30 % [-40,80 %; 69,30 %] p=0,6110
4. Quartil	3/6 (50,0 %)	2/8 (25,0 %)	3,00 [0,31; 28,84] p=0,3519	2,00 [0,47; 8,46] p=0,3463	25,00 % [-25,00 %; 75,00 %] p=0,3272

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (< 25)	4/7 (57,1 %)	2/3 (66,7 %)	0,67 [0,04; 11,29] p=0,7893	0,86 [0,31; 2,39] p=0,7683	-9,50 % [-74,20 %; 55,20 %] p=0,7730
Übergewicht (25 bis < 30)	10/16 (62,5 %)	4/6 (66,7 %)	0,83 [0,12; 6,01] p=0,8597	0,94 [0,47; 1,85] p=0,8527	-4,20 % [-48,70 %; 40,40 %] p=0,8546
Adipös (≥ 30)	12/18 (66,7 %)	2/11 (18,2 %)	9,00 [1,46; 55,48] p=0,0127	3,67 [1,00; 13,39] p=0,0493	48,50 % [17,00 %; 80,00 %] p=0,0026
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	25/40 (62,5 %)	7/18 (38,9 %)	2,62 [0,83; 8,22] p=0,0973	1,61 [0,86; 3,01] p=0,1380	23,60 % [-3,40 %; 50,70 %] p=0,0872
Andere	1/1 (100,0 %)	1/3 (33,3 %)	NA [NA; NA] p=0,3173	3,00 [0,61; 14,86] p=0,1784	66,70 % [13,30 %; 100,00 %] p=0,0143
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) bei Diagnose					
<25	14/20 (70,0 %)	3/10 (30,0 %)	5,44 [1,04; 28,53] p=0,0404	2,33 [0,87; 6,27] p=0,0932	40,00 % [5,20 %; 74,80 %] p=0,0242
≥ 25	12/21 (57,1 %)	5/11 (45,5 %)	1,60 [0,37; 6,95] p=0,5357	1,26 [0,60; 2,65] p=0,5476	11,70 % [-24,60 %; 47,90 %] p=0,5274

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)					
<15	9/17 (52,9 %)	5/12 (41,7 %)	1,58 [0,35; 7,00] p=0,5565	1,27 [0,57; 2,84] p=0,5601	11,30 % [-25,30 %; 47,90 %] p=0,5462
≥ 15	17/24 (70,8 %)	3/9 (33,3 %)	4,86 [0,94; 25,08] p=0,0532	2,13 [0,81; 5,54] p=0,1234	37,50 % [1,70 %; 73,30 %] p=0,0399
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
< 20	10/16 (62,5 %)	2/9 (22,2 %)	5,83 [0,90; 37,82] p=0,0580	2,81 [0,78; 10,11] p=0,1133	40,30 % [4,20 %; 76,30 %] p=0,0286
≥ 20	16/25 (64,0 %)	6/12 (50,0 %)	1,78 [0,44; 7,18] p=0,4232	1,28 [0,68; 2,42] p=0,4480	14,00 % [-20,00 %; 48,00 %] p=0,4193
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	18/27 (66,7 %)	5/15 (33,3 %)	4,00 [1,05; 15,26] p=0,0399	2,00 [0,93; 4,29] p=0,0753	33,30 % [3,60 %; 63,10 %] p=0,0281
4	8/14 (57,1 %)	3/6 (50,0 %)	1,33 [0,20; 9,08] p=0,7743	1,14 [0,46; 2,87] p=0,7760	7,10 % [-40,50 %; 54,80 %] p=0,7690
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	3/4 (75,0 %)	1/2 (50,0 %)	3,00 [0,08; 107,45] p=0,5762	1,50 [0,34; 6,70] p=0,5955	25,00 % [-56,30 %; 100,00 %] p=0,5465

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
≥10	23/37 (62,2 %)	7/19 (36,8 %)	2,82 [0,90; 8,85] p=0,0746	1,69 [0,89; 3,20] p=0,1092	25,30 % [-1,40 %; 52,10 %] p=0,0634
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	5/9 (55,6 %)	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=0,1056	NA [NA; NA] NA	55,60 % [23,10 %; 88,00 %] p=0,0008
≥ 20 %	21/32 (65,6 %)	8/18 (44,4 %)	2,39 [0,73; 7,78] p=0,1493	1,48 [0,83; 2,62] p=0,1834	21,20 % [-7,10 %; 49,40 %] p=0,1416
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	26/41 (63,4 %)	8/21 (38,1 %)	2,82 [0,95; 8,34] p=0,0600	1,66 [0,92; 3,01] p=0,0920	25,30 % [-0,20 %; 50,80 %] p=0,0514
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	8/14 (57,1 %)	3/8 (37,5 %)	2,22 [0,37; 13,18] p=0,3865	1,52 [0,56; 4,15] p=0,4105	19,60 % [-22,80 %; 62,00 %] p=0,3638
Therapie erhalten	18/27 (66,7 %)	5/13 (38,5 %)	3,20 [0,81; 12,65] p=0,0951	1,73 [0,83; 3,62] p=0,1438	28,20 % [-3,70 %; 60,10 %] p=0,0828

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	26/41 (63,4 %)	8/21 (38,1 %)	2,82 [0,95; 8,34] p=0,0600	1,66 [0,92; 3,01] p=0,0920	25,30 % [-0,20 %; 50,80 %] p=0,0514
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	26/41 (63,4 %)	8/21 (38,1 %)	2,82 [0,95; 8,34] p=0,0600	1,66 [0,92; 3,01] p=0,0920	25,30 % [-0,20 %; 50,80 %] p=0,0514
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	26/41 (63,4 %)	8/21 (38,1 %)	2,82 [0,95; 8,34] p=0,0600	1,66 [0,92; 3,01] p=0,0920	25,30 % [-0,20 %; 50,80 %] p=0,0514
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Anti-TNF α Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	26/41 (63,4 %)	8/21 (38,1 %)	2,82 [0,95; 8,34] p=0,0600	1,66 [0,92; 3,01] p=0,0920	25,30 % [-0,20 %; 50,80 %] p=0,0514
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	26/41 (63,4 %)	8/21 (38,1 %)	2,82 [0,95; 8,34] p=0,0600	1,66 [0,92; 3,01] p=0,0920	25,30 % [-0,20 %; 50,80 %] p=0,0514
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	26/41 (63,4 %)	8/21 (38,1 %)	2,82 [0,95; 8,34] p=0,0600	1,66 [0,92; 3,01] p=0,0920	25,30 % [-0,20 %; 50,80 %] p=0,0514
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m ² : Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-136: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24 (VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	12/41 (29,3 %)	5/21 (23,8 %)	1,32 [0,40; 4,43] p=0,6510	1,23 [0,50; 3,03] p=0,6534	5,50 % [-17,50 %; 28,40 %] p=0,6408
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	8/29 (27,6 %)	2/13 (15,4 %)	2,10 [0,38; 11,61] p=0,3964	1,79 [0,44; 7,31] p=0,4152	12,20 % [-13,30 %; 37,70 %] p=0,3480
Weiblich	4/12 (33,3 %)	3/8 (37,5 %)	0,83 [0,13; 5,40] p=0,8520	0,89 [0,27; 2,95] p=0,8475	-4,20 % [-47,00 %; 38,70 %] p=0,8489
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	1/1 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Nicht Nordamerika	11/40 (27,5 %)	4/20 (20,0 %)	1,52 [0,41; 5,55] p=0,5306	1,38 [0,50; 3,78] p=0,5369	7,50 % [-14,80 %; 29,80 %] p=0,5104
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
< 45 Jahre	5/19 (26,3 %)	2/11 (18,2 %)	1,61 [0,25; 10,13] p=0,6177	1,45 [0,34; 6,25] p=0,6201	8,10 % [-22,10 %; 38,30 %] p=0,5975

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
>= 45 bis < 65 Jahre	7/22 (31,8 %)	3/10 (30,0 %)	1,09 [0,21; 5,52] p=0,9194	1,06 [0,34; 3,27] p=0,9185	1,80 % [-32,60 %; 36,20 %] p=0,9176
>= 65 Jahre	0/41 (0,0 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	11/40 (27,5 %)	4/18 (22,2 %)	1,33 [0,36; 4,92] p=0,6738	1,24 [0,46; 3,36] p=0,6762	5,30 % [-18,40 %; 28,90 %] p=0,6621
Andere	1/1 (100,0 %)	1/3 (33,3 %)	NA [NA; NA] NA	3,00 [0,61; 14,86] p=0,1784	66,70 % [13,30 %; 100,00 %] p=0,0143
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) bei Diagnose					
<25	4/20 (20,0 %)	2/10 (20,0 %)	1,00 [0,15; 6,67] p=1,0000	1,00 [0,22; 4,56] p=1,0000	0,00 % [-30,40 %; 30,40 %] p=1,0000
>=25	8/21 (38,1 %)	3/11 (27,3 %)	1,64 [0,33; 8,07] p=0,5468	1,40 [0,46; 4,23] p=0,5545	10,80 % [-22,70 %; 44,30 %] p=0,5269
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)					
<15	7/17 (41,2 %)	4/12 (33,3 %)	1,40 [0,30; 6,53] p=0,6736	1,24 [0,46; 3,30] p=0,6730	7,80 % [-27,60 %; 43,30 %] p=0,6648
>=15	5/24 (20,8 %)	1/9 (11,1 %)	2,11 [0,21; 21,01] p=0,5254	1,88 [0,25; 13,93] p=0,5390	9,70 % [-16,50 %; 35,90 %] p=0,4667

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
< 20	4/16 (25,0 %)	3/9 (33,3 %)	0,67 [0,11; 3,99] p=0,6625	0,75 [0,21; 2,63] p=0,6531	-8,30 % [-45,70 %; 29,10 %] p=0,6623
>= 20	8/25 (32,0 %)	2/12 (16,7 %)	2,35 [0,41; 13,34] p=0,3322	1,92 [0,48; 7,69] p=0,3570	15,30 % [-12,60 %; 43,20 %] p=0,2816
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	7/27 (25,9 %)	5/15 (33,3 %)	0,70 [0,18; 2,77] p=0,6149	0,78 [0,30; 2,03] p=0,6073	-7,40 % [-36,40 %; 21,60 %] p=0,6169
4	5/14 (35,7 %)	0/6 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	35,70 % [10,60 %; 60,80 %] p=0,0053
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	1/4 (25,0 %)	1/2 (50,0 %)	0,33 [0,01; 11,94] p=0,5762	0,50 [0,06; 4,47] p=0,5353	-25,00 % [-100,00 %; 56,30 %] p=0,5135
>=10	11/37 (29,7 %)	4/19 (21,1 %)	1,59 [0,43; 5,87] p=0,4914	1,41 [0,52; 3,85] p=0,4995	8,70 % [-14,80 %; 32,20 %] p=0,4695
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	3/9 (33,3 %)	1/3 (33,3 %)	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,16; 6,35] p=1,0000	0,00 % [-61,60 %; 61,60 %] p=1,0000

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
>= 20 %	9/32 (28,1 %)	4/18 (22,2 %)	1,37 [0,35; 5,29] p=0,6512	1,27 [0,45; 3,53] p=0,6529	5,90 % [-18,80 %; 30,60 %] p=0,6399
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	12/41 (29,3 %)	5/21 (23,8 %)	1,32 [0,40; 4,43] p=0,6510	1,23 [0,50; 3,03] p=0,6534	5,50 % [-17,50 %; 28,40 %] p=0,6408
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	4/14 (28,6 %)	2/8 (25,0 %)	1,20 [0,17; 8,66] p=0,8597	1,14 [0,27; 4,91] p=0,8576	3,60 % [-34,60 %; 41,80 %] p=0,8547
Therapie erhalten	8/27 (29,6 %)	3/13 (23,1 %)	1,40 [0,30; 6,49] p=0,6677	1,28 [0,41; 4,06] p=0,6702	6,60 % [-22,10 %; 35,20 %] p=0,6540
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	12/41 (29,3 %)	5/21 (23,8 %)	1,32 [0,40; 4,43] p=0,6510	1,23 [0,50; 3,03] p=0,6534	5,50 % [-17,50 %; 28,40 %] p=0,6408

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem NPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	12/41 (29,3 %)	5/21 (23,8 %)	1,32 [0,40; 4,43] p=0,6510	1,23 [0,50; 3,03] p=0,6534	5,50 % [-17,50 %; 28,40 %] p=0,6408
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem NPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	12/41 (29,3 %)	5/21 (23,8 %)	1,32 [0,40; 4,43] p=0,6510	1,23 [0,50; 3,03] p=0,6534	5,50 % [-17,50 %; 28,40 %] p=0,6408
Anteil der Patienten mit absolutem NPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: Anti-TNF α Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	12/41 (29,3 %)	5/21 (23,8 %)	1,32 [0,40; 4,43] p=0,6510	1,23 [0,50; 3,03] p=0,6534	5,50 % [-17,50 %; 28,40 %] p=0,6408
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem NPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	12/41 (29,3 %)	5/21 (23,8 %)	1,32 [0,40; 4,43] p=0,6510	1,23 [0,50; 3,03] p=0,6534	5,50 % [-17,50 %; 28,40 %] p=0,6408
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	12/41 (29,3 %)	5/21 (23,8 %)	1,32 [0,40; 4,43] p=0,6510	1,23 [0,50; 3,03] p=0,6534	5,50 % [-17,50 %; 28,40 %] p=0,6408
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-137: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	19/41 (46,3 %)	3/21 (14,3 %)	5,18 [1,32; 20,35] p=0,0133	3,24 [1,08; 9,73] p=0,0357	32,10 % [10,70 %; 53,40 %] p=0,0033
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	14/29 (48,3 %)	1/13 (7,7 %)	11,20 [1,28; 97,71] p=0,0122	6,28 [0,92; 42,82] p=0,0608	40,60 % [17,30 %; 63,80 %] p=0,0006
Weiblich	5/12 (41,7 %)	2/8 (25,0 %)	2,14 [0,30; 15,35] p=0,4556	1,67 [0,42; 6,59] p=0,4663	16,70 % [-24,30 %; 57,60 %] p=0,4252
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	1/1 (100,0 %)	0/1 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00 % [100,00 %; 100,00 %] NA
Nicht Nordamerika	18/40 (45,0 %)	3/20 (15,0 %)	4,64 [1,17; 18,36] p=0,0228	3,00 [1,00; 9,00] p=0,0499	30,00 % [8,00 %; 52,00 %] p=0,0074
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
< 45 Jahre	7/19 (36,8 %)	1/11 (9,1 %)	5,83 [0,61; 55,74] p=0,1034	4,05 [0,57; 28,75] p=0,1616	27,80 % [0,20 %; 55,30 %] p=0,0484

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
>= 45 bis < 65 Jahre	12/22 (54,5 %)	2/10 (20,0 %)	4,80 [0,82; 27,96] p=0,0723	2,73 [0,75; 9,98] p=0,1295	34,50 % [2,20 %; 66,90 %] p=0,0364
>= 65 Jahre	0/41 (0,0 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90 kg	14/26 (53,8 %)	2/9 (22,2 %)	4,08 [0,71; 23,51] p=0,1057	2,42 [0,68; 8,65] p=0,1730	31,60 % [-1,60 %; 64,90 %] p=0,0622
> 90 kg	5/15 (33,3 %)	1/11 (9,1 %)	5,00 [0,49; 50,83] p=0,1552	3,67 [0,50; 27,12] p=0,2032	24,20 % [-5,00 %; 53,50 %] p=0,1047
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline					
1. Quartil	5/6 (83,3 %)	0/4 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	83,30 % [53,50 %; 100,00 %] p<0,0001
2. Quartil	9/15 (60,0 %)	1/4 (25,0 %)	4,50 [0,37; 54,16] p=0,2253	2,40 [0,42; 13,77] p=0,3260	35,00 % [-14,10 %; 84,10 %] p=0,1628
3. Quartil	5/14 (35,7 %)	1/4 (25,0 %)	1,67 [0,13; 20,58] p=0,6968	1,43 [0,23; 8,97] p=0,7035	10,70 % [-38,60 %; 60,00 %] p=0,6701
4. Quartil	0/6 (0,0 %)	1/8 (12,5 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-12,50 % [-35,40 %; 10,40 %] p=0,2850

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	18/40 (45,0 %)	3/18 (16,7 %)	4,09 [1,02; 16,38] p=0,0395	2,70 [0,91; 8,02] p=0,0737	28,30 % [5,20 %; 51,40 %] p=0,0163
Andere	1/1 (100,0 %)	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00 % [100,00 %; 100,00 %] NA
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) bei Diagnose					
<25	8/20 (40,0 %)	3/10 (30,0 %)	1,56 [0,31; 7,87] p=0,5983	1,33 [0,45; 3,96] p=0,6044	10,00 % [-25,60 %; 45,60 %] p=0,5820
≥ 25	11/21 (52,4 %)	0/11 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	52,40 % [31,00 %; 73,70 %] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)					
<15	7/17 (41,2 %)	1/12 (8,3 %)	7,70 [0,80; 74,05] p=0,0555	4,94 [0,70; 35,10] p=0,1102	32,80 % [4,70 %; 61,00 %] p=0,0222
≥ 15	12/24 (50,0 %)	2/9 (22,2 %)	3,50 [0,60; 20,41] p=0,1568	2,25 [0,62; 8,14] p=0,2165	27,80 % [-6,00 %; 61,50 %] p=0,1065

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
< 20	8/16 (50,0 %)	1/9 (11,1 %)	8,00 [0,80; 79,65] p=0,0568	4,50 [0,67; 30,44] p=0,1231	38,90 % [6,90 %; 70,90 %] p=0,0171
≥ 20	11/25 (44,0 %)	2/12 (16,7 %)	3,93 [0,71; 21,75] p=0,1078	2,64 [0,69; 10,08] p=0,1557	27,30 % [-1,40 %; 56,00 %] p=0,0619
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	14/27 (51,9 %)	2/15 (13,3 %)	7,00 [1,32; 37,15] p=0,0150	3,89 [1,02; 14,86] p=0,0470	38,50 % [13,00 %; 64,00 %] p=0,0031
4	5/14 (35,7 %)	1/6 (16,7 %)	2,78 [0,25; 30,91] p=0,4064	2,14 [0,31; 14,65] p=0,4371	19,00 % [-19,90 %; 58,00 %] p=0,3381
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	4/4 (100,0 %)	0/2 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00 % [100,00 %; 100,00 %] NA
≥ 10	15/37 (40,5 %)	3/19 (15,8 %)	3,64 [0,90; 14,70] p=0,0628	2,57 [0,85; 7,79] p=0,0957	24,80 % [2,00 %; 47,50 %] p=0,0332

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	4/9 (44,4 %)	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	44,40 % [12,00 %; 76,90 %] p=0,0073
≥ 20 %	15/32 (46,9 %)	3/18 (16,7 %)	4,41 [1,07; 18,27] p=0,0345	2,81 [0,94; 8,42] p=0,0646	30,20 % [5,80 %; 54,60 %] p=0,0152
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	19/41 (46,3 %)	3/21 (14,3 %)	5,18 [1,32; 20,35] p=0,0133	3,24 [1,08; 9,73] p=0,0357	32,10 % [10,70 %; 53,40 %] p=0,0033
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	5/14 (35,7 %)	1/8 (12,5 %)	3,89 [0,37; 41,32] p=0,2505	2,86 [0,40; 20,35] p=0,2947	23,20 % [-10,80 %; 57,20 %] p=0,1807
Therapie erhalten	14/27 (51,9 %)	2/13 (15,4 %)	5,92 [1,10; 31,95] p=0,0295	3,37 [0,90; 12,69] p=0,0724	36,50 % [9,30 %; 63,70 %] p=0,0086

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	19/41 (46,3 %)	3/21 (14,3 %)	5,18 [1,32; 20,35] p=0,0133	3,24 [1,08; 9,73] p=0,0357	32,10 % [10,70 %; 53,40 %] p=0,0033
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	19/41 (46,3 %)	3/21 (14,3 %)	5,18 [1,32; 20,35] p=0,0133	3,24 [1,08; 9,73] p=0,0357	32,10 % [10,70 %; 53,40 %] p=0,0033
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	19/41 (46,3 %)	3/21 (14,3 %)	5,18 [1,32; 20,35] p=0,0133	3,24 [1,08; 9,73] p=0,0357	32,10 % [10,70 %; 53,40 %] p=0,0033
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Anti-TNF α Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	19/41 (46,3 %)	3/21 (14,3 %)	5,18 [1,32; 20,35] p=0,0133	3,24 [1,08; 9,73] p=0,0357	32,10 % [10,70 %; 53,40 %] p=0,0033
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	19/41 (46,3 %)	3/21 (14,3 %)	5,18 [1,32; 20,35] p=0,0133	3,24 [1,08; 9,73] p=0,0357	32,10 % [10,70 %; 53,40 %] p=0,0033
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	19/41 (46,3 %)	3/21 (14,3 %)	5,18 [1,32; 20,35] p=0,0133	3,24 [1,08; 9,73] p=0,0357	32,10 % [10,70 %; 53,40 %] p=0,0033
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-138: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 (VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	36/41 (87,8 %)	15/21 (71,4 %)	2,88 [0,76; 10,90] p=0,1131	1,23 [0,92; 1,65] p=0,1682	16,40 % [-5,40 %; 38,10 %] p=0,1403
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	26/29 (89,7 %)	10/13 (76,9 %)	2,60 [0,45; 15,09] p=0,2815	1,17 [0,84; 1,61] p=0,3518	12,70 % [-12,70 %; 38,20 %] p=0,3267
Weiblich	10/12 (83,3 %)	5/8 (62,5 %)	3,00 [0,37; 24,17] p=0,3042	1,33 [0,74; 2,41] p=0,3420	20,80 % [-18,80 %; 60,50 %] p=0,3028
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	1/1 (100,0 %)	0/1 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00 % [100,00 %; 100,00 %] NA
Nicht Nordamerika	35/40 (87,5 %)	15/20 (75,0 %)	2,33 [0,59; 9,27] p=0,2246	1,17 [0,88; 1,54] p=0,2785	12,50 % [-9,10 %; 34,10 %] p=0,2560
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
< 45 Jahre	15/19 (78,9 %)	7/11 (63,6 %)	2,14 [0,41; 11,17] p=0,3689	1,24 [0,75; 2,05] p=0,4013	15,30 % [-18,50 %; 49,10 %] p=0,3750

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
>= 45 bis < 65 Jahre	21/22 (95,5 %)	8/10 (80,0 %)	5,25 [0,42; 66,22] p=0,1712	1,19 [0,86; 1,65] p=0,2839	15,50 % [-10,80 %; 41,70 %] p=0,2490
>= 65 Jahre	0/41 (0,0 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
=<90 kg	25/26 (96,2 %)	7/9 (77,8 %)	7,14 [0,56; 90,80] p=0,0944	1,24 [0,86; 1,77] p=0,2450	18,40 % [-9,80 %; 46,50 %] p=0,2007
> 90 kg	11/15 (73,3 %)	8/11 (72,7 %)	1,03 [0,18; 5,95] p=0,9731	1,01 [0,63; 1,62] p=0,9726	0,60 % [-33,90 %; 35,20 %] p=0,9726
UNBEKANNT	0	0/1 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline					
1. Quartil	6/6 (100,0 %)	2/4 (50,0 %)	NA [NA; NA] NA	2,00 [0,75; 5,33] p=0,1656	50,00 % [1,00 %; 99,00 %] p=0,0455
2. Quartil	14/15 (93,3 %)	4/4 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	0,93 [0,82; 1,07] p=0,3174	-6,70 % [-19,30 %; 6,00 %] p=0,3006
3. Quartil	11/14 (78,6 %)	3/4 (75,0 %)	1,22 [0,09; 16,43] p=0,8829	1,05 [0,56; 1,96] p=0,8846	3,60 % [-44,00 %; 51,10 %] p=0,8830

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
4. Quartil	5/6 (83,3 %)	6/8 (75,0 %)	1,67 [0,11; 24,26] p=0,7171	1,11 [0,65; 1,90] p=0,7004	8,30 % [-34,00 %; 50,60 %] p=0,6994
UNBEKANNT	0	0/1 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (< 25)	7/7 (100,0 %)	2/3 (66,7 %)	NA [NA; NA] NA	1,50 [0,67; 3,34] p=0,3206	33,30 % [-20,00 %; 86,70 %] p=0,2207
Übergewicht (25 bis < 30)	15/16 (93,8 %)	5/6 (83,3 %)	3,00 [0,16; 57,36] p=0,4596	1,13 [0,77; 1,64] p=0,5430	10,40 % [-21,70 %; 42,50 %] p=0,5247
Adipös (≥ 30)	14/18 (77,8 %)	8/11 (72,7 %)	1,31 [0,23; 7,41] p=0,7619	1,07 [0,69; 1,66] p=0,7639	5,10 % [-27,50 %; 37,60 %] p=0,7613
UNBEKANNT	0	0/1 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	35/40 (87,5 %)	12/18 (66,7 %)	3,50 [0,90; 13,58] p=0,0634	1,31 [0,93; 1,86] p=0,1246	20,80 % [-3,20 %; 44,90 %] p=0,0898
Andere	1/1 (100,0 %)	3/3 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) bei Diagnose					
<25	18/20 (90,0 %)	6/10 (60,0 %)	6,00 [0,87; 41,44] p=0,0569	1,50 [0,89; 2,54] p=0,1314	30,00 % [-3,10 %; 63,10 %] p=0,0756
>=25	18/21 (85,7 %)	9/11 (81,8 %)	1,33 [0,19; 9,47] p=0,7766	1,05 [0,75; 1,46] p=0,7815	3,90 % [-23,40 %; 31,20 %] p=0,7794
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)					
<15	14/17 (82,4 %)	9/12 (75,0 %)	1,56 [0,26; 9,47] p=0,6362	1,10 [0,74; 1,63] p=0,6416	7,40 % [-23,10 %; 37,80 %] p=0,6363
>=15	22/24 (91,7 %)	6/9 (66,7 %)	5,50 [0,74; 40,80] p=0,0790	1,38 [0,85; 2,22] p=0,1911	25,00 % [-7,70 %; 57,70 %] p=0,1343
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
< 20	13/16 (81,3 %)	7/9 (77,8 %)	1,24 [0,17; 9,25] p=0,8383	1,04 [0,69; 1,59] p=0,8389	3,50 % [-29,70 %; 36,70 %] p=0,8377
>= 20	23/25 (92,0 %)	8/12 (66,7 %)	5,75 [0,88; 37,62] p=0,0536	1,38 [0,91; 2,09] p=0,1295	25,30 % [-3,40 %; 54,00 %] p=0,0838
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	24/27 (88,9 %)	10/15 (66,7 %)	4,00 [0,80; 20,02] p=0,0825	1,33 [0,91; 1,95] p=0,1398	22,20 % [-4,40 %; 48,90 %] p=0,1020

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
4	12/14 (85,7 %)	5/6 (83,3 %)	1,20 [0,09; 16,44] p=0,8940	1,03 [0,68; 1,56] p=0,8946	2,40 % [-32,60 %; 37,40 %] p=0,8939
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	3/4 (75,0 %)	0/2 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	75,00 % [32,60 %; 100,00 %] p=0,0005
>=10	33/37 (89,2 %)	15/19 (78,9 %)	2,20 [0,48; 10,00] p=0,3041	1,13 [0,87; 1,46] p=0,3539	10,20 % [-10,60 %; 31,10 %] p=0,3364
Unbekannt	0/41 (0,0 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	7/9 (77,8 %)	2/3 (66,7 %)	1,75 [0,10; 30,84] p=0,7125	1,17 [0,49; 2,79] p=0,7293	11,10 % [-48,70 %; 71,00 %] p=0,7160
>= 20 %	29/32 (90,6 %)	13/18 (72,2 %)	3,72 [0,77; 17,94] p=0,0917	1,25 [0,92; 1,71] p=0,1478	18,40 % [-4,60 %; 41,40 %] p=0,1172
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	36/41 (87,8 %)	15/21 (71,4 %)	2,88 [0,76; 10,90] p=0,1131	1,23 [0,92; 1,65] p=0,1682	16,40 % [-5,40 %; 38,10 %] p=0,1403
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	12/14 (85,7 %)	5/8 (62,5 %)	3,60 [0,45; 28,56] p=0,2220	1,37 [0,77; 2,44] p=0,2840	23,20 % [-15,00 %; 61,40 %] p=0,2340
Therapie erhalten	24/27 (88,9 %)	10/13 (76,9 %)	2,40 [0,41; 13,98] p=0,3270	1,16 [0,83; 1,60] p=0,3851	12,00 % [-13,80 %; 37,80 %] p=0,3631
Unbekannt	0/41 (0,0 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	36/41 (87,8 %)	15/21 (71,4 %)	2,88 [0,76; 10,90] p=0,1131	1,23 [0,92; 1,65] p=0,1682	16,40 % [-5,40 %; 38,10 %] p=0,1403
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	36/41 (87,8 %)	15/21 (71,4 %)	2,88 [0,76; 10,90] p=0,1131	1,23 [0,92; 1,65] p=0,1682	16,40 % [-5,40 %; 38,10 %] p=0,1403
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	36/41 (87,8 %)	15/21 (71,4 %)	2,88 [0,76; 10,90] p=0,1131	1,23 [0,92; 1,65] p=0,1682	16,40 % [-5,40 %; 38,10 %] p=0,1403
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anti-TNF α Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	36/41 (87,8 %)	15/21 (71,4 %)	2,88 [0,76; 10,90] p=0,1131	1,23 [0,92; 1,65] p=0,1682	16,40 % [-5,40 %; 38,10 %] p=0,1403
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	36/41 (87,8 %)	15/21 (71,4 %)	2,88 [0,76; 10,90] p=0,1131	1,23 [0,92; 1,65] p=0,1682	16,40 % [-5,40 %; 38,10 %] p=0,1403
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	36/41 (87,8 %)	15/21 (71,4 %)	2,88 [0,76; 10,90] p=0,1131	1,23 [0,92; 1,65] p=0,1682	16,40 % [-5,40 %; 38,10 %] p=0,1403
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-139: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24 (VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/41 (2,4 %)	1/21 (4,8 %)	0,50 [0,03; 8,42] p=0,6270	0,51 [0,03; 7,79] p=0,6299	-2,30 % [-12,60 %; 7,90 %] p=0,6572
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-140: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24 (VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	22/41 (53,7 %)	9/21 (42,9 %)	1,54 [0,53; 4,46] p=0,4246	1,25 [0,71; 2,21] p=0,4395	10,80 % [-15,30 %; 36,90 %] p=0,4172
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	15/29 (51,7 %)	7/13 (53,8 %)	0,92 [0,25; 3,41] p=0,8999	0,96 [0,52; 1,77] p=0,8979	-2,10 % [-34,80 %; 30,50 %] p=0,8986
Weiblich	7/12 (58,3 %)	2/8 (25,0 %)	4,20 [0,59; 30,10] p=0,1525	2,33 [0,64; 8,49] p=0,1987	33,30 % [-7,60 %; 74,30 %] p=0,1108
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	0/1 (0,0 %)	0/1 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Nicht Nordamerika	22/40 (55,0 %)	9/20 (45,0 %)	1,49 [0,51; 4,39] p=0,4687	1,22 [0,70; 2,14] p=0,4823	10,00 % [-16,70 %; 36,70 %] p=0,4630
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
< 45 Jahre	12/19 (63,2 %)	5/11 (45,5 %)	2,06 [0,45; 9,30] p=0,3539	1,39 [0,67; 2,89] p=0,3790	17,70 % [-18,90 %; 54,30 %] p=0,3425

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
>= 45 bis < 65 Jahre	10/22 (45,5 %)	4/10 (40,0 %)	1,25 [0,27; 5,70] p=0,7766	1,14 [0,47; 2,76] p=0,7774	5,50 % [-31,40 %; 42,30 %] p=0,7715
>= 65 Jahre	0/41 (0,0 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
=<90 kg	16/26 (61,5 %)	4/9 (44,4 %)	2,00 [0,43; 9,27] p=0,3787	1,38 [0,63; 3,05] p=0,4201	17,10 % [-20,40 %; 54,60 %] p=0,3712
> 90 kg	6/15 (40,0 %)	5/11 (45,5 %)	0,80 [0,17; 3,86] p=0,7851	0,88 [0,36; 2,16] p=0,7798	-5,50 % [-43,90 %; 33,00 %] p=0,7811
UNBEKANNT	0	0/1 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline					
1. Quartil	2/6 (33,3 %)	1/4 (25,0 %)	1,50 [0,09; 25,39] p=0,7893	1,33 [0,17; 10,25] p=0,7822	8,30 % [-48,40 %; 65,10 %] p=0,7736
2. Quartil	11/15 (73,3 %)	2/4 (50,0 %)	2,75 [0,28; 26,61] p=0,3853	1,47 [0,53; 4,09] p=0,4646	23,30 % [-30,50 %; 77,20 %] p=0,3959
3. Quartil	6/14 (42,9 %)	3/4 (75,0 %)	0,25 [0,02; 3,04] p=0,2705	0,57 [0,25; 1,31] p=0,1854	-32,10 % [-81,90 %; 17,60 %] p=0,2052

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
4. Quartil	3/6 (50,0 %)	3/8 (37,5 %)	1,67 [0,19; 14,27] p=0,6522	1,33 [0,40; 4,43] p=0,6385	12,50 % [-39,70 %; 64,70 %] p=0,6389
UNBEKANNT	0	0/1 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (< 25)	3/7 (42,9 %)	1/3 (33,3 %)	1,50 [0,09; 25,39] p=0,7893	1,29 [0,21; 7,89] p=0,7860	9,50 % [-55,20 %; 74,20 %] p=0,7730
Übergewicht (25 bis < 30)	9/16 (56,3 %)	5/6 (83,3 %)	0,26 [0,02; 2,73] p=0,2505	0,68 [0,39; 1,18] p=0,1697	-27,10 % [-65,60 %; 11,40 %] p=0,1676
Adipös (≥ 30)	10/18 (55,6 %)	3/11 (27,3 %)	3,33 [0,66; 16,85] p=0,1442	2,04 [0,71; 5,82] p=0,1840	28,30 % [-6,60 %; 63,20 %] p=0,1124
UNBEKANNT	0	0/1 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	22/40 (55,0 %)	8/18 (44,4 %)	1,53 [0,50; 4,68] p=0,4606	1,24 [0,69; 2,23] p=0,4773	10,60 % [-17,10 %; 38,20 %] p=0,4543
Andere	0/1 (0,0 %)	1/3 (33,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30 % [-86,70 %; 20,00 %] p=0,2207

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) bei Diagnose					
<25	12/20 (60,0 %)	4/10 (40,0 %)	2,25 [0,48; 10,60] p=0,3088	1,50 [0,65; 3,47] p=0,3436	20,00 % [-17,20 %; 57,20 %] p=0,2918
>=25	10/21 (47,6 %)	5/11 (45,5 %)	1,09 [0,25; 4,71] p=0,9087	1,05 [0,48; 2,30] p=0,9078	2,20 % [-34,20 %; 38,50 %] p=0,9071
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsduer der Psoriasis (Jahre)					
<15	9/17 (52,9 %)	6/12 (50,0 %)	1,13 [0,26; 4,94] p=0,8781	1,06 [0,51; 2,18] p=0,8767	2,90 % [-34,00 %; 39,90 %] p=0,8759
>=15	13/24 (54,2 %)	3/9 (33,3 %)	2,36 [0,48; 11,73] p=0,2936	1,63 [0,60; 4,39] p=0,3387	20,80 % [-15,90 %; 57,50 %] p=0,2657
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
< 20	7/16 (43,8 %)	2/9 (22,2 %)	2,72 [0,43; 17,42] p=0,2916	1,97 [0,51; 7,54] p=0,3227	21,50 % [-14,90 %; 58,00 %] p=0,2470
>= 20	15/25 (60,0 %)	7/12 (58,3 %)	1,07 [0,26; 4,34] p=0,9240	1,03 [0,58; 1,83] p=0,9236	1,70 % [-32,20 %; 35,50 %] p=0,9232
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	13/27 (48,1 %)	5/15 (33,3 %)	1,86 [0,50; 6,90] p=0,3584	1,44 [0,64; 3,27] p=0,3769	14,80 % [-15,60 %; 45,20 %] p=0,3395

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
4	9/14 (64,3 %)	4/6 (66,7 %)	0,90 [0,12; 6,78] p=0,9206	0,96 [0,48; 1,92] p=0,9174	-2,40 % [-47,70 %; 42,90 %] p=0,9180
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	2/4 (50,0 %)	1/2 (50,0 %)	1,00 [0,03; 29,81] p=1,0000	1,00 [0,18; 5,46] p=1,0000	0,00 % [-84,90 %; 84,90 %] p=1,0000
>=10	20/37 (54,1 %)	8/19 (42,1 %)	1,62 [0,53; 4,94] p=0,4014	1,28 [0,70; 2,35] p=0,4185	11,90 % [-15,50 %; 39,30 %] p=0,3927
Unbekannt	0/41 (0,0 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	5/9 (55,6 %)	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	55,60 % [23,10 %; 88,00 %] p=0,0008
>= 20 %	17/32 (53,1 %)	9/18 (50,0 %)	1,13 [0,36; 3,60] p=0,8335	1,06 [0,60; 1,87] p=0,8335	3,10 % [-25,70 %; 32,00 %] p=0,8319
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	22/41 (53,7 %)	9/21 (42,9 %)	1,54 [0,53; 4,46] p=0,4246	1,25 [0,71; 2,21] p=0,4395	10,80 % [-15,30 %; 36,90 %] p=0,4172
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	9/14 (64,3 %)	3/8 (37,5 %)	3,00 [0,50; 18,17] p=0,2357	1,71 [0,65; 4,55] p=0,2791	26,80 % [-15,10 %; 68,70 %] p=0,2102
Therapie erhalten	13/27 (48,1 %)	6/13 (46,2 %)	1,08 [0,29; 4,08] p=0,9070	1,04 [0,52; 2,11] p=0,9065	2,00 % [-31,00 %; 35,00 %] p=0,9057
Unbekannt	0/41 (0,0 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	22/41 (53,7 %)	9/21 (42,9 %)	1,54 [0,53; 4,46] p=0,4246	1,25 [0,71; 2,21] p=0,4395	10,80 % [-15,30 %; 36,90 %] p=0,4172
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	22/41 (53,7 %)	9/21 (42,9 %)	1,54 [0,53; 4,46] p=0,4246	1,25 [0,71; 2,21] p=0,4395	10,80 % [-15,30 %; 36,90 %] p=0,4172
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	22/41 (53,7 %)	9/21 (42,9 %)	1,54 [0,53; 4,46] p=0,4246	1,25 [0,71; 2,21] p=0,4395	10,80 % [-15,30 %; 36,90 %] p=0,4172
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anti-TNF α Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	22/41 (53,7 %)	9/21 (42,9 %)	1,54 [0,53; 4,46] p=0,4246	1,25 [0,71; 2,21] p=0,4395	10,80 % [-15,30 %; 36,90 %] p=0,4172
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	22/41 (53,7 %)	9/21 (42,9 %)	1,54 [0,53; 4,46] p=0,4246	1,25 [0,71; 2,21] p=0,4395	10,80 % [-15,30 %; 36,90 %] p=0,4172
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	22/41 (53,7 %)	9/21 (42,9 %)	1,54 [0,53; 4,46] p=0,4246	1,25 [0,71; 2,21] p=0,4395	10,80 % [-15,30 %; 36,90 %] p=0,4172
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-141: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24 (VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	6/41 (14,6 %)	3/21 (14,3 %)	1,03 [0,23; 4,60] p=0,9708	1,02 [0,28; 3,69] p=0,9706	0,30 % [-18,10 %; 18,80 %] p=0,9705
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-142: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24 (VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	29/41 (70,7 %)	8/21 (38,1 %)	3,93 [1,30; 11,90] p=0,0139	1,86 [1,04; 3,32] p=0,0364	32,60 % [7,60 %; 57,60 %] p=0,0105
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	20/29 (69,0 %)	6/13 (46,2 %)	2,59 [0,68; 9,95] p=0,1644	1,49 [0,79; 2,82] p=0,2157	22,80 % [-9,10 %; 54,70 %] p=0,1611
Weiblich	9/12 (75,0 %)	2/8 (25,0 %)	9,00 [1,14; 71,04] p=0,0319	3,00 [0,86; 10,41] p=0,0834	50,00 % [11,30 %; 88,70 %] p=0,0114
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	1/1 (100,0 %)	0/1 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00 % [100,00 %; 100,00 %] NA
Nicht Nordamerika	28/40 (70,0 %)	8/20 (40,0 %)	3,50 [1,14; 10,74] p=0,0266	1,75 [0,99; 3,11] p=0,0559	30,00 % [4,30 %; 55,70 %] p=0,0224
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
< 45 Jahre	13/19 (68,4 %)	3/11 (27,3 %)	5,78 [1,12; 29,85] p=0,0323	2,51 [0,91; 6,90] p=0,0749	41,10 % [7,50 %; 74,80 %] p=0,0164

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
>= 45 bis < 65 Jahre	16/22 (72,7 %)	5/10 (50,0 %)	2,67 [0,56; 12,62] p=0,2169	1,45 [0,74; 2,84] p=0,2734	22,70 % [-13,40 %; 58,90 %] p=0,2178
>= 65 Jahre	0/41 (0,0 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
=<90 kg	17/26 (65,4 %)	3/9 (33,3 %)	3,78 [0,76; 18,79] p=0,0988	1,96 [0,75; 5,15] p=0,1713	32,10 % [-3,80 %; 67,90 %] p=0,0794
> 90 kg	12/15 (80,0 %)	5/11 (45,5 %)	4,80 [0,85; 27,20] p=0,0729	1,76 [0,88; 3,53] p=0,1109	34,50 % [-1,20 %; 70,30 %] p=0,0580
UNBEKANNT	0	0/1 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline					
1. Quartil	3/6 (50,0 %)	0/4 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00 % [10,00 %; 90,00 %] p=0,0143
2. Quartil	10/15 (66,7 %)	2/4 (50,0 %)	2,00 [0,21; 18,69] p=0,5501	1,33 [0,47; 3,78] p=0,5889	16,70 % [-37,80 %; 71,20 %] p=0,5489
3. Quartil	12/14 (85,7 %)	3/4 (75,0 %)	2,00 [0,13; 30,16] p=0,6222	1,14 [0,62; 2,09] p=0,6652	10,70 % [-35,50 %; 56,90 %] p=0,6496

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
4. Quartil	4/6 (66,7 %)	3/8 (37,5 %)	3,33 [0,36; 30,70] p=0,2980	1,78 [0,62; 5,12] p=0,2867	29,20 % [-21,30 %; 79,60 %] p=0,2574
UNBEKANNT	0	0/1 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (< 25)	4/7 (57,1 %)	1/3 (33,3 %)	2,67 [0,16; 45,14] p=0,5127	1,71 [0,31; 9,61] p=0,5400	23,80 % [-40,90 %; 88,50 %] p=0,4709
Übergewicht (25 bis < 30)	9/16 (56,3 %)	2/6 (33,3 %)	2,57 [0,36; 18,33] p=0,3496	1,69 [0,50; 5,67] p=0,3972	22,90 % [-22,00 %; 67,80 %] p=0,3168
Adipös (≥ 30)	16/18 (88,9 %)	5/11 (45,5 %)	9,60 [1,45; 63,50] p=0,0126	1,96 [1,00; 3,81] p=0,0490	43,40 % [10,60 %; 76,20 %] p=0,0095
UNBEKANNT	0	0/1 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	28/40 (70,0 %)	8/18 (44,4 %)	2,92 [0,92; 9,21] p=0,0658	1,58 [0,90; 2,74] p=0,1086	25,60 % [-1,40 %; 52,50 %] p=0,0635
Andere	1/1 (100,0 %)	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00 % [100,00 %; 100,00 %] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) bei Diagnose					
<25	14/20 (70,0 %)	4/10 (40,0 %)	3,50 [0,72; 17,09] p=0,1201	1,75 [0,78; 3,94] p=0,1765	30,00 % [-6,40 %; 66,40 %] p=0,1063
>=25	15/21 (71,4 %)	4/11 (36,4 %)	4,38 [0,93; 20,63] p=0,0590	1,96 [0,86; 4,49] p=0,1097	35,10 % [0,70 %; 69,40 %] p=0,0456
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)					
<15	12/17 (70,6 %)	2/12 (16,7 %)	12,00 [1,90; 75,72] p=0,0049	4,24 [1,15; 15,57] p=0,0298	53,90 % [23,70 %; 84,10 %] p=0,0005
>=15	17/24 (70,8 %)	6/9 (66,7 %)	1,21 [0,24; 6,27] p=0,8193	1,06 [0,63; 1,80] p=0,8221	4,20 % [-31,60 %; 39,90 %] p=0,8194
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
< 20	11/16 (68,8 %)	3/9 (33,3 %)	4,40 [0,77; 25,15] p=0,0934	2,06 [0,77; 5,50] p=0,1482	35,40 % [-2,80 %; 73,70 %] p=0,0697
>= 20	18/25 (72,0 %)	5/12 (41,7 %)	3,60 [0,85; 15,22] p=0,0790	1,73 [0,85; 3,52] p=0,1325	30,30 % [-2,60 %; 63,30 %] p=0,0715
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	18/27 (66,7 %)	4/15 (26,7 %)	5,50 [1,36; 22,22] p=0,0140	2,50 [1,04; 6,03] p=0,0414	40,00 % [11,40 %; 68,60 %] p=0,0061

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
4	11/14 (78,6 %)	4/6 (66,7 %)	1,83 [0,22; 15,33] p=0,5829	1,18 [0,63; 2,21] p=0,6084	11,90 % [-31,50 %; 55,30 %] p=0,5909
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	2/4 (50,0 %)	0/2 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00 % [1,00 %; 99,00 %] p=0,0455
>=10	27/37 (73,0 %)	8/19 (42,1 %)	3,71 [1,16; 11,89] p=0,0252	1,73 [0,99; 3,04] p=0,0554	30,90 % [4,50 %; 57,30 %] p=0,0220
Unbekannt	0/41 (0,0 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	5/9 (55,6 %)	1/3 (33,3 %)	2,50 [0,16; 38,60] p=0,5233	1,67 [0,30; 9,16] p=0,5567	22,20 % [-40,20 %; 84,70 %] p=0,4855
>= 20 %	24/32 (75,0 %)	7/18 (38,9 %)	4,71 [1,36; 16,29] p=0,0124	1,93 [1,05; 3,56] p=0,0356	36,10 % [9,10 %; 63,20 %] p=0,0089
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	29/41 (70,7 %)	8/21 (38,1 %)	3,93 [1,30; 11,90] p=0,0139	1,86 [1,04; 3,32] p=0,0364	32,60 % [7,60 %; 57,60 %] p=0,0105
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	10/14 (71,4 %)	3/8 (37,5 %)	4,17 [0,66; 26,29] p=0,1282	1,90 [0,73; 4,94] p=0,1855	33,90 % [-7,10 %; 75,00 %] p=0,1053
Therapie erhalten	19/27 (70,4 %)	5/13 (38,5 %)	3,80 [0,95; 15,25] p=0,0568	1,83 [0,88; 3,80] p=0,1047	31,90 % [0,30 %; 63,50 %] p=0,0475
Unbekannt	0/41 (0,0 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	29/41 (70,7 %)	8/21 (38,1 %)	3,93 [1,30; 11,90] p=0,0139	1,86 [1,04; 3,32] p=0,0364	32,60 % [7,60 %; 57,60 %] p=0,0105
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	29/41 (70,7 %)	8/21 (38,1 %)	3,93 [1,30; 11,90] p=0,0139	1,86 [1,04; 3,32] p=0,0364	32,60 % [7,60 %; 57,60 %] p=0,0105
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	29/41 (70,7 %)	8/21 (38,1 %)	3,93 [1,30; 11,90] p=0,0139	1,86 [1,04; 3,32] p=0,0364	32,60 % [7,60 %; 57,60 %] p=0,0105
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anti-TNF α Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	29/41 (70,7 %)	8/21 (38,1 %)	3,93 [1,30; 11,90] p=0,0139	1,86 [1,04; 3,32] p=0,0364	32,60 % [7,60 %; 57,60 %] p=0,0105
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PSC um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	29/41 (70,7 %)	8/21 (38,1 %)	3,93 [1,30; 11,90] p=0,0139	1,86 [1,04; 3,32] p=0,0364	32,60 % [7,60 %; 57,60 %] p=0,0105
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	29/41 (70,7 %)	8/21 (38,1 %)	3,93 [1,30; 11,90] p=0,0139	1,86 [1,04; 3,32] p=0,0364	32,60 % [7,60 %; 57,60 %] p=0,0105
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-143: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24 (VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/41 (2,4 %)	1/21 (4,8 %)	0,50 [0,03; 8,42] p=0,6270	0,51 [0,03; 7,79] p=0,6299	-2,30 % [-12,60 %; 7,90 %] p=0,6572
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-144: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28 (VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	22/41 (53,7 %)	14/21 (66,7 %)	0,58 [0,19; 1,73] p=0,3299	0,80 [0,53; 1,22] p=0,3055	-13,00 % [-38,30 %; 12,30 %] p=0,3133
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	16/29 (55,2 %)	7/13 (53,8 %)	1,05 [0,28; 3,92] p=0,9371	1,02 [0,56; 1,87] p=0,9367	1,30 % [-31,30 %; 33,90 %] p=0,9364
Weiblich	6/12 (50,0 %)	7/8 (87,5 %)	0,14 [0,01; 1,55] p=0,0932	0,57 [0,31; 1,07] p=0,0785	-37,50 % [-73,90 %; -1,10 %] p=0,0435
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	1/1 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Nicht Nordamerika	21/40 (52,5 %)	13/20 (65,0 %)	0,60 [0,20; 1,80] p=0,3610	0,81 [0,52; 1,25] p=0,3373	-12,50 % [-38,50 %; 13,50 %] p=0,3462

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
< 45 Jahre	12/19 (63,2 %)	10/11 (90,9 %)	0,17 [0,02; 1,64] p=0,1034	0,69 [0,47; 1,03] p=0,0679	-27,80 % [-55,30 %; -0,20 %] p=0,0484
>= 45 bis < 65 Jahre	10/22 (45,5 %)	4/10 (40,0 %)	1,25 [0,27; 5,70] p=0,7766	1,14 [0,47; 2,76] p=0,7774	5,50 % [-31,40 %; 42,30 %] p=0,7715
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
=<90 kg	14/26 (53,8 %)	6/9 (66,7 %)	0,58 [0,12; 2,85] p=0,5091	0,81 [0,45; 1,45] p=0,4729	-12,80 % [-49,10 %; 23,50 %] p=0,4885
> 90 kg	8/15 (53,3 %)	7/11 (63,6 %)	0,65 [0,13; 3,21] p=0,6064	0,84 [0,44; 1,61] p=0,5948	-10,30 % [-48,30 %; 27,70 %] p=0,5953
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline					
1. Quartil	4/6 (66,7 %)	3/4 (75,0 %)	0,67 [0,04; 11,29] p=0,7893	0,89 [0,40; 1,98] p=0,7730	-8,30 % [-65,10 %; 48,40 %] p=0,7736
2. Quartil	8/15 (53,3 %)	3/4 (75,0 %)	0,38 [0,03; 4,55] p=0,4478	0,71 [0,34; 1,49] p=0,3650	-21,70 % [-71,00 %; 27,70 %] p=0,3898
3. Quartil	7/14 (50,0 %)	2/4 (50,0 %)	1,00 [0,11; 9,23] p=1,0000	1,00 [0,33; 3,04] p=1,0000	0,00 % [-55,60 %; 55,60 %] p=1,0000

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
4. Quartil	3/6 (50,0 %)	5/8 (62,5 %)	0,60 [0,07; 5,14] p=0,6522	0,80 [0,31; 2,10] p=0,6499	-12,50 % [-64,70 %; 39,70 %] p=0,6389
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (< 25)	4/7 (57,1 %)	3/3 (100,0 %)	NA [NA; NA] p=0,1985	0,57 [0,30; 1,09] p=0,0873	-42,90 % [-79,50 %; -6,20 %] p=0,0219
Übergewicht (25 bis < 30)	10/16 (62,5 %)	3/6 (50,0 %)	1,67 [0,25; 11,07] p=0,6038	1,25 [0,52; 3,03] p=0,6214	12,50 % [-34,00 %; 59,00 %] p=0,5984
Adipös (≥ 30)	8/18 (44,4 %)	7/11 (63,6 %)	0,46 [0,10; 2,13] p=0,3241	0,70 [0,35; 1,38] p=0,3029	-19,20 % [-55,70 %; 17,30 %] p=0,3032
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	21/40 (52,5 %)	11/18 (61,1 %)	0,70 [0,23; 2,18] p=0,5453	0,86 [0,54; 1,38] p=0,5282	-8,60 % [-35,90 %; 18,70 %] p=0,5368
Andere	1/1 (100,0 %)	3/3 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: Alter (Jahre) bei Diagnose					
<25	11/20 (55,0 %)	6/10 (60,0 %)	0,81 [0,17; 3,81] p=0,7978	0,92 [0,48; 1,74] p=0,7908	-5,00 % [-42,40 %; 32,40 %] p=0,7932
≥25	11/21 (52,4 %)	8/11 (72,7 %)	0,41 [0,09; 2,00] p=0,2733	0,72 [0,42; 1,24] p=0,2381	-20,30 % [-54,20 %; 13,50 %] p=0,2394

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)					
<15	10/17 (58,8 %)	11/12 (91,7 %)	0,13 [0,01; 1,25] p=0,0555	0,64 [0,42; 0,99] p=0,0445	-32,80 % [-61,00 %; -4,70 %] p=0,0222
>=15	12/24 (50,0 %)	3/9 (33,3 %)	2,00 [0,40; 9,91] p=0,3991	1,50 [0,55; 4,11] p=0,4299	16,70 % [-20,10 %; 53,40 %] p=0,3737
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
< 20	8/16 (50,0 %)	7/9 (77,8 %)	0,29 [0,04; 1,82] p=0,1824	0,64 [0,35; 1,17] p=0,1501	-27,80 % [-64,40 %; 8,80 %] p=0,1366
>= 20	14/25 (56,0 %)	7/12 (58,3 %)	0,91 [0,23; 3,66] p=0,8948	0,96 [0,53; 1,73] p=0,8923	-2,30 % [-36,30 %; 31,70 %] p=0,8930
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	17/27 (63,0 %)	10/15 (66,7 %)	0,85 [0,23; 3,21] p=0,8125	0,94 [0,60; 1,50] p=0,8076	-3,70 % [-33,70 %; 26,30 %] p=0,8089
4	5/14 (35,7 %)	4/6 (66,7 %)	0,28 [0,04; 2,09] p=0,2140	0,54 [0,22; 1,32] p=0,1751	-31,00 % [-76,30 %; 14,40 %] p=0,1806
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	4/4 (100,0 %)	1/2 (50,0 %)	NA [NA; NA] p=0,1573	2,00 [0,50; 8,00] p=0,3269	50,00 % [-19,30 %; 100,00 %] p=0,1573

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
≥10	18/37 (48,6 %)	13/19 (68,4 %)	0,44 [0,14; 1,40] p=0,1625	0,71 [0,45; 1,12] p=0,1378	-19,80 % [-46,20 %; 6,60 %] p=0,1419
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	6/9 (66,7 %)	3/3 (100,0 %)	NA [NA; NA] p=0,2689	0,67 [0,42; 1,06] p=0,0854	-33,30 % [-64,10 %; -2,50 %] p=0,0339
≥ 20 %	16/32 (50,0 %)	11/18 (61,1 %)	0,64 [0,20; 2,06] p=0,4538	0,82 [0,49; 1,36] p=0,4368	-11,10 % [-39,50 %; 17,30 %] p=0,4434
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	4/14 (28,6 %)	5/8 (62,5 %)	0,24 [0,04; 1,51] p=0,1282	0,46 [0,17; 1,23] p=0,1201	-33,90 % [-75,00 %; 7,10 %] p=0,1053
Therapie erhalten	18/27 (66,7 %)	9/13 (69,2 %)	0,89 [0,21; 3,69] p=0,8728	0,96 [0,61; 1,51] p=0,8694	-2,60 % [-33,30 %; 28,20 %] p=0,8702
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-145: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen (signifikante SOC/PT) für jegliche unerwünschte Ereignisse auf SOC/PT Ebene zu Woche 28 (VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse auf SOC/PT Ebene zu Woche 28; Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Nasopharyngitis (PT)					
Gesamtpopulation	3/41 (7,3 %)	6/21 (28,6 %)	0,20 [0,04; 0,89] p=0,0257	0,26 [0,07; 0,92] p=0,0373	-21,30 % [-42,20 %; -0,40 %] p=0,0462
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-146: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 28 (VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 28, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	3/41 (7,3 %)	1/21 (4,8 %)	1,58 [0,15; 16,18] p=0,7006	1,54 [0,17; 13,88] p=0,7021	2,60 % [-9,50 %; 14,70 %] p=0,6790
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-147: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28 (VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/41 (0,0 %)	1/21 (4,8 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-148: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28 (VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 28, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/41 (0,0 %)	0/21 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-149: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 (VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	14/41 (34,1 %)	10/21 (47,6 %)	0,57 [0,20; 1,67] p=0,3066	0,72 [0,39; 1,33] p=0,2915	-13,50 % [-39,30 %; 12,40 %] p=0,3065
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	10/29 (34,5 %)	7/13 (53,8 %)	0,45 [0,12; 1,71] p=0,2429	0,64 [0,32; 1,30] p=0,2190	-19,40 % [-51,50 %; 12,80 %] p=0,2378
Weiblich	4/12 (33,3 %)	3/8 (37,5 %)	0,83 [0,13; 5,40] p=0,8520	0,89 [0,27; 2,95] p=0,8475	-4,20 % [-47,00 %; 38,70 %] p=0,8489
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	1/1 (100,0 %)	0/1 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00 % [100,00 %; 100,00 %] NA
Nicht Nordamerika	13/40 (32,5 %)	10/20 (50,0 %)	0,48 [0,16; 1,44] p=0,1925	0,65 [0,35; 1,22] p=0,1772	-17,50 % [-43,80 %; 8,80 %] p=0,1919
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
=<90 kg	7/26 (26,9 %)	4/9 (44,4 %)	0,46 [0,10; 2,22] p=0,3361	0,61 [0,23; 1,59] p=0,3095	-17,50 % [-54,20 %; 19,10 %] p=0,3490

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
> 90 kg	7/15 (46,7 %)	6/11 (54,5 %)	0,73 [0,15; 3,47] p=0,6971	0,86 [0,40; 1,84] p=0,6890	-7,90 % [-46,70 %; 30,90 %] p=0,6904
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (< 25)	1/7 (14,3 %)	1/3 (33,3 %)	0,33 [0,01; 8,18] p=0,5127	0,43 [0,04; 4,82] p=0,4925	-19,00 % [-78,40 %; 40,30 %] p=0,5290
Übergewicht (25 bis < 30)	6/16 (37,5 %)	2/6 (33,3 %)	1,20 [0,17; 8,66] p=0,8597	1,13 [0,31; 4,11] p=0,8587	4,20 % [-40,40 %; 48,70 %] p=0,8546
Adipös (≥ 30)	7/18 (38,9 %)	7/11 (63,6 %)	0,36 [0,08; 1,72] p=0,2035	0,61 [0,29; 1,27] p=0,1869	-24,70 % [-61,00 %; 11,50 %] p=0,1811
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	13/40 (32,5 %)	8/18 (44,4 %)	0,60 [0,19; 1,88] p=0,3854	0,73 [0,37; 1,45] p=0,3689	-11,90 % [-39,10 %; 15,20 %] p=0,3887
Andere	1/1 (100,0 %)	2/3 (66,7 %)	NA [NA; NA] NA	1,50 [0,67; 3,34] p=0,3206	33,30 % [-20,00 %; 86,70 %] p=0,2207
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: Alter (Jahre) bei Diagnose					
<25	6/20 (30,0 %)	4/10 (40,0 %)	0,64 [0,13; 3,14] p=0,5902	0,75 [0,27; 2,06] p=0,5775	-10,00 % [-46,40 %; 26,40 %] p=0,5903

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
≥25	8/21 (38,1 %)	6/11 (54,5 %)	0,51 [0,12; 2,25] p=0,3805	0,70 [0,32; 1,50] p=0,3590	-16,50 % [-52,50 %; 19,60 %] p=0,3707
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)					
<15	6/17 (35,3 %)	7/12 (58,3 %)	0,39 [0,09; 1,78] p=0,2273	0,60 [0,27; 1,35] p=0,2194	-23,00 % [-59,00 %; 12,90 %] p=0,2094
≥15	8/24 (33,3 %)	3/9 (33,3 %)	1,00 [0,20; 5,08] p=1,0000	1,00 [0,34; 2,96] p=1,0000	0,00 % [-36,10 %; 36,10 %] p=1,0000
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
< 20	5/16 (31,3 %)	6/9 (66,7 %)	0,23 [0,04; 1,30] p=0,0934	0,47 [0,20; 1,11] p=0,0846	-35,40 % [-73,70 %; 2,80 %] p=0,0697
≥ 20	9/25 (36,0 %)	4/12 (33,3 %)	1,13 [0,26; 4,80] p=0,8753	1,08 [0,41; 2,81] p=0,8746	2,70 % [-30,00 %; 35,30 %] p=0,8728
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: IGA-Wert zu Baseline					
<4	12/27 (44,4 %)	7/15 (46,7 %)	0,91 [0,26; 3,25] p=0,8910	0,95 [0,48; 1,89] p=0,8891	-2,20 % [-33,70 %; 29,20 %] p=0,8898
4	2/14 (14,3 %)	3/6 (50,0 %)	0,17 [0,02; 1,49] p=0,0995	0,29 [0,06; 1,30] p=0,1044	-35,70 % [-79,70 %; 8,30 %] p=0,1117

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	2/4 (50,0 %)	0/2 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00 % [1,00 %; 99,00 %] p=0,0455
>=10	12/37 (32,4 %)	10/19 (52,6 %)	0,43 [0,14; 1,34] p=0,1464	0,62 [0,33; 1,16] p=0,1327	-20,20 % [-47,20 %; 6,80 %] p=0,1433
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
< 20 %	4/9 (44,4 %)	2/3 (66,7 %)	0,40 [0,03; 6,18] p=0,5233	0,67 [0,23; 1,97] p=0,4632	-22,20 % [-84,70 %; 40,20 %] p=0,4855
>= 20 %	10/32 (31,3 %)	8/18 (44,4 %)	0,57 [0,17; 1,87] p=0,3557	0,70 [0,34; 1,46] p=0,3434	-13,20 % [-41,20 %; 14,80 %] p=0,3560
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	14/41 (34,1 %)	10/21 (47,6 %)	0,57 [0,20; 1,67] p=0,3066	0,72 [0,39; 1,33] p=0,2915	-13,50 % [-39,30 %; 12,40 %] p=0,3065
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	3/14 (21,4 %)	3/8 (37,5 %)	0,46 [0,07; 3,09] p=0,4263	0,57 [0,15; 2,19] p=0,4144	-16,10 % [-55,90 %; 23,80 %] p=0,4292

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Therapie erhalten	11/27 (40,7 %)	7/13 (53,8 %)	0,59 [0,15; 2,24] p=0,4410	0,76 [0,38; 1,49] p=0,4204	-13,10 % [-45,90 %; 19,70 %] p=0,4340
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	14/41 (34,1 %)	10/21 (47,6 %)	0,57 [0,20; 1,67] p=0,3066	0,72 [0,39; 1,33] p=0,2915	-13,50 % [-39,30 %; 12,40 %] p=0,3065
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	14/41 (34,1 %)	10/21 (47,6 %)	0,57 [0,20; 1,67] p=0,3066	0,72 [0,39; 1,33] p=0,2915	-13,50 % [-39,30 %; 12,40 %] p=0,3065
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	14/41 (34,1 %)	10/21 (47,6 %)	0,57 [0,20; 1,67] p=0,3066	0,72 [0,39; 1,33] p=0,2915	-13,50 % [-39,30 %; 12,40 %] p=0,3065
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: Anti-TNFα Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	14/41 (34,1 %)	10/21 (47,6 %)	0,57 [0,20; 1,67] p=0,3066	0,72 [0,39; 1,33] p=0,2915	-13,50 % [-39,30 %; 12,40 %] p=0,3065

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	14/41 (34,1 %)	10/21 (47,6 %)	0,57 [0,20; 1,67] p=0,3066	0,72 [0,39; 1,33] p=0,2915	-13,50 % [-39,30 %; 12,40 %] p=0,3065
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	14/41 (34,1 %)	10/21 (47,6 %)	0,57 [0,20; 1,67] p=0,3066	0,72 [0,39; 1,33] p=0,2915	-13,50 % [-39,30 %; 12,40 %] p=0,3065
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-150: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen (signifikante SOC/PT) für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden auf SOC/PT Ebene zu Woche 28 (VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden auf SOC/PT Ebene zu Woche 28; Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Nasopharyngitis (PT)					
Gesamtpopulation	3/41 (7,3 %)	6/21 (28,6 %)	0,20 [0,04; 0,89] p=0,0257	0,26 [0,07; 0,92] p=0,0373	-21,30 % [-42,20 %; -0,40 %] p=0,0462
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-151: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28 (VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	6/41 (14,6 %)	5/21 (23,8 %)	0,55 [0,15; 2,07] p=0,3747	0,61 [0,21; 1,78] p=0,3699	-9,20 % [-30,40 %; 12,00 %] p=0,3960
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	5/29 (17,2 %)	5/13 (38,5 %)	0,33 [0,08; 1,46] p=0,1403	0,45 [0,16; 1,28] p=0,1353	-21,20 % [-51,00 %; 8,60 %] p=0,1629
Weiblich	1/12 (8,3 %)	0/8 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30 % [-7,30 %; 24,00 %] p=0,2963
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28, Subgruppe: Geografische Region					
Nordamerika	0/1 (0,0 %)	0/1 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Nicht Nordamerika	6/40 (15,0 %)	5/20 (25,0 %)	0,53 [0,14; 2,01] p=0,3494	0,60 [0,21; 1,73] p=0,3442	-10,00 % [-32,00 %; 12,00 %] p=0,3723

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	6/40 (15,0 %)	5/18 (27,8 %)	0,46 [0,12; 1,77] p=0,2549	0,54 [0,19; 1,54] p=0,2493	-12,80 % [-36,20 %; 10,70 %] p=0,2858
Andere	0/1 (0,0 %)	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28, Subgruppe: DLQI-Wert zu Baseline					
<10	0/4 (0,0 %)	0/2 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥10	6/37 (16,2 %)	5/19 (26,3 %)	0,54 [0,14; 2,08] p=0,3721	0,62 [0,22; 1,76] p=0,3661	-10,10 % [-33,20 %; 13,00 %] p=0,3913
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28, Subgruppe: Psoriasis Arthritis					
Ja	6/41 (14,6 %)	5/21 (23,8 %)	0,55 [0,15; 2,07] p=0,3747	0,61 [0,21; 1,78] p=0,3699	-9,20 % [-30,40 %; 12,00 %] p=0,3960
Nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28, Subgruppe: Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)					
Therapie nie erhalten	0/14 (0,0 %)	0/8 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	6/27 (22,2 %)	5/13 (38,5 %)	0,46 [0,11; 1,93] p=0,2874	0,58 [0,22; 1,55] p=0,2752	-16,20 % [-47,00 %; 14,50 %] p=0,3006
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	6/41 (14,6 %)	5/21 (23,8 %)	0,55 [0,15; 2,07] p=0,3747	0,61 [0,21; 1,78] p=0,3699	-9,20 % [-30,40 %; 12,00 %] p=0,3960
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28, Subgruppe: Biologika					
Therapie nie erhalten	6/41 (14,6 %)	5/21 (23,8 %)	0,55 [0,15; 2,07] p=0,3747	0,61 [0,21; 1,78] p=0,3699	-9,20 % [-30,40 %; 12,00 %] p=0,3960
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28, Subgruppe: Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	6/41 (14,6 %)	5/21 (23,8 %)	0,55 [0,15; 2,07] p=0,3747	0,61 [0,21; 1,78] p=0,3699	-9,20 % [-30,40 %; 12,00 %] p=0,3960
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28, Subgruppe: Anti-TNFα Wirkstoff					
Therapie nie erhalten	6/41 (14,6 %)	5/21 (23,8 %)	0,55 [0,15; 2,07] p=0,3747	0,61 [0,21; 1,78] p=0,3699	-9,20 % [-30,40 %; 12,00 %] p=0,3960
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28, Subgruppe: IL-12/23-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	6/41 (14,6 %)	5/21 (23,8 %)	0,55 [0,15; 2,07] p=0,3747	0,61 [0,21; 1,78] p=0,3699	-9,20 % [-30,40 %; 12,00 %] p=0,3960
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28, Subgruppe: IL-17-Inhibitoren					
Therapie nie erhalten	6/41 (14,6 %)	5/21 (23,8 %)	0,55 [0,15; 2,07] p=0,3747	0,61 [0,21; 1,78] p=0,3699	-9,20 % [-30,40 %; 12,00 %] p=0,3960
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPS: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-152: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 (VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/41 (2,4 %)	4/21 (19,0 %)	0,11 [0,01; 1,02] p=0,0242	0,13 [0,01; 1,07] p=0,0583	-16,60 % [-34,10 %; 0,80 %] p=0,0621
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-153: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen (signifikante SOC/PT) für unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 auf SOC/PT Ebene zu Woche 28 (VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle auf SOC/PT Ebene zu Woche 28; Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
Gesamtpopulation	1/41 (2,4 %)	4/21 (19,0 %)	0,11 [0,01; 1,02] p=0,0242	0,13 [0,01; 1,07] p=0,0583	-16,60 % [-34,10 %; 0,80 %] p=0,0621
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; NAPSI: Nail Psoriasis Area and Severity Index; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PUVA: Exposition mit Psoralen + Ultraviolett-A; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)					

Anhang 4-H: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse (Haupt- und Subgruppenanalyse)

In diesem Anhang 4-H werden die Haupt- und Subgruppenanalysen der Meta-Analyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 tabellarisch dargestellt.

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
PASI 100	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	3,08	1,23	7,70	0,0163	0,8582	NA
PASI 100	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	2,24	1,11	4,50	0,0239	0,9278	NA
PASI 100	Geschlecht	Männlich			OR	3,07	1,04	9,07	0,0419	0,9817	0,9585
PASI 100	Geschlecht	Weiblich			OR	2,91	0,49	17,26	0,2399	0,8241	0,9585
PASI 100	Geschlecht	Männlich			RR	2,14	0,97	4,69	0,0579	0,9519	0,9161
PASI 100	Geschlecht	Weiblich			RR	2,34	0,53	10,25	0,2594	0,8493	0,9161
PASI 100	Geografische Region	Nordamerika			OR	4,58	0,28	75,81	0,2882	0,7090	0,7775
PASI 100	Geografische Region	Nicht Nordamerika			OR	2,98	1,14	7,83	0,0264	0,9825	0,7775
PASI 100	Geografische Region	Nordamerika			RR	2,43	0,50	11,75	0,2682	0,8008	0,9090
PASI 100	Geografische Region	Nicht Nordamerika			RR	2,20	1,05	4,61	0,0369	0,9102	0,9090
PASI 100	Alter (Jahre) zu Baseline	< 45 Jahre			OR	2,10	0,45	9,86	0,3463	0,3544	0,5421
PASI 100	Alter (Jahre) zu Baseline	>= 45 bis < 65 Jahre			OR	3,94	1,07	14,57	0,0395	0,4602	0,5421
PASI 100	Alter (Jahre) zu Baseline	< 45 Jahre			RR	1,63	0,49	5,44	0,4260	0,3467	0,6694
PASI 100	Alter (Jahre) zu Baseline	>= 45 bis < 65 Jahre			RR	2,27	0,91	5,62	0,0773	0,3557	0,6694
PASI 100	Gewicht (kg) zu Baseline	=< 90 kg			OR	1,60	0,49	5,27	0,4384	0,6770	0,1886
PASI 100	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg			OR	6,29	1,20	32,99	0,0295	0,7810	0,1886
PASI 100	Gewicht (kg) zu Baseline	=< 90 kg			RR	1,37	0,61	3,11	0,4455	0,7670	0,1865
PASI 100	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg			RR	4,08	1,02	16,37	0,0476	0,8853	0,1865
PASI 100	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	1. Quartil			OR	1,66	0,25	10,88	0,5978	0,3294	0,8403
PASI 100	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	2. Quartil			OR	6,05	0,61	59,73	0,1232	0,7965	0,8403
PASI 100	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	3. Quartil			OR	3,25	0,56	18,74	0,1880	0,2895	0,8403
PASI 100	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	4. Quartil			OR	2,08	0,26	16,36	0,4862	0,5574	0,8403

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
PASI 100	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	1. Quartil			RR	1,35	0,57	3,20	0,5027	0,4691	0,7710
PASI 100	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	2. Quartil			RR	3,98	0,54	29,08	0,1739	0,9199	0,7710
PASI 100	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	3. Quartil			RR	2,22	0,57	8,62	0,2493	0,3223	0,7710
PASI 100	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	4. Quartil			RR	1,72	0,35	8,56	0,5067	0,5512	0,7710
PASI 100	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (< 25)			OR	1,83	0,23	14,44	0,5642	0,7050	0,7163
PASI 100	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)			OR	2,29	0,49	10,66	0,2892	0,8247	0,7163
PASI 100	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (>= 30)			OR	4,72	1,02	21,80	0,0469	0,9465	0,7163
PASI 100	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (< 25)			RR	1,52	0,36	6,34	0,5660	0,8063	0,6857
PASI 100	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)			RR	1,67	0,59	4,73	0,3355	0,7505	0,6857
PASI 100	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (>= 30)			RR	3,04	0,95	9,69	0,0607	0,8175	0,6857
PASI 100	Abstammung	Weiß			OR	2,92	1,14	7,47	0,0251	0,7820	NA
PASI 100	Abstammung	Weiß			RR	2,11	1,06	4,19	0,0340	0,7667	NA
PASI 100	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25			OR	2,01	0,49	8,18	0,3309	0,9027	0,4457
PASI 100	Alter (Jahre) bei Diagnose	>= 25			OR	4,17	1,20	14,56	0,0251	0,7858	0,4457
PASI 100	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25			RR	1,68	0,57	4,91	0,3447	0,9236	0,5142
PASI 100	Alter (Jahre) bei Diagnose	>= 25			RR	2,71	1,04	7,07	0,0418	0,8940	0,5142
PASI 100	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15			OR	3,34	0,88	12,77	0,0773	0,6398	0,8613
PASI 100	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	>= 15			OR	2,84	0,79	10,14	0,1086	0,8401	0,8613
PASI 100	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15			RR	2,28	0,85	6,14	0,1020	0,6560	0,9218
PASI 100	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	>= 15			RR	2,13	0,80	5,67	0,1308	0,7751	0,9218

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
PASI 100	PASI-Wert zu Baseline	< 20			OR	7,51	1,41	39,95	0,0180	0,9377	0,1223
PASI 100	PASI-Wert zu Baseline	>= 20			OR	1,48	0,44	4,94	0,5233	0,5333	0,1223
PASI 100	PASI-Wert zu Baseline	< 20			RR	3,95	1,05	14,95	0,0428	0,8532	0,1917
PASI 100	PASI-Wert zu Baseline	>= 20			RR	1,35	0,54	3,35	0,5157	0,5843	0,1917
PASI 100	IGA-Wert zu Baseline	<4			OR	5,17	1,38	19,31	0,0146	0,3251	0,1662
PASI 100	IGA-Wert zu Baseline	4			OR	1,15	0,21	6,13	0,8731	0,3163	0,1662
PASI 100	IGA-Wert zu Baseline	<4			RR	3,00	1,09	8,24	0,0333	0,2740	0,1311
PASI 100	IGA-Wert zu Baseline	4			RR	0,98	0,34	2,79	0,9643	0,3390	0,1311
PASI 100	DLQI-Wert zu Baseline	< 10			OR	1,41	0,19	10,32	0,7375	0,6173	0,3750
PASI 100	DLQI-Wert zu Baseline	>= 10			OR	3,94	1,31	11,85	0,0146	0,8540	0,3750
PASI 100	DLQI-Wert zu Baseline	< 10			RR	1,24	0,42	3,70	0,6982	0,7169	0,2600
PASI 100	DLQI-Wert zu Baseline	>= 10			RR	2,78	1,15	6,71	0,0228	0,8162	0,2600
PASI 100	BSA-Wert zu Baseline	< 20%			OR	2,44	0,40	14,98	0,3350	0,7506	0,8072
PASI 100	BSA-Wert zu Baseline	>= 20%			OR	3,17	1,10	9,15	0,0328	0,9464	0,8072
PASI 100	BSA-Wert zu Baseline	< 20%			RR	1,67	0,51	5,48	0,4002	0,7239	0,6821
PASI 100	BSA-Wert zu Baseline	>= 20%			RR	2,25	1,01	4,99	0,0461	0,8015	0,6821
PASI 100	Psoriasis Arthritis	Ja			OR	3,08	1,23	7,70	0,0163	0,8582	NA
PASI 100	Psoriasis Arthritis	Ja			RR	2,24	1,11	4,50	0,0239	0,9278	NA
PASI 100	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten			OR	3,18	0,70	14,48	0,1347	0,2944	0,8897
PASI 100	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten			OR	2,77	0,84	9,15	0,0939	0,3145	0,8897
PASI 100	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten			RR	2,19	0,70	6,87	0,1804	0,2914	0,8843
PASI 100	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten			RR	1,96	0,80	4,81	0,1410	0,3537	0,8843

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
PASI 100	Nicht-biologische systemische Therapie	Therapie erhalten			OR	3,08	1,23	7,70	0,0163	0,8582	NA
PASI 100	Nicht-biologische systemische Therapie	Therapie erhalten			RR	2,24	1,11	4,50	0,0239	0,9278	NA
PASI 100	Biologika	Therapie nie erhalten			OR	3,08	1,23	7,70	0,0163	0,8582	NA
PASI 100	Biologika	Therapie nie erhalten			RR	2,24	1,11	4,50	0,0239	0,9278	NA
PASI 100	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika	Therapie erhalten			OR	3,08	1,23	7,70	0,0163	0,8582	NA
PASI 100	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika	Therapie erhalten			RR	2,24	1,11	4,50	0,0239	0,9278	NA
PASI 100	Anti-TNF α Wirkstoff	Therapie nie erhalten			OR	3,08	1,23	7,70	0,0163	0,8582	NA
PASI 100	Anti-TNF α Wirkstoff	Therapie nie erhalten			RR	2,24	1,11	4,50	0,0239	0,9278	NA
PASI 100	IL-12/23-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			OR	3,08	1,23	7,70	0,0163	0,8582	NA
PASI 100	IL-12/23-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			RR	2,24	1,11	4,50	0,0239	0,9278	NA
PASI 100	IL-17-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			OR	3,08	1,23	7,70	0,0163	0,8582	NA
PASI 100	IL-17-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			RR	2,24	1,11	4,50	0,0239	0,9278	NA
PASI 90	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	3,95	1,70	9,18	0,0014	0,9793	NA
PASI 90	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,62	1,17	2,24	0,0038	0,9423	NA
PASI 90	Geschlecht	Männlich			OR	2,57	0,90	7,37	0,0788	0,5706	0,2071
PASI 90	Geschlecht	Weiblich			OR	8,53	1,83	39,74	0,0063	0,4842	0,2071
PASI 90	Geschlecht	Männlich			RR	1,34	0,95	1,88	0,0903	0,6200	0,1614
PASI 90	Geschlecht	Weiblich			RR	2,44	1,13	5,25	0,0224	0,5237	0,1614
PASI 90	Geografische Region	Nordamerika			OR	1,18	0,07	19,61	0,9061	0,2629	0,3944
PASI 90	Geografische Region	Nicht Nordamerika			OR	4,26	1,75	10,32	0,0014	0,5708	0,3944
PASI 90	Geografische Region	Nordamerika			RR	1,05	0,30	3,67	0,9346	0,2773	0,4849

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
PASI 90	Geografische Region	Nicht Nordamerika			RR	1,67	1,18	2,37	0,0038	0,6356	0,4849
PASI 90	Alter (Jahre) zu Baseline	>= 45 bis < 65 Jahre			OR	5,03	1,51	16,76	0,0085	0,3639	NA
PASI 90	Alter (Jahre) zu Baseline	< 45 Jahre			RR	1,50	1,04	2,16	0,0308	0,8194	0,5734
PASI 90	Alter (Jahre) zu Baseline	>= 45 bis < 65 Jahre			RR	1,78	1,09	2,91	0,0208	0,9255	0,5734
PASI 90	Gewicht (kg) zu Baseline	=< 90 kg			OR	3,56	1,10	11,56	0,0347	0,7325	0,9795
PASI 90	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg			OR	3,48	1,00	12,17	0,0508	0,4651	0,9795
PASI 90	Gewicht (kg) zu Baseline	=< 90 kg			RR	1,48	0,98	2,23	0,0622	0,8970	0,7511
PASI 90	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg			RR	1,65	0,97	2,81	0,0665	0,6527	0,7511
PASI 90	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	1. Quartil			OR	4,05	0,54	30,37	0,1736	0,8438	0,7567
PASI 90	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	2. Quartil			OR	3,07	0,55	17,09	0,2013	0,4032	0,7567
PASI 90	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	3. Quartil			OR	6,15	1,15	32,99	0,0341	0,2513	0,7567
PASI 90	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	4. Quartil			OR	1,60	0,26	9,78	0,6090	0,7262	0,7567
PASI 90	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	1. Quartil			RR	1,49	0,79	2,80	0,2215	0,7858	0,6797
PASI 90	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	2. Quartil			RR	1,46	0,70	3,04	0,3097	0,6232	0,6797
PASI 90	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	3. Quartil			RR	2,02	1,00	4,06	0,0485	0,3736	0,6797
PASI 90	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	4. Quartil			RR	1,14	0,63	2,06	0,6743	0,6385	0,6797
PASI 90	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (< 25)			OR	0,62	0,10	3,74	0,6014	0,5463	0,1009
PASI 90	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)			OR	6,21	1,11	34,71	0,0376	0,0915	0,1009
PASI 90	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (>= 30)			OR	6,03	1,54	23,61	0,0099	0,9739	0,1009
PASI 90	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (< 25)			RR	0,87	0,45	1,67	0,6672	0,5246	0,2254

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
PASI 90	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)			RR	1,42	0,80	2,54	0,2321	0,1222	0,2254
PASI 90	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (>= 30)			RR	1,77	1,09	2,88	0,0204	0,5788	0,2254
PASI 90	Abstammung	Weiß			OR	4,59	1,82	11,59	0,0013	0,4464	NA
PASI 90	Abstammung	Weiß			RR	1,71	1,21	2,42	0,0024	0,5797	0,0873
PASI 90	Abstammung	Andere			RR	0,88	0,44	1,74	0,7064	0,0549	0,0873
PASI 90	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25			OR	4,53	1,25	16,45	0,0217	0,6050	0,7263
PASI 90	Alter (Jahre) bei Diagnose	>=25			OR	3,33	1,07	10,34	0,0371	0,6818	0,7263
PASI 90	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25			RR	1,78	1,01	3,11	0,0453	0,6740	0,6004
PASI 90	Alter (Jahre) bei Diagnose	>=25			RR	1,48	0,99	2,20	0,0562	0,8023	0,6004
PASI 90	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15			OR	3,83	1,09	13,41	0,0358	0,7437	0,9442
PASI 90	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	>= 15			OR	4,07	1,28	12,90	0,0172	0,7954	0,9442
PASI 90	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15			RR	1,63	1,00	2,66	0,0516	0,7518	0,9421
PASI 90	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	>= 15			RR	1,59	1,02	2,46	0,0385	0,7170	0,9421
PASI 90	PASI-Wert zu Baseline	< 20			OR	3,16	0,79	12,65	0,1033	0,3704	0,7304
PASI 90	PASI-Wert zu Baseline	>= 20			OR	4,33	1,41	13,34	0,0107	0,5075	0,7304
PASI 90	PASI-Wert zu Baseline	< 20			RR	1,38	0,84	2,27	0,2049	0,3451	0,5104
PASI 90	PASI-Wert zu Baseline	>= 20			RR	1,71	1,13	2,59	0,0107	0,5950	0,5104
PASI 90	IGA-Wert zu Baseline	< 4			OR	4,23	1,57	11,41	0,0044	0,9076	0,8230
PASI 90	IGA-Wert zu Baseline	4			OR	3,40	0,67	17,21	0,1387	0,9066	0,8230
PASI 90	IGA-Wert zu Baseline	< 4			RR	1,68	1,13	2,51	0,0103	0,9612	0,7108
PASI 90	IGA-Wert zu Baseline	4			RR	1,48	0,83	2,62	0,1823	0,8437	0,7108
PASI 90	DLQI-Wert zu Baseline	>= 10			OR	4,25	1,66	10,90	0,0026	0,5623	NA

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
PASI 90	DLQI-Wert zu Baseline	< 10			RR	1,00	0,57	1,75	0,9993	0,2358	0,1114
PASI 90	DLQI-Wert zu Baseline	>= 10			RR	1,74	1,18	2,57	0,0056	0,6039	0,1114
PASI 90	BSA-Wert zu Baseline	< 20%			OR	2,20	0,36	13,57	0,3960	0,1350	0,5174
PASI 90	BSA-Wert zu Baseline	>= 20%			OR	4,37	1,60	11,88	0,0039	0,2943	0,5174
PASI 90	BSA-Wert zu Baseline	< 20%			RR	1,14	0,57	2,31	0,7111	0,2537	0,3212
PASI 90	BSA-Wert zu Baseline	>= 20%			RR	1,71	1,18	2,47	0,0046	0,4590	0,3212
PASI 90	Psoriasis Arthritis	Ja			OR	3,95	1,70	9,18	0,0014	0,9793	NA
PASI 90	Psoriasis Arthritis	Ja			RR	1,62	1,17	2,24	0,0038	0,9423	NA
PASI 90	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten			OR	7,76	1,75	34,51	0,0071	0,6973	0,2255
PASI 90	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten			OR	2,50	0,86	7,26	0,0930	0,7000	0,2255
PASI 90	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten			RR	2,12	1,21	3,73	0,0091	0,9760	0,1997
PASI 90	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten			RR	1,35	0,91	2,00	0,1317	0,7287	0,1997
PASI 90	Nicht-biologische systemische Therapie	Therapie erhalten			OR	3,95	1,70	9,18	0,0014	0,9793	NA
PASI 90	Nicht-biologische systemische Therapie	Therapie erhalten			RR	1,62	1,17	2,24	0,0038	0,9423	NA
PASI 90	Biologika	Therapie nie erhalten			OR	3,95	1,70	9,18	0,0014	0,9793	NA
PASI 90	Biologika	Therapie nie erhalten			RR	1,62	1,17	2,24	0,0038	0,9423	NA
PASI 90	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika	Therapie erhalten			OR	3,95	1,70	9,18	0,0014	0,9793	NA
PASI 90	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika	Therapie erhalten			RR	1,62	1,17	2,24	0,0038	0,9423	NA

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
PASI 90	Anti-TNF α Wirkstoff	Therapie nie erhalten			OR	3,95	1,70	9,18	0,0014	0,9793	NA
PASI 90	Anti-TNF α Wirkstoff	Therapie nie erhalten			RR	1,62	1,17	2,24	0,0038	0,9423	NA
PASI 90	IL-12/23-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			OR	3,95	1,70	9,18	0,0014	0,9793	NA
PASI 90	IL-12/23-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			RR	1,62	1,17	2,24	0,0038	0,9423	NA
PASI 90	IL-17-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			OR	3,95	1,70	9,18	0,0014	0,9793	NA
PASI 90	IL-17-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			RR	1,62	1,17	2,24	0,0038	0,9423	NA
PASI-Score $\leq$ 1	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	3,13	1,41	6,95	0,0051	0,7794	NA
PASI-Score $\leq$ 1	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,74	1,15	2,63	0,0091	0,8401	NA
PASI-Score $\leq$ 1	Geschlecht	Männlich			OR	2,20	0,83	5,80	0,1119	0,5301	0,2139
PASI-Score $\leq$ 1	Geschlecht	Weiblich			OR	6,78	1,53	30,06	0,0117	0,6990	0,2139
PASI-Score $\leq$ 1	Geschlecht	Männlich			RR	1,44	0,91	2,27	0,1197	0,6091	0,2095
PASI-Score $\leq$ 1	Geschlecht	Weiblich			RR	2,75	1,12	6,79	0,0281	0,8435	0,2095
PASI-Score $\leq$ 1	Geografische Region	Nordamerika			OR	1,18	0,07	19,61	0,9061	0,2629	0,4775
PASI-Score $\leq$ 1	Geografische Region	Nicht Nordamerika			OR	3,42	1,48	7,94	0,0041	0,3843	0,4775
PASI-Score $\leq$ 1	Geografische Region	Nordamerika			RR	1,05	0,30	3,67	0,9346	0,2773	0,4162
PASI-Score $\leq$ 1	Geografische Region	Nicht Nordamerika			RR	1,83	1,16	2,89	0,0094	0,4060	0,4162
PASI-Score $\leq$ 1	Alter (Jahre) zu Baseline	< 45 Jahre			OR	1,98	0,58	6,74	0,2748	0,3439	0,4344
PASI-Score $\leq$ 1	Alter (Jahre) zu Baseline	$\geq$ 45 bis < 65 Jahre			OR	3,84	1,25	11,81	0,0189	0,3690	0,4344
PASI-Score $\leq$ 1	Alter (Jahre) zu Baseline	< 45 Jahre			RR	1,52	0,79	2,93	0,2092	0,4296	0,7105
PASI-Score $\leq$ 1	Alter (Jahre) zu Baseline	$\geq$ 45 bis < 65 Jahre			RR	1,79	1,02	3,14	0,0415	0,6360	0,7105
PASI-Score $\leq$ 1	Gewicht (kg) zu Baseline	$\leq$ 90 kg			OR	2,24	0,75	6,74	0,1494	0,4739	0,4943
PASI-Score $\leq$ 1	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg			OR	4,00	1,16	13,81	0,0283	1,0000	0,4943
PASI-Score $\leq$ 1	Gewicht (kg) zu Baseline	$\leq$ 90 kg			RR	1,40	0,87	2,26	0,1710	0,4344	0,3649
PASI-Score $\leq$ 1	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg			RR	2,09	1,01	4,33	0,0463	0,8978	0,3649

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
PASI-Score $\leq$ 1	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	1. Quartil			OR	6,17	0,82	46,29	0,0766	0,8438	0,3282
PASI-Score $\leq$ 1	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	2. Quartil			OR	1,03	0,20	5,26	0,9689	0,6266	0,3282
PASI-Score $\leq$ 1	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	3. Quartil			OR	6,17	1,13	33,69	0,0355	0,1000	0,3282
PASI-Score $\leq$ 1	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	4. Quartil			OR	1,35	0,22	8,21	0,7450	0,2512	0,3282
PASI-Score $\leq$ 1	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	1. Quartil			RR	1,85	0,86	3,98	0,1170	0,7763	0,5648
PASI-Score $\leq$ 1	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	2. Quartil			RR	1,03	0,45	2,36	0,9522	0,6421	0,5648
PASI-Score $\leq$ 1	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	3. Quartil			RR	1,95	0,78	4,88	0,1556	0,1163	0,5648
PASI-Score $\leq$ 1	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	4. Quartil			RR	1,01	0,42	2,47	0,9771	0,2402	0,5648
PASI-Score $\leq$ 1	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (< 25)			OR	0,72	0,13	4,06	0,7073	0,9486	0,1214
PASI-Score $\leq$ 1	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)			OR	2,39	0,50	11,33	0,2723	0,0900	0,1214
PASI-Score $\leq$ 1	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös ($\geq$ 30)			OR	7,07	1,83	27,29	0,0045	0,6973	0,1214
PASI-Score $\leq$ 1	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (< 25)			RR	0,87	0,42	1,79	0,6975	0,9778	0,1117
PASI-Score $\leq$ 1	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)			RR	1,13	0,60	2,14	0,7045	0,1219	0,1117
PASI-Score $\leq$ 1	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös ($\geq$ 30)			RR	2,47	1,20	5,11	0,0147	0,4712	0,1117
PASI-Score $\leq$ 1	Abstammung	Weiß			OR	3,62	1,52	8,61	0,0036	0,3953	NA
PASI-Score $\leq$ 1	Abstammung	Weiß			RR	1,84	1,19	2,85	0,0057	0,5499	0,8307
PASI-Score $\leq$ 1	Abstammung	Andere			RR	1,63	0,56	4,70	0,3670	0,2277	0,8307
PASI-Score $\leq$ 1	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25			OR	5,65	1,52	20,93	0,0096	0,9439	0,1995
PASI-Score $\leq$ 1	Alter (Jahre) bei Diagnose	$\geq$ 25			OR	1,88	0,66	5,37	0,2379	0,7571	0,1995
PASI-Score $\leq$ 1	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25			RR	2,57	1,15	5,78	0,0220	0,7345	0,1539

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
PASI-Score $\leq$ 1	Alter (Jahre) bei Diagnose	$\geq$ 25			RR	1,31	0,83	2,07	0,2486	0,8930	0,1539
PASI-Score $\leq$ 1	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15			OR	2,02	0,63	6,50	0,2375	0,5983	0,3394
PASI-Score $\leq$ 1	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	$\geq$ 15			OR	4,45	1,45	13,70	0,0092	0,8869	0,3394
PASI-Score $\leq$ 1	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15			RR	1,44	0,76	2,74	0,2597	0,6067	0,5062
PASI-Score $\leq$ 1	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	$\geq$ 15			RR	1,93	1,10	3,38	0,0217	0,8066	0,5062
PASI-Score $\leq$ 1	PASI-Wert zu Baseline	< 20			OR	4,32	1,08	17,29	0,0384	0,6399	0,4843
PASI-Score $\leq$ 1	PASI-Wert zu Baseline	$\geq$ 20			OR	2,34	0,85	6,48	0,1012	0,5720	0,4843
PASI-Score $\leq$ 1	PASI-Wert zu Baseline	< 20			RR	1,83	0,89	3,74	0,0993	0,4250	0,6375
PASI-Score $\leq$ 1	PASI-Wert zu Baseline	$\geq$ 20			RR	1,48	0,90	2,43	0,1190	0,4768	0,6375
PASI-Score $\leq$ 1	IGA-Wert zu Baseline	< 4			OR	5,24	1,96	14,03	0,0010	0,5599	0,0520
PASI-Score $\leq$ 1	IGA-Wert zu Baseline	4			OR	0,90	0,20	3,95	0,8863	0,5245	0,0520
PASI-Score $\leq$ 1	IGA-Wert zu Baseline	< 4			RR	2,25	1,31	3,89	0,0035	0,6624	0,0699
PASI-Score $\leq$ 1	IGA-Wert zu Baseline	4			RR	0,96	0,46	2,02	0,9188	0,5360	0,0699
PASI-Score $\leq$ 1	DLQI-Wert zu Baseline	< 10			OR	2,26	0,32	15,93	0,4142	0,8524	0,8171
PASI-Score $\leq$ 1	DLQI-Wert zu Baseline	$\geq$ 10			OR	2,91	1,19	7,09	0,0189	0,9302	0,8171
PASI-Score $\leq$ 1	DLQI-Wert zu Baseline	< 10			RR	1,38	0,61	3,14	0,4400	0,8973	0,6502
PASI-Score $\leq$ 1	DLQI-Wert zu Baseline	$\geq$ 10			RR	1,72	1,06	2,80	0,0284	0,9233	0,6502
PASI-Score $\leq$ 1	BSA-Wert zu Baseline	< 20%			OR	1,77	0,28	10,99	0,5409	0,2427	0,5159
PASI-Score $\leq$ 1	BSA-Wert zu Baseline	$\geq$ 20%			OR	3,48	1,39	8,74	0,0079	0,3173	0,5159
PASI-Score $\leq$ 1	BSA-Wert zu Baseline	< 20%			RR	1,06	0,50	2,23	0,8866	0,2944	0,2494
PASI-Score $\leq$ 1	BSA-Wert zu Baseline	$\geq$ 20%			RR	1,77	1,11	2,83	0,0164	0,2821	0,2494
PASI-Score $\leq$ 1	Psoriasis Arthritis	Ja			OR	3,13	1,41	6,95	0,0051	0,7794	NA

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
PASI-Score ≤ 1	Psoriasis Arthritis	Ja			RR	1,74	1,15	2,63	0,0091	0,8401	NA
PASI-Score ≤ 1	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten			OR	4,34	1,13	16,62	0,0320	0,2615	0,4552
PASI-Score ≤ 1	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten			OR	2,28	0,82	6,35	0,1138	0,4706	0,4552
PASI-Score ≤ 1	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten			RR	2,15	1,04	4,42	0,0378	0,3330	0,3647
PASI-Score ≤ 1	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten			RR	1,43	0,86	2,37	0,1687	0,4786	0,3647
PASI-Score ≤ 1	Nicht-biologische systemische Therapie	Therapie erhalten			OR	3,13	1,41	6,95	0,0051	0,7794	NA
PASI-Score ≤ 1	Nicht-biologische systemische Therapie	Therapie erhalten			RR	1,74	1,15	2,63	0,0091	0,8401	NA
PASI-Score ≤ 1	Biologika	Therapie nie erhalten			OR	3,13	1,41	6,95	0,0051	0,7794	NA
PASI-Score ≤ 1	Biologika	Therapie nie erhalten			RR	1,74	1,15	2,63	0,0091	0,8401	NA
PASI-Score ≤ 1	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika	Therapie erhalten			OR	3,13	1,41	6,95	0,0051	0,7794	NA
PASI-Score ≤ 1	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika	Therapie erhalten			RR	1,74	1,15	2,63	0,0091	0,8401	NA
PASI-Score ≤ 1	Anti-TNF α Wirkstoff	Therapie nie erhalten			OR	3,13	1,41	6,95	0,0051	0,7794	NA
PASI-Score ≤ 1	Anti-TNF α Wirkstoff	Therapie nie erhalten			RR	1,74	1,15	2,63	0,0091	0,8401	NA
PASI-Score ≤ 1	IL-12/23-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			OR	3,13	1,41	6,95	0,0051	0,7794	NA
PASI-Score ≤ 1	IL-12/23-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			RR	1,74	1,15	2,63	0,0091	0,8401	NA
PASI-Score ≤ 1	IL-17-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			OR	3,13	1,41	6,95	0,0051	0,7794	NA
PASI-Score ≤ 1	IL-17-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			RR	1,74	1,15	2,63	0,0091	0,8401	NA
DLQI-Score ≤ 1	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	2,84	1,17	6,86	0,0206	0,2586	NA

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
DLQI-Score ≤ 1	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,82	1,01	3,28	0,0465	0,2212	NA
DLQI-Score ≤ 1	Geschlecht	Männlich			OR	3,16	0,98	10,17	0,0540	0,1735	0,6232
DLQI-Score ≤ 1	Geschlecht	Weiblich			OR	1,98	0,46	8,45	0,3567	0,9066	0,6232
DLQI-Score ≤ 1	Geschlecht	Männlich			RR	1,74	0,85	3,57	0,1310	0,1580	0,8855
DLQI-Score ≤ 1	Geschlecht	Weiblich			RR	1,59	0,58	4,37	0,3704	0,9191	0,8855
DLQI-Score ≤ 1	Geografische Region	Nordamerika			OR	2,21	0,15	33,34	0,5681	0,4466	0,8262
DLQI-Score ≤ 1	Geografische Region	Nicht Nordamerika			OR	3,04	1,20	7,70	0,0189	0,4162	0,8262
DLQI-Score ≤ 1	Geografische Region	Nordamerika			RR	1,49	0,38	5,77	0,5681	0,4466	0,7072
DLQI-Score ≤ 1	Geografische Region	Nicht Nordamerika			RR	1,98	1,04	3,77	0,0374	0,3605	0,7072
DLQI-Score ≤ 1	Alter (Jahre) zu Baseline	< 45 Jahre			OR	3,44	0,79	14,96	0,0993	0,5459	0,7410
DLQI-Score ≤ 1	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 45 bis < 65 Jahre			OR	2,51	0,78	8,08	0,1240	0,3336	0,7410
DLQI-Score ≤ 1	Alter (Jahre) zu Baseline	< 45 Jahre			RR	1,92	0,78	4,71	0,1555	0,3997	0,8653
DLQI-Score ≤ 1	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 45 bis < 65 Jahre			RR	1,73	0,77	3,86	0,1823	0,3795	0,8653
DLQI-Score ≤ 1	Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90 kg			OR	2,10	0,67	6,56	0,2024	0,3261	0,4912
DLQI-Score ≤ 1	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg			OR	4,05	0,92	17,92	0,0650	0,8170	0,4912
DLQI-Score ≤ 1	Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90 kg			RR	1,45	0,71	2,95	0,3022	0,3428	0,3823
DLQI-Score ≤ 1	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg			RR	2,62	0,86	8,01	0,0911	0,6915	0,3823
DLQI-Score ≤ 1	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	1. Quartil			OR	6,78	0,91	50,28	0,0611	0,2663	0,4589
DLQI-Score ≤ 1	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	2. Quartil			OR	1,67	0,30	9,42	0,5588	0,2790	0,4589
DLQI-Score ≤ 1	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	3. Quartil			OR	3,04	0,53	17,45	0,2129	0,5146	0,4589
DLQI-Score ≤ 1	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	4. Quartil			OR	0,68	0,08	5,78	0,7239	0,6677	0,4589

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
DLQI-Score ≤ 1	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	1. Quartil			RR	2,17	0,72	6,55	0,1671	0,3045	0,6535
DLQI-Score ≤ 1	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	2. Quartil			RR	1,20	0,42	3,48	0,7352	0,3279	0,6535
DLQI-Score ≤ 1	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	3. Quartil			RR	2,18	0,56	8,44	0,2581	0,5045	0,6535
DLQI-Score ≤ 1	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	4. Quartil			RR	0,87	0,25	3,06	0,8236	0,6255	0,6535
DLQI-Score ≤ 1	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (< 25)			OR	1,22	0,19	7,91	0,8353	0,0699	0,5766
DLQI-Score ≤ 1	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)			OR	4,58	0,84	25,09	0,0795	0,9164	0,5766
DLQI-Score ≤ 1	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (≥ 30)			OR	3,09	0,82	11,68	0,0968	0,6170	0,5766
DLQI-Score ≤ 1	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (< 25)			RR	0,90	0,28	2,88	0,8606	0,1429	0,3770
DLQI-Score ≤ 1	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)			RR	2,86	0,76	10,81	0,1205	0,9440	0,3770
DLQI-Score ≤ 1	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (≥ 30)			RR	2,11	0,88	5,03	0,0935	0,8074	0,3770
DLQI-Score ≤ 1	Abstammung	Weiß			OR	3,01	1,19	7,59	0,0195	0,5615	0,7196
DLQI-Score ≤ 1	Abstammung	Andere			OR	1,77	0,11	28,07	0,6873	0,1501	0,7196
DLQI-Score ≤ 1	Abstammung	Weiß			RR	1,92	1,05	3,54	0,0355	0,4603	0,7962
DLQI-Score ≤ 1	Abstammung	Andere			RR	1,52	0,29	8,05	0,6216	0,1253	0,7962
DLQI-Score ≤ 1	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25			OR	2,06	0,57	7,52	0,2724	0,5720	0,9885
DLQI-Score ≤ 1	Alter (Jahre) bei Diagnose	≥ 25			OR	2,09	0,58	7,57	0,2612	0,0664	0,9885
DLQI-Score ≤ 1	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25			RR	1,62	0,67	3,92	0,2863	0,5499	0,6891
DLQI-Score ≤ 1	Alter (Jahre) bei Diagnose	≥ 25			RR	1,28	0,62	2,64	0,4996	0,0935	0,6891
DLQI-Score ≤ 1	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15			OR	4,40	1,04	18,68	0,0443	0,5298	0,3981
DLQI-Score ≤ 1	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	≥ 15			OR	1,99	0,64	6,22	0,2350	0,4126	0,3981

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
DLQI-Score ≤ 1	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15			RR	2,26	0,89	5,71	0,0856	0,3739	0,5027
DLQI-Score ≤ 1	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	≥ 15			RR	1,50	0,70	3,21	0,2999	0,4404	0,5027
DLQI-Score ≤ 1	PASI-Wert zu Baseline	< 20			OR	3,68	0,80	16,94	0,0939	0,3766	0,6674
DLQI-Score ≤ 1	PASI-Wert zu Baseline	≥ 20			OR	2,44	0,80	7,41	0,1172	0,4707	0,6674
DLQI-Score ≤ 1	PASI-Wert zu Baseline	< 20			RR	2,10	0,73	6,02	0,1692	0,3476	0,7365
DLQI-Score ≤ 1	PASI-Wert zu Baseline	≥ 20			RR	1,68	0,81	3,50	0,1659	0,4299	0,7365
DLQI-Score ≤ 1	IGA-Wert zu Baseline	< 4			OR	4,00	1,35	11,82	0,0122	0,3874	0,4145
DLQI-Score ≤ 1	IGA-Wert zu Baseline	4			OR	1,74	0,33	9,31	0,5162	0,5973	0,4145
DLQI-Score ≤ 1	IGA-Wert zu Baseline	< 4			RR	2,45	1,11	5,42	0,0267	0,4029	0,2371
DLQI-Score ≤ 1	IGA-Wert zu Baseline	4			RR	1,21	0,51	2,86	0,6625	0,5153	0,2371
DLQI-Score ≤ 1	DLQI-Wert zu Baseline	< 10			OR	2,34	0,32	17,22	0,4022	0,1188	0,8357
DLQI-Score ≤ 1	DLQI-Wert zu Baseline	≥ 10			OR	2,97	1,09	8,07	0,0329	0,6839	0,8357
DLQI-Score ≤ 1	DLQI-Wert zu Baseline	< 10			RR	1,32	0,47	3,69	0,5973	0,2471	0,5135
DLQI-Score ≤ 1	DLQI-Wert zu Baseline	≥ 10			RR	2,00	1,00	3,98	0,0502	0,5689	0,5135
DLQI-Score ≤ 1	BSA-Wert zu Baseline	< 20%			OR	0,78	0,13	4,83	0,7874	0,1390	0,1154
DLQI-Score ≤ 1	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 20\%$			OR	4,17	1,51	11,57	0,0060	0,9130	0,1154
DLQI-Score ≤ 1	BSA-Wert zu Baseline	< 20%			RR	0,72	0,27	1,92	0,5085	0,2234	0,0414
DLQI-Score ≤ 1	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 20\%$			RR	2,56	1,24	5,31	0,0113	0,8245	0,0414
DLQI-Score ≤ 1	Psoriasis Arthritis	Ja			OR	2,84	1,17	6,86	0,0206	0,2586	NA
DLQI-Score ≤ 1	Psoriasis Arthritis	Ja			RR	1,82	1,01	3,28	0,0465	0,2212	NA
DLQI-Score ≤ 1	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten			OR	2,88	0,67	12,40	0,1546	0,7528	0,9976
DLQI-Score ≤ 1	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten			OR	2,89	0,93	8,99	0,0663	0,2600	0,9976

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
DLQI-Score ≤ 1	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten			RR	2,03	0,72	5,73	0,1812	0,6876	0,7621
DLQI-Score ≤ 1	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten			RR	1,67	0,83	3,36	0,1480	0,2235	0,7621
DLQI-Score ≤ 1	Nicht-biologische systemische Therapie	Therapie erhalten			OR	2,84	1,17	6,86	0,0206	0,2586	NA
DLQI-Score ≤ 1	Nicht-biologische systemische Therapie	Therapie erhalten			RR	1,82	1,01	3,28	0,0465	0,2212	NA
DLQI-Score ≤ 1	Biologika	Therapie nie erhalten			OR	2,84	1,17	6,86	0,0206	0,2586	NA
DLQI-Score ≤ 1	Biologika	Therapie nie erhalten			RR	1,82	1,01	3,28	0,0465	0,2212	NA
DLQI-Score ≤ 1	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika	Therapie erhalten			OR	2,84	1,17	6,86	0,0206	0,2586	NA
DLQI-Score ≤ 1	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika	Therapie erhalten			RR	1,82	1,01	3,28	0,0465	0,2212	NA
DLQI-Score ≤ 1	Anti-TNF α Wirkstoff	Therapie nie erhalten			OR	2,84	1,17	6,86	0,0206	0,2586	NA
DLQI-Score ≤ 1	Anti-TNF α Wirkstoff	Therapie nie erhalten			RR	1,82	1,01	3,28	0,0465	0,2212	NA
DLQI-Score ≤ 1	IL-12/23-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			OR	2,84	1,17	6,86	0,0206	0,2586	NA
DLQI-Score ≤ 1	IL-12/23-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			RR	1,82	1,01	3,28	0,0465	0,2212	NA
DLQI-Score ≤ 1	IL-17-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			OR	2,84	1,17	6,86	0,0206	0,2586	NA
DLQI-Score ≤ 1	IL-17-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			RR	1,82	1,01	3,28	0,0465	0,2212	NA
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	1,37	0,55	3,40	0,5020	0,1320	NA
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,09	0,87	1,36	0,4741	0,1949	NA
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Geschlecht	Männlich			OR	1,13	0,36	3,54	0,8366	0,2204	0,6278

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Geschlecht	Weiblich			OR	1,81	0,39	8,40	0,4480	0,4842	0,6278
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Geschlecht	Männlich			RR	1,05	0,81	1,37	0,7008	0,2875	0,7301
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Geschlecht	Weiblich			RR	1,15	0,76	1,73	0,5120	0,4916	0,7301
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Geografische Region	Nicht Nordamerika			OR	1,32	0,52	3,38	0,5642	0,2677	NA
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Geografische Region	Nicht Nordamerika			RR	1,09	0,86	1,37	0,4767	0,3771	NA
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	< 45 Jahre			OR	1,57	0,43	5,74	0,4993	0,5453	0,7599
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	>= 45 bis < 65 Jahre			OR	1,16	0,29	4,71	0,8333	0,1620	0,7599
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	< 45 Jahre			RR	1,12	0,77	1,65	0,5480	0,5557	0,8505
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	>= 45 bis < 65 Jahre			RR	1,08	0,82	1,40	0,5913	0,2687	0,8505
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	=< 90 kg			OR	0,97	0,24	3,94	0,9616	0,0641	0,8076
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg			OR	1,22	0,34	4,45	0,7582	0,7766	0,8076
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	=< 90 kg			RR	1,05	0,79	1,41	0,7309	0,1297	0,9920
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg			RR	1,05	0,73	1,52	0,7732	0,7711	0,9920
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	3. Quartil			OR	1,21	0,27	5,37	0,8047	0,9910	NA
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	1. Quartil			RR	1,12	0,61	2,06	0,7223	0,0921	0,7741

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	2. Quartil			RR	0,94	0,82	1,06	0,3144	0,9304	0,7741
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	3. Quartil			RR	1,06	0,65	1,73	0,8137	0,9522	0,7741
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)			OR	2,51	0,41	15,28	0,3191	0,8799	0,5352
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (>= 30)			OR	1,23	0,33	4,66	0,7583	0,9111	0,5352
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (< 25)			RR	1,03	0,58	1,83	0,9297	0,0621	0,9105
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)			RR	1,15	0,83	1,59	0,3957	0,8168	0,9105
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (>= 30)			RR	1,05	0,75	1,48	0,7614	0,9183	0,9105
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Abstammung	Weiß			OR	1,79	0,69	4,63	0,2294	0,1745	NA
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Abstammung	Weiß			RR	1,15	0,89	1,48	0,2896	0,2642	NA
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25			OR	1,81	0,45	7,26	0,4037	0,0799	0,5190
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Alter (Jahre) bei Diagnose	>= 25			OR	0,97	0,28	3,45	0,9681	0,6818	0,5190
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25			RR	1,21	0,79	1,85	0,3931	0,1616	0,4738
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Alter (Jahre) bei Diagnose	>= 25			RR	1,00	0,78	1,30	0,9755	0,6842	0,4738
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15			OR	1,36	0,36	5,10	0,6476	0,8314	0,9780
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	>= 15			OR	1,33	0,37	4,76	0,6653	0,0709	0,9780

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15			RR	1,08	0,78	1,51	0,6342	0,9044	0,8861
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	>= 15			RR	1,05	0,76	1,45	0,7769	0,1299	0,8861
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	>= 20			OR	2,83	0,83	9,64	0,0969	0,3278	NA
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	< 20			RR	0,81	0,59	1,10	0,1745	0,0788	0,0407
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	>= 20			RR	1,27	0,94	1,72	0,1239	0,5635	0,0407
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	IGA-Wert zu Baseline	< 4			OR	1,79	0,63	5,04	0,2712	0,2008	NA
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	IGA-Wert zu Baseline	< 4			RR	1,19	0,89	1,61	0,2446	0,3632	0,2010
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	IGA-Wert zu Baseline	4			RR	0,91	0,68	1,21	0,5257	0,4342	0,2010
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	DLQI-Wert zu Baseline	< 10			OR	1,27	0,18	9,01	0,8080	0,1492	0,6638
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	DLQI-Wert zu Baseline	>= 10			OR	2,14	0,59	7,84	0,2485	0,9491	0,6638
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	DLQI-Wert zu Baseline	< 10			RR	1,00	0,30	3,38	0,9973	0,2305	0,8937
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	DLQI-Wert zu Baseline	>= 10			RR	1,09	0,92	1,29	0,3085	0,7201	0,8937
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	>= 20%			OR	2,00	0,69	5,77	0,1988	0,2975	NA
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	< 20%			RR	0,75	0,49	1,15	0,1859	0,2500	0,0693
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	>= 20%			RR	1,19	0,92	1,53	0,1819	0,5402	0,0693

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Psoriasis Arthritis	Ja			OR	1,37	0,55	3,40	0,5020	0,1320	NA
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Psoriasis Arthritis	Ja			RR	1,09	0,87	1,36	0,4741	0,1949	NA
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten			OR	2,13	0,55	8,27	0,2765	0,5091	0,4865
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten			OR	1,06	0,26	4,34	0,9342	0,1307	0,4865
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten			RR	1,27	0,82	1,96	0,2860	0,6850	0,2979
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten			RR	0,97	0,77	1,24	0,8271	0,1318	0,2979
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Nicht-biologische systemische Therapie	Therapie erhalten			OR	1,37	0,55	3,40	0,5020	0,1320	NA
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Nicht-biologische systemische Therapie	Therapie erhalten			RR	1,09	0,87	1,36	0,4741	0,1949	NA
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Biologika	Therapie nie erhalten			OR	1,37	0,55	3,40	0,5020	0,1320	NA
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Biologika	Therapie nie erhalten			RR	1,09	0,87	1,36	0,4741	0,1949	NA
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika	Therapie erhalten			OR	1,37	0,55	3,40	0,5020	0,1320	NA
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika	Therapie erhalten			RR	1,09	0,87	1,36	0,4741	0,1949	NA
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Anti-TNF α Wirkstoff	Therapie nie erhalten			OR	1,37	0,55	3,40	0,5020	0,1320	NA
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	Anti-TNF α Wirkstoff	Therapie nie erhalten			RR	1,09	0,87	1,36	0,4741	0,1949	NA

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	IL-12/23-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			OR	1,37	0,55	3,40	0,5020	0,1320	NA
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	IL-12/23-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			RR	1,09	0,87	1,36	0,4741	0,1949	NA
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	IL-17-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			OR	1,37	0,55	3,40	0,5020	0,1320	NA
Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte	IL-17-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			RR	1,09	0,87	1,36	0,4741	0,1949	NA
Versch. im DLQI-Score um 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	0,41	0,05	3,42	0,4064	0,8245	NA
Versch. im DLQI-Score um 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	0,42	0,05	3,29	0,4080	0,8251	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	0,99	0,44	2,19	0,9736	0,1643	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	0,98	0,72	1,34	0,9212	0,1576	NA
Jegliche UE	Geschlecht	Männlich			OR	1,21	0,47	3,17	0,6911	0,7585	0,6413
Jegliche UE	Geschlecht	Weiblich			OR	0,78	0,16	3,81	0,7612	0,0611	0,6413
Jegliche UE	Geschlecht	Männlich			RR	1,09	0,72	1,64	0,6777	0,7819	0,3879
Jegliche UE	Geschlecht	Weiblich			RR	0,82	0,50	1,35	0,4370	0,0622	0,3879
Jegliche UE	Geografische Region	Nicht Nordamerika			OR	1,00	0,44	2,27	0,9944	0,1737	NA
Jegliche UE	Geografische Region	Nicht Nordamerika			RR	0,98	0,70	1,37	0,9069	0,1713	NA
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	< 45 Jahre			OR	0,51	0,12	2,19	0,3645	0,2154	0,1963
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	>= 45 bis < 65 Jahre			OR	1,69	0,57	5,07	0,3450	0,5705	0,1963
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	< 45 Jahre			RR	0,75	0,52	1,07	0,1077	0,3841	0,0778
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	>= 45 bis < 65 Jahre			RR	1,29	0,79	2,10	0,3109	0,7388	0,0778
Jegliche UE	Gewicht (kg) zu Baseline	=< 90 kg			OR	1,24	0,41	3,77	0,7008	0,1904	0,5814
Jegliche UE	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg			OR	0,78	0,24	2,61	0,6923	0,7310	0,5814
Jegliche UE	Gewicht (kg) zu Baseline	=< 90 kg			RR	1,06	0,69	1,63	0,7970	0,1728	0,6598

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Jegliche UE	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg			RR	0,92	0,59	1,44	0,7158	0,6982	0,6598
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	1. Quartil			OR	2,83	0,33	24,12	0,3414	0,1250	0,6990
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	2. Quartil			OR	1,11	0,18	6,93	0,9103	0,2100	0,6990
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	3. Quartil			OR	0,63	0,14	2,80	0,5422	0,5801	0,6990
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	4. Quartil			OR	0,70	0,12	4,18	0,6986	0,7950	0,6990
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	1. Quartil			RR	1,06	0,49	2,28	0,8851	0,1339	0,9501
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	2. Quartil			RR	0,98	0,55	1,74	0,9446	0,1755	0,9501
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	3. Quartil			RR	0,82	0,48	1,40	0,4692	0,6888	0,9501
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	4. Quartil			RR	0,91	0,49	1,69	0,7718	0,7269	0,9501
Jegliche UE	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)			OR	2,77	0,67	11,47	0,1608	0,4267	0,0841
Jegliche UE	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (>= 30)			OR	0,52	0,15	1,83	0,3066	0,7841	0,0841
Jegliche UE	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (< 25)			RR	0,70	0,41	1,20	0,1972	0,1715	0,2176
Jegliche UE	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)			RR	1,53	0,75	3,10	0,2440	0,4613	0,2176
Jegliche UE	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (>= 30)			RR	0,84	0,56	1,24	0,3771	0,5253	0,2176
Jegliche UE	Abstammung	Weiß			OR	1,04	0,45	2,38	0,9287	0,3229	NA
Jegliche UE	Abstammung	Weiß			RR	1,01	0,71	1,44	0,9658	0,3158	NA
Jegliche UE	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25			OR	1,06	0,32	3,53	0,9202	0,5900	0,7764
Jegliche UE	Alter (Jahre) bei Diagnose	>= 25			OR	0,84	0,28	2,51	0,7554	0,2203	0,7764
Jegliche UE	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25			RR	1,02	0,60	1,72	0,9467	0,5789	0,7875
Jegliche UE	Alter (Jahre) bei Diagnose	>= 25			RR	0,93	0,64	1,36	0,7111	0,2026	0,7875

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Jegliche UE	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15			OR	1,21	0,26	5,61	0,8038	0,0086	0,9781
Jegliche UE	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	>= 15			OR	1,18	0,40	3,52	0,7631	0,3793	0,9781
Jegliche UE	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15			RR	0,80	0,54	1,18	0,2620	0,0153	0,4549
Jegliche UE	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	>= 15			RR	1,01	0,63	1,63	0,9644	0,3822	0,4549
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	< 20			OR	0,68	0,16	2,85	0,5954	0,1475	0,6415
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	>= 20			OR	1,03	0,38	2,78	0,9589	0,8065	0,6415
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	< 20			RR	0,89	0,58	1,37	0,5884	0,1314	0,6874
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	>= 20			RR	1,01	0,64	1,58	0,9707	0,8031	0,6874
Jegliche UE	IGA-Wert zu Baseline	< 4			OR	1,47	0,56	3,83	0,4342	0,2436	0,1248
Jegliche UE	IGA-Wert zu Baseline	4			OR	0,36	0,08	1,64	0,1864	0,7088	0,1248
Jegliche UE	IGA-Wert zu Baseline	< 4			RR	1,13	0,80	1,59	0,4823	0,2497	0,1118
Jegliche UE	IGA-Wert zu Baseline	4			RR	0,59	0,28	1,22	0,1537	0,7339	0,1118
Jegliche UE	DLQI-Wert zu Baseline	>= 10			OR	0,86	0,34	2,20	0,7550	0,0533	NA
Jegliche UE	DLQI-Wert zu Baseline	< 10			RR	1,79	0,81	3,94	0,1489	0,8254	0,1687
Jegliche UE	DLQI-Wert zu Baseline	>= 10			RR	0,98	0,71	1,36	0,9151	0,0437	0,1687
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	>= 20%			OR	1,00	0,41	2,41	0,9926	0,2564	NA
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	< 20%			RR	0,84	0,62	1,15	0,2789	0,1751	0,5581
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	>= 20%			RR	0,98	0,66	1,46	0,9222	0,2532	0,5581
Jegliche UE	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten			OR	0,64	0,18	2,30	0,4945	0,1466	0,4727
Jegliche UE	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten			OR	1,20	0,38	3,83	0,7528	0,4741	0,4727

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Jegliche UE	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten			RR	0,74	0,36	1,54	0,4245	0,1523	0,3619
Jegliche UE	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten			RR	1,07	0,80	1,43	0,6465	0,5450	0,3619
UE mit schwerer Intensität	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	0,70	0,07	6,96	0,7619	0,2153	NA
UE mit schwerer Intensität	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	0,71	0,08	6,58	0,7610	0,2163	NA
NAPSI-Score von 0	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	1,37	0,57	3,26	0,4817	0,9424	NA
NAPSI-Score von 0	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,25	0,66	2,37	0,4848	0,9503	NA
NAPSI-Score von 0	Geschlecht	Männlich			OR	1,82	0,59	5,65	0,2983	0,8318	0,4482
NAPSI-Score von 0	Geschlecht	Weiblich			OR	0,90	0,21	3,79	0,8827	0,9031	0,4482
NAPSI-Score von 0	Geschlecht	Männlich			RR	1,54	0,66	3,60	0,3183	0,7904	0,4401
NAPSI-Score von 0	Geschlecht	Weiblich			RR	0,92	0,35	2,46	0,8752	0,9116	0,4401
NAPSI-Score von 0	Geografische Region	Nicht Nordamerika			OR	1,78	0,69	4,59	0,2347	0,7255	NA
NAPSI-Score von 0	Geografische Region	Nicht Nordamerika			RR	1,54	0,75	3,18	0,2421	0,7508	NA
NAPSI-Score von 0	Alter (Jahre) zu Baseline	< 45 Jahre			OR	3,52	0,85	14,60	0,0834	0,1889	0,0848
NAPSI-Score von 0	Alter (Jahre) zu Baseline	>= 45 bis < 65 Jahre			OR	0,67	0,20	2,30	0,5263	0,3685	0,0848
NAPSI-Score von 0	Alter (Jahre) zu Baseline	< 45 Jahre			RR	2,49	0,93	6,69	0,0699	0,3235	0,0871
NAPSI-Score von 0	Alter (Jahre) zu Baseline	>= 45 bis < 65 Jahre			RR	0,77	0,31	1,91	0,5784	0,3552	0,0871
NAPSI-Score von 0	Gewicht (kg) zu Baseline	=< 90 kg			OR	1,89	0,51	6,95	0,3400	0,5450	0,5959
NAPSI-Score von 0	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg			OR	1,15	0,32	4,17	0,8331	0,3310	0,5959
NAPSI-Score von 0	Gewicht (kg) zu Baseline	=< 90 kg			RR	1,62	0,58	4,50	0,3565	0,5389	0,5137
NAPSI-Score von 0	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg			RR	1,03	0,44	2,46	0,9380	0,3317	0,5137
NAPSI-Score von 0	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (< 25)			OR	4,69	0,58	37,91	0,1471	0,6127	0,4454
NAPSI-Score von 0	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)			OR	1,48	0,25	8,92	0,6675	0,4498	0,4454

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
NAPSI-Score von 0	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (>= 30)			OR	0,96	0,27	3,43	0,9467	0,5341	0,4454
NAPSI-Score von 0	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (< 25)			RR	2,95	0,56	15,50	0,2017	0,7341	0,5131
NAPSI-Score von 0	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)			RR	1,37	0,32	5,90	0,6761	0,4778	0,5131
NAPSI-Score von 0	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (>= 30)			RR	0,97	0,39	2,40	0,9507	0,5414	0,5131
NAPSI-Score von 0	Abstammung	Weiß			OR	1,33	0,53	3,35	0,5450	0,9963	NA
NAPSI-Score von 0	Abstammung	Weiß			RR	1,23	0,63	2,41	0,5484	0,9856	0,3749
NAPSI-Score von 0	Abstammung	Andere			RR	2,21	0,73	6,72	0,1609	0,8289	0,3749
NAPSI-Score von 0	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25			OR	1,39	0,35	5,50	0,6402	0,6222	0,9581
NAPSI-Score von 0	Alter (Jahre) bei Diagnose	>= 25			OR	1,46	0,46	4,59	0,5199	0,8330	0,9581
NAPSI-Score von 0	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25			RR	1,30	0,49	3,47	0,6006	0,6565	0,9932
NAPSI-Score von 0	Alter (Jahre) bei Diagnose	>= 25			RR	1,31	0,57	2,99	0,5249	0,8609	0,9932
NAPSI-Score von 0	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15			OR	1,37	0,42	4,52	0,6020	0,9686	0,8383
NAPSI-Score von 0	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	>= 15			OR	1,66	0,42	6,53	0,4693	0,8002	0,8383
NAPSI-Score von 0	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15			RR	1,22	0,57	2,61	0,6060	0,9707	0,7799
NAPSI-Score von 0	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	>= 15			RR	1,48	0,49	4,44	0,4868	0,7805	0,7799
NAPSI-Score von 0	PASI-Wert zu Baseline	< 20			OR	0,67	0,17	2,63	0,5628	1,0000	0,1841
NAPSI-Score von 0	PASI-Wert zu Baseline	>= 20			OR	2,26	0,70	7,26	0,1705	0,9514	0,1841
NAPSI-Score von 0	PASI-Wert zu Baseline	< 20			RR	0,75	0,29	1,96	0,5576	1,0000	0,1839
NAPSI-Score von 0	PASI-Wert zu Baseline	>= 20			RR	1,80	0,76	4,28	0,1818	0,9087	0,1839
NAPSI-Score von 0	IGA-Wert zu Baseline	< 4			OR	0,75	0,27	2,03	0,5647	0,8960	0,0387
NAPSI-Score von 0	IGA-Wert zu Baseline	4			OR	8,30	1,06	64,82	0,0435	0,9324	0,0387
NAPSI-Score von 0	IGA-Wert zu Baseline	< 4			RR	0,81	0,40	1,65	0,5599	0,9030	0,0556

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
NAPSI-Score von 0	IGA-Wert zu Baseline	4			RR	4,43	0,90	21,73	0,0664	0,9256	0,0556
NAPSI-Score von 0	DLQI-Wert zu Baseline	< 10			OR	1,79	0,16	19,92	0,6377	0,2134	0,6278
NAPSI-Score von 0	DLQI-Wert zu Baseline	>= 10			OR	0,93	0,34	2,57	0,8958	0,2104	0,6278
NAPSI-Score von 0	DLQI-Wert zu Baseline	< 10			RR	1,18	0,21	6,70	0,8494	0,2079	0,8186
NAPSI-Score von 0	DLQI-Wert zu Baseline	>= 10			RR	0,95	0,44	2,05	0,8908	0,2217	0,8186
NAPSI-Score von 0	BSA-Wert zu Baseline	< 20%			OR	0,79	0,13	4,70	0,7944	0,8264	0,5016
NAPSI-Score von 0	BSA-Wert zu Baseline	>= 20%			OR	1,59	0,58	4,33	0,3636	0,7464	0,5016
NAPSI-Score von 0	BSA-Wert zu Baseline	< 20%			RR	0,85	0,25	2,92	0,7987	0,8199	0,4923
NAPSI-Score von 0	BSA-Wert zu Baseline	>= 20%			RR	1,41	0,67	2,96	0,3649	0,7649	0,4923
NAPSI-Score von 0	Psoriasis Arthritis	Ja			OR	1,37	0,57	3,26	0,4817	0,9424	NA
NAPSI-Score von 0	Psoriasis Arthritis	Ja			RR	1,25	0,66	2,37	0,4848	0,9503	NA
NAPSI-Score von 0	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten			OR	1,80	0,48	6,75	0,3840	0,5886	0,6240
NAPSI-Score von 0	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten			OR	1,14	0,33	3,96	0,8333	0,6529	0,6240
NAPSI-Score von 0	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten			RR	1,48	0,65	3,36	0,3489	0,6749	0,6678
NAPSI-Score von 0	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten			RR	1,12	0,42	2,96	0,8186	0,6651	0,6678
NAPSI-Score von 0	Nicht-biologische systemische Therapie	Therapie erhalten			OR	1,37	0,57	3,26	0,4817	0,9424	NA
NAPSI-Score von 0	Nicht-biologische systemische Therapie	Therapie erhalten			RR	1,25	0,66	2,37	0,4848	0,9503	NA
NAPSI-Score von 0	Biologika	Therapie nie erhalten			OR	1,37	0,57	3,26	0,4817	0,9424	NA
NAPSI-Score von 0	Biologika	Therapie nie erhalten			RR	1,25	0,66	2,37	0,4848	0,9503	NA
NAPSI-Score von 0	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika	Therapie erhalten			OR	1,37	0,57	3,26	0,4817	0,9424	NA

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
NAPSI-Score von 0	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika	Therapie erhalten			RR	1,25	0,66	2,37	0,4848	0,9503	NA
NAPSI-Score von 0	Anti-TNF α Wirkstoff	Therapie nie erhalten			OR	1,37	0,57	3,26	0,4817	0,9424	NA
NAPSI-Score von 0	Anti-TNF α Wirkstoff	Therapie nie erhalten			RR	1,25	0,66	2,37	0,4848	0,9503	NA
NAPSI-Score von 0	IL-12/23-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			OR	1,37	0,57	3,26	0,4817	0,9424	NA
NAPSI-Score von 0	IL-12/23-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			RR	1,25	0,66	2,37	0,4848	0,9503	NA
NAPSI-Score von 0	IL-17-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			OR	1,37	0,57	3,26	0,4817	0,9424	NA
NAPSI-Score von 0	IL-17-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			RR	1,25	0,66	2,37	0,4848	0,9503	NA
AESI: Reaktionen an Einstichstelle	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	0,21	0,04	1,10	0,0644	0,3924	NA
AESI: Reaktionen an Einstichstelle	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	0,23	0,05	1,12	0,0696	0,4122	NA
AESI: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	0,54	0,24	1,24	0,1447	0,8781	NA
AESI: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	0,68	0,40	1,15	0,1481	0,7608	NA
AESI: Infektionen	Geschlecht	Männlich			OR	0,35	0,12	1,02	0,0545	0,5339	0,1843
AESI: Infektionen	Geschlecht	Weiblich			OR	1,16	0,28	4,75	0,8353	0,5959	0,1843
AESI: Infektionen	Geschlecht	Männlich			RR	0,56	0,29	1,06	0,0726	0,3857	0,2456
AESI: Infektionen	Geschlecht	Weiblich			RR	1,09	0,43	2,78	0,8556	0,5930	0,2456
AESI: Infektionen	Geografische Region	Nordamerika			OR	2,21	0,15	33,34	0,5681	0,4466	0,2981
AESI: Infektionen	Geografische Region	Nicht Nordamerika			OR	0,49	0,20	1,16	0,1045	0,9827	0,2981
AESI: Infektionen	Geografische Region	Nordamerika			RR	1,49	0,38	5,77	0,5681	0,4466	0,2529
AESI: Infektionen	Geografische Region	Nicht Nordamerika			RR	0,63	0,37	1,09	0,0997	0,8607	0,2529
AESI: Infektionen	Alter (Jahre) zu Baseline	< 45 Jahre			OR	0,42	0,12	1,53	0,1884	0,7277	0,5068
AESI: Infektionen	Alter (Jahre) zu Baseline	>= 45 bis < 65 Jahre			OR	0,75	0,24	2,33	0,6226	0,8923	0,5068
AESI: Infektionen	Alter (Jahre) zu Baseline	< 45 Jahre			RR	0,63	0,30	1,31	0,2149	0,6182	0,6091

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
AESI: Infektionen	Alter (Jahre) zu Baseline	>= 45 bis < 65 Jahre			RR	0,82	0,39	1,74	0,6122	0,9121	0,6091
AESI: Infektionen	Gewicht (kg) zu Baseline	<= 90 kg			OR	0,42	0,13	1,38	0,1528	0,8489	0,5471
AESI: Infektionen	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg			OR	0,70	0,21	2,35	0,5679	0,9431	0,5471
AESI: Infektionen	Gewicht (kg) zu Baseline	<= 90 kg			RR	0,56	0,25	1,25	0,1558	0,7611	0,4577
AESI: Infektionen	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg			RR	0,83	0,43	1,61	0,5791	0,8676	0,4577
AESI: Infektionen	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	1. Quartil			OR	1,25	0,12	12,48	0,8501	0,4950	0,4869
AESI: Infektionen	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	2. Quartil			OR	0,17	0,02	1,21	0,0767	0,9930	0,4869
AESI: Infektionen	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	3. Quartil			OR	0,46	0,10	2,25	0,3388	0,1985	0,4869
AESI: Infektionen	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	4. Quartil			OR	1,04	0,18	5,93	0,9679	0,3919	0,4869
AESI: Infektionen	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	1. Quartil			RR	1,14	0,17	7,68	0,8891	0,4992	0,5471
AESI: Infektionen	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	2. Quartil			RR	0,42	0,18	1,00	0,0492	0,6759	0,5471
AESI: Infektionen	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	3. Quartil			RR	0,59	0,20	1,77	0,3453	0,2385	0,5471
AESI: Infektionen	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	4. Quartil			RR	0,96	0,40	2,27	0,9191	0,4109	0,5471
AESI: Infektionen	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (< 25)			OR	0,66	0,07	5,90	0,7076	0,5680	0,9487
AESI: Infektionen	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)			OR	0,64	0,13	3,11	0,5759	0,2899	0,9487
AESI: Infektionen	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (>= 30)			OR	0,48	0,15	1,58	0,2290	0,5804	0,9487
AESI: Infektionen	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (< 25)			RR	0,69	0,12	3,98	0,6773	0,5764	0,9737
AESI: Infektionen	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)			RR	0,78	0,26	2,37	0,6587	0,2743	0,9737
AESI: Infektionen	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (>= 30)			RR	0,67	0,36	1,23	0,1975	0,6570	0,9737
AESI: Infektionen	Abstammung	Weiß			OR	0,56	0,23	1,36	0,2019	0,8484	NA

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
AESI: Infektionen	Abstammung	Weiß			RR	0,69	0,39	1,23	0,2073	0,7578	0,1555
AESI: Infektionen	Abstammung	Andere			RR	1,28	0,68	2,42	0,4394	0,3780	0,1555
AESI: Infektionen	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25			OR	0,66	0,19	2,33	0,5218	0,9486	0,7143
AESI: Infektionen	Alter (Jahre) bei Diagnose	>= 25			OR	0,48	0,16	1,48	0,2046	0,9098	0,7143
AESI: Infektionen	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25			RR	0,76	0,33	1,73	0,5168	0,9581	0,7784
AESI: Infektionen	Alter (Jahre) bei Diagnose	>= 25			RR	0,65	0,34	1,27	0,2105	0,7436	0,7784
AESI: Infektionen	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15			OR	0,64	0,16	2,52	0,5230	0,1380	0,7297
AESI: Infektionen	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	>= 15			OR	0,47	0,15	1,47	0,1935	0,1945	0,7297
AESI: Infektionen	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15			RR	0,70	0,32	1,51	0,3611	0,1910	0,8370
AESI: Infektionen	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	>= 15			RR	0,62	0,29	1,35	0,2310	0,2168	0,8370
AESI: Infektionen	PASI-Wert zu Baseline	< 20			OR	0,42	0,11	1,59	0,2017	0,2844	0,6407
AESI: Infektionen	PASI-Wert zu Baseline	>= 20			OR	0,64	0,19	2,19	0,4815	0,1639	0,6407
AESI: Infektionen	PASI-Wert zu Baseline	< 20			RR	0,58	0,28	1,20	0,1430	0,3628	0,5612
AESI: Infektionen	PASI-Wert zu Baseline	>= 20			RR	0,81	0,34	1,92	0,6304	0,1712	0,5612
AESI: Infektionen	IGA-Wert zu Baseline	< 4			OR	0,87	0,33	2,34	0,7864	0,9086	0,1072
AESI: Infektionen	IGA-Wert zu Baseline	4			OR	0,17	0,03	0,95	0,0431	0,9465	0,1072
AESI: Infektionen	IGA-Wert zu Baseline	< 4			RR	0,93	0,51	1,69	0,8037	0,8739	0,1032
AESI: Infektionen	IGA-Wert zu Baseline	4			RR	0,31	0,10	1,00	0,0505	0,8685	0,1032
AESI: Infektionen	DLQI-Wert zu Baseline	< 10			OR	2,65	0,38	18,48	0,3255	0,6698	0,0764
AESI: Infektionen	DLQI-Wert zu Baseline	>= 10			OR	0,37	0,14	0,97	0,0440	0,6427	0,0764
AESI: Infektionen	DLQI-Wert zu Baseline	< 10			RR	1,72	0,50	5,84	0,3867	0,6831	0,1071
AESI: Infektionen	DLQI-Wert zu Baseline	>= 10			RR	0,56	0,32	1,01	0,0524	0,4918	0,1071

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
AESI: Infektionen	BSA-Wert zu Baseline	< 20%			OR	0,51	0,09	2,78	0,4402	0,8193	0,9595
AESI: Infektionen	BSA-Wert zu Baseline	>= 20%			OR	0,49	0,18	1,32	0,1581	0,6539	0,9595
AESI: Infektionen	BSA-Wert zu Baseline	< 20%			RR	0,70	0,31	1,57	0,3902	0,8865	0,8555
AESI: Infektionen	BSA-Wert zu Baseline	>= 20%			RR	0,64	0,33	1,23	0,1793	0,5513	0,8555
AESI: Infektionen	Psoriasis Arthritis	Ja			OR	0,54	0,24	1,24	0,1447	0,8781	NA
AESI: Infektionen	Psoriasis Arthritis	Ja			RR	0,68	0,40	1,15	0,1481	0,7608	NA
AESI: Infektionen	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten			OR	0,51	0,11	2,37	0,3898	0,8458	0,9572
AESI: Infektionen	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten			OR	0,48	0,17	1,35	0,1662	0,6508	0,9572
AESI: Infektionen	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten			RR	0,60	0,19	1,88	0,3776	0,9079	0,8408
AESI: Infektionen	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten			RR	0,68	0,39	1,19	0,1780	0,5738	0,8408
AESI: Infektionen	Nicht-biologische systemische Therapie	Therapie erhalten			OR	0,54	0,24	1,24	0,1447	0,8781	NA
AESI: Infektionen	Nicht-biologische systemische Therapie	Therapie erhalten			RR	0,68	0,40	1,15	0,1481	0,7608	NA
AESI: Infektionen	Biologika	Therapie nie erhalten			OR	0,54	0,24	1,24	0,1447	0,8781	NA
AESI: Infektionen	Biologika	Therapie nie erhalten			RR	0,68	0,40	1,15	0,1481	0,7608	NA
AESI: Infektionen	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika	Therapie erhalten			OR	0,54	0,24	1,24	0,1447	0,8781	NA
AESI: Infektionen	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika	Therapie erhalten			RR	0,68	0,40	1,15	0,1481	0,7608	NA
AESI: Infektionen	Anti-TNF α Wirkstoff	Therapie nie erhalten			OR	0,54	0,24	1,24	0,1447	0,8781	NA
AESI: Infektionen	Anti-TNF α Wirkstoff	Therapie nie erhalten			RR	0,68	0,40	1,15	0,1481	0,7608	NA

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
AESI: Infektionen	IL-12/23-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			OR	0,54	0,24	1,24	0,1447	0,8781	NA
AESI: Infektionen	IL-12/23-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			RR	0,68	0,40	1,15	0,1481	0,7608	NA
AESI: Infektionen	IL-17-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			OR	0,54	0,24	1,24	0,1447	0,8781	NA
AESI: Infektionen	IL-17-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			RR	0,68	0,40	1,15	0,1481	0,7608	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral anti- mikrobiell behandelt werden	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	0,37	0,12	1,15	0,0865	0,2597	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral anti- mikrobiell behandelt werden	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	0,46	0,18	1,18	0,1078	0,2519	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral anti- mikrobiell behandelt werden	Geschlecht	Weiblich			OR	0,81	0,10	6,38	0,8406	0,4474	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral anti- mikrobiell behandelt werden	Geschlecht	Männlich			RR	0,38	0,14	1,01	0,0523	0,3474	0,4670
AESI: Inf., die oral/parenteral anti- mikrobiell behandelt werden	Geschlecht	Weiblich			RR	0,80	0,13	4,78	0,8087	0,4659	0,4670
AESI: Inf., die oral/parenteral anti- mikrobiell behandelt werden	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg			OR	0,40	0,09	1,70	0,2116	0,8417	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral anti- mikrobiell behandelt werden	Gewicht (kg) zu Baseline	=< 90 kg			RR	0,49	0,09	2,67	0,4060	0,2460	0,9770

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg			RR	0,50	0,16	1,52	0,2220	0,7710	0,9770
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (< 25)			OR	0,33	0,03	3,41	0,3542	1,0000	0,6576
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)			OR	0,82	0,08	8,07	0,8686	0,1912	0,6576
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (>= 30)			OR	0,23	0,05	1,04	0,0557	0,9326	0,6576
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (< 25)			RR	0,41	0,06	2,72	0,3560	0,9563	0,7536
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)			RR	0,80	0,10	6,36	0,8339	0,2057	0,7536
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (>= 30)			RR	0,32	0,10	1,07	0,0643	0,9267	0,7536
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	Abstammung	Weiß			OR	0,35	0,11	1,12	0,0769	0,4570	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	Abstammung	Weiß			RR	0,44	0,17	1,13	0,0891	0,4225	NA

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25			OR	0,46	0,09	2,46	0,3663	0,4348	0,7642
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	Alter (Jahre) bei Diagnose	>= 25			OR	0,33	0,08	1,40	0,1320	0,5926	0,7642
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25			RR	0,55	0,14	2,25	0,4074	0,4579	0,7569
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	Alter (Jahre) bei Diagnose	>= 25			RR	0,41	0,13	1,35	0,1444	0,5544	0,7569
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15			OR	0,91	0,19	4,47	0,9107	0,4249	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15			RR	0,89	0,25	3,24	0,8647	0,4361	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	PASI-Wert zu Baseline	< 20			OR	0,33	0,06	1,77	0,1960	0,8001	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	PASI-Wert zu Baseline	< 20			RR	0,41	0,10	1,58	0,1925	0,8530	0,6951
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	PASI-Wert zu Baseline	>= 20			RR	0,60	0,15	2,32	0,4545	0,2123	0,6951

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
AESi: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	IGA-Wert zu Baseline	4			OR	0,36	0,05	2,56	0,3045	0,9437	NA
AESi: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	IGA-Wert zu Baseline	< 4			RR	0,55	0,19	1,60	0,2699	0,2738	0,8443
AESi: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	IGA-Wert zu Baseline	4			RR	0,45	0,10	2,16	0,3194	0,9591	0,8443
AESi: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	DLQI-Wert zu Baseline	>= 10			OR	0,43	0,13	1,37	0,1547	0,5019	NA
AESi: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	DLQI-Wert zu Baseline	>= 10			RR	0,52	0,20	1,33	0,1711	0,4794	NA
AESi: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	BSA-Wert zu Baseline	< 20%			OR	0,18	0,02	1,36	0,0970	0,7904	0,4291
AESi: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	BSA-Wert zu Baseline	>= 20%			OR	0,48	0,13	1,78	0,2709	0,3428	0,4291
AESi: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	BSA-Wert zu Baseline	< 20%			RR	0,28	0,06	1,32	0,1076	0,8583	0,4701
AESi: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	BSA-Wert zu Baseline	>= 20%			RR	0,56	0,19	1,68	0,3049	0,3343	0,4701

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	Psoriasis Arthritis	Ja			OR	0,37	0,12	1,15	0,0865	0,2597	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	Psoriasis Arthritis	Ja			RR	0,46	0,18	1,18	0,1078	0,2519	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten			OR	0,30	0,09	1,02	0,0543	0,2769	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten			RR	0,45	0,19	1,09	0,0772	0,2606	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	Nicht-biologische systemische Therapie	Therapie erhalten			OR	0,37	0,12	1,15	0,0865	0,2597	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	Nicht-biologische systemische Therapie	Therapie erhalten			RR	0,46	0,18	1,18	0,1078	0,2519	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	Biologika	Therapie nie erhalten			OR	0,37	0,12	1,15	0,0865	0,2597	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	Biologika	Therapie nie erhalten			RR	0,46	0,18	1,18	0,1078	0,2519	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika	Therapie erhalten			OR	0,37	0,12	1,15	0,0865	0,2597	NA

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	Nicht-biologische systemische Therapie oder Biologika	Therapie erhalten			RR	0,46	0,18	1,18	0,1078	0,2519	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	Anti-TNF α Wirkstoff	Therapie nie erhalten			OR	0,37	0,12	1,15	0,0865	0,2597	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	Anti-TNF α Wirkstoff	Therapie nie erhalten			RR	0,46	0,18	1,18	0,1078	0,2519	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	IL-12/23-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			OR	0,37	0,12	1,15	0,0865	0,2597	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	IL-12/23-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			RR	0,46	0,18	1,18	0,1078	0,2519	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	IL-17-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			OR	0,37	0,12	1,15	0,0865	0,2597	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	IL-17-Inhibitoren	Therapie nie erhalten			RR	0,46	0,18	1,18	0,1078	0,2519	NA
AESI: Reaktionen an Einstichstelle	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	0,21	0,04	1,10	0,0644	0,3924	NA
AESI: Reaktionen an Einstichstelle	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	0,23	0,05	1,12	0,0696	0,4122	NA

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
AESI: Reaktionen an Einstichstelle	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erythem an der Injektionsstelle	OR	0,33	0,06	1,88	0,2121	0,7117	NA
AESI: Reaktionen an Einstichstelle	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erythem an der Injektionsstelle	RR	0,35	0,07	1,83	0,2145	0,7096	NA
AESI: Reaktionen an Einstichstelle	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwellung an der Injektionsstelle	OR	0,70	0,07	6,96	0,7619	0,2153	NA
AESI: Reaktionen an Einstichstelle	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwellung an der Injektionsstelle	RR	0,71	0,08	6,58	0,7610	0,2163	NA
AESI: Reaktionen an Einstichstelle	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jucken an der Injektionsstelle	OR	0,17	0,02	1,60	0,1215	0,9758	NA
AESI: Reaktionen an Einstichstelle	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jucken an der Injektionsstelle	RR	0,18	0,02	1,60	0,1246	0,9616	NA
AESI: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,61	0,27	1,42	0,2543	0,9822	NA
AESI: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,72	0,41	1,26	0,2520	0,9016	NA
AESI: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bronchitis	OR	0,41	0,05	3,42	0,4064	0,8245	NA
AESI: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bronchitis	RR	0,42	0,05	3,29	0,4080	0,8251	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral antimikrobiell behandelt werden	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,44	0,14	1,43	0,1723	0,1849	NA

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
AESI: Inf., die oral/parenteral anti-mikrobiell behandelt werden	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,53	0,19	1,43	0,2095	0,1894	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral anti-mikrobiell behandelt werden	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege	OR	0,45	0,05	3,78	0,4601	0,4226	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral anti-mikrobiell behandelt werden	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege	RR	0,46	0,06	3,63	0,4636	0,4195	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral anti-mikrobiell behandelt werden	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bronchitis	OR	0,70	0,07	6,96	0,7612	0,4823	NA
AESI: Inf., die oral/parenteral anti-mikrobiell behandelt werden	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bronchitis	RR	0,70	0,08	6,56	0,7583	0,4878	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	OR	0,44	0,13	1,42	0,1673	0,0997	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,48	0,17	1,33	0,1589	0,1119	NA
Jegliche UE	Geschlecht	Männlich	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	OR	0,31	0,07	1,47	0,1396	0,1235	0,3352
Jegliche UE	Geschlecht	Weiblich	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	OR	1,01	0,16	6,40	0,9879	0,3964	0,3352
Jegliche UE	Geschlecht	Männlich	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,37	0,09	1,48	0,1608	0,1341	0,3628
Jegliche UE	Geschlecht	Weiblich	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,96	0,21	4,39	0,9628	0,4021	0,3628

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Jegliche UE	Geografische Region	Nicht Nordamerika	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	OR	0,42	0,12	1,50	0,1821	0,0572	NA
Jegliche UE	Geografische Region	Nicht Nordamerika	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,45	0,15	1,37	0,1615	0,0691	NA
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	< 45 Jahre	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	OR	0,29	0,05	1,86	0,1933	0,1404	0,4532
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	>= 45 bis < 65 Jahre	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	OR	0,75	0,15	3,83	0,7335	0,3637	0,4532
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	< 45 Jahre	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,36	0,07	1,83	0,2188	0,1594	0,4983
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	>= 45 bis < 65 Jahre	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,76	0,18	3,15	0,7081	0,3680	0,4983
Jegliche UE	Gewicht (kg) zu Baseline	=< 90 kg	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	OR	0,48	0,09	2,65	0,3971	0,4481	0,8925
Jegliche UE	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	OR	0,40	0,07	2,31	0,3071	0,1534	0,8925
Jegliche UE	Gewicht (kg) zu Baseline	=< 90 kg	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,51	0,11	2,26	0,3714	0,4643	0,9586
Jegliche UE	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,48	0,11	2,17	0,3380	0,1747	0,9586
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	3. Quartil	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	OR	1,03	0,16	6,73	0,9737	0,4691	0,4632
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	4. Quartil	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	OR	0,34	0,04	3,28	0,3541	0,3582	0,4632
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	3. Quartil	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,99	0,21	4,60	0,9882	0,4651	0,5619
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	4. Quartil	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,49	0,08	3,01	0,4399	0,3708	0,5619
Jegliche UE	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (>= 30)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	OR	0,61	0,16	2,41	0,4813	0,3119	NA

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Jegliche UE	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (>= 30)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,68	0,24	1,92	0,4649	0,3201	NA
Jegliche UE	Abstammung	Weiß	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	OR	0,60	0,17	2,05	0,4127	0,1643	NA
Jegliche UE	Abstammung	Weiß	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,63	0,22	1,84	0,3964	0,1677	NA
Jegliche UE	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	OR	0,91	0,15	5,48	0,9177	0,2200	0,3257
Jegliche UE	Alter (Jahre) bei Diagnose	>= 25	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	OR	0,28	0,06	1,32	0,1070	0,2008	0,3257
Jegliche UE	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,89	0,19	4,20	0,8790	0,2216	0,3674
Jegliche UE	Alter (Jahre) bei Diagnose	>= 25	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,34	0,09	1,34	0,1239	0,2248	0,3674
Jegliche UE	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	>= 15	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	OR	0,69	0,16	2,93	0,6180	0,6386	NA
Jegliche UE	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	>= 15	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,72	0,22	2,43	0,6017	0,6437	NA
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	< 20	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	OR	0,26	0,04	1,54	0,1372	0,1724	0,4593
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	>= 20	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	OR	0,66	0,12	3,56	0,6252	0,5146	0,4593
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	< 20	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,35	0,08	1,55	0,1658	0,1984	0,5435
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	>= 20	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,67	0,15	3,06	0,6086	0,5225	0,5435
Jegliche UE	IGA-Wert zu Baseline	< 4	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	OR	0,69	0,18	2,68	0,5899	0,1529	NA
Jegliche UE	IGA-Wert zu Baseline	< 4	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,69	0,22	2,19	0,5334	0,1652	0,2973

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Jegliche UE	IGA-Wert zu Baseline	4	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,20	0,02	1,57	0,1250	0,4456	0,2973
Jegliche UE	DLQI-Wert zu Baseline	< 10	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	OR	3,69	0,43	31,58	0,2329	0,7107	0,0179
Jegliche UE	DLQI-Wert zu Baseline	>= 10	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	OR	0,15	0,03	0,70	0,0159	0,5996	0,0179
Jegliche UE	DLQI-Wert zu Baseline	< 10	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	2,47	0,50	12,33	0,2691	0,7362	0,0180
Jegliche UE	DLQI-Wert zu Baseline	>= 10	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,20	0,05	0,76	0,0183	0,6821	0,0180
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	< 20%	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	OR	0,64	0,08	5,06	0,6685	0,9161	0,6829
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	>= 20%	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	OR	0,37	0,07	1,94	0,2366	0,0543	0,6829
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	< 20%	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,70	0,14	3,40	0,6554	0,9435	0,6465
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	>= 20%	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,42	0,09	1,94	0,2642	0,0633	0,6465
Jegliche UE	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	OR	0,41	0,11	1,55	0,1903	0,4670	NA
Jegliche UE	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,62	0,07	5,13	0,6535	0,1046	0,8368
Jegliche UE	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	RR	0,48	0,16	1,41	0,1810	0,4886	0,8368
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	0,81	0,29	2,27	0,6870	0,1956	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	0,83	0,35	1,94	0,6631	0,1970	NA

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Jegliche UE	Geschlecht	Männlich	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	1,09	0,16	7,45	0,9300	0,1297	0,8100
Jegliche UE	Geschlecht	Weiblich	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	0,81	0,20	3,33	0,7742	0,8196	0,8100
Jegliche UE	Geschlecht	Männlich	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	1,11	0,19	6,54	0,9122	0,1329	0,8125
Jegliche UE	Geschlecht	Weiblich	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	0,87	0,38	2,01	0,7470	0,8547	0,8125
Jegliche UE	Geografische Region	Nicht Nordamerika	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	0,80	0,25	2,56	0,7099	0,2283	NA
Jegliche UE	Geografische Region	Nicht Nordamerika	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	0,82	0,30	2,21	0,6890	0,2307	NA
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	< 45 Jahre	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	0,24	0,04	1,40	0,1136	0,2553	0,0421
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	>= 45 bis < 65 Jahre	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	2,95	0,57	15,39	0,1991	0,6435	0,0421
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	< 45 Jahre	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	0,32	0,07	1,44	0,1366	0,2721	0,0535
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	>= 45 bis < 65 Jahre	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	2,51	0,58	10,78	0,2158	0,6643	0,0535
Jegliche UE	Gewicht (kg) zu Baseline	=< 90 kg	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	1,36	0,35	5,19	0,6566	0,2694	0,3625

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Jegliche UE	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	0,46	0,07	3,11	0,4236	0,6792	0,3625
Jegliche UE	Gewicht (kg) zu Baseline	=< 90 kg	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	1,26	0,43	3,70	0,6737	0,2731	0,3693
Jegliche UE	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	0,50	0,09	2,78	0,4263	0,6867	0,3693
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	1. Quartil	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	1,25	0,12	12,48	0,8501	0,4950	0,9188
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	2. Quartil	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	1,21	0,13	11,29	0,8693	0,0998	0,9188
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	3. Quartil	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	0,85	0,12	6,35	0,8779	0,3492	0,9188
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	4. Quartil	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	0,45	0,05	4,36	0,4908	0,4875	0,9188
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	1. Quartil	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	1,14	0,17	7,68	0,8891	0,4992	0,9552
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	2. Quartil	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	1,07	0,16	7,08	0,9421	0,1095	0,9552
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	3. Quartil	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	0,83	0,15	4,73	0,8384	0,3849	0,9552
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	4. Quartil	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	0,57	0,09	3,61	0,5545	0,4814	0,9552

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Jegliche UE	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	2,77	0,29	26,29	0,3761	0,8540	0,1984
Jegliche UE	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (>= 30)	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	0,47	0,11	2,05	0,3183	0,8301	0,1984
Jegliche UE	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (< 25)	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	1,00	0,13	7,75	0,9987	0,0836	0,4760
Jegliche UE	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	2,36	0,31	18,21	0,4095	0,8625	0,4760
Jegliche UE	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (>= 30)	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	0,56	0,17	1,79	0,3271	0,8221	0,4760
Jegliche UE	Abstammung	Weiß	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	0,69	0,21	2,24	0,5325	0,2406	NA
Jegliche UE	Abstammung	Weiß	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	0,71	0,26	1,95	0,5034	0,2456	0,2081
Jegliche UE	Abstammung	Andere	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	1,75	0,65	4,70	0,2636	0,4256	0,2081
Jegliche UE	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	1,16	0,24	5,73	0,8544	0,7754	0,5720
Jegliche UE	Alter (Jahre) bei Diagnose	>= 25	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	0,62	0,14	2,72	0,5263	0,1128	0,5720
Jegliche UE	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	1,12	0,30	4,16	0,8640	0,7689	0,6136

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Jegliche UE	Alter (Jahre) bei Diagnose	>= 25	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	0,70	0,20	2,46	0,5809	0,1165	0,6136
Jegliche UE	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	>= 15	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	1,28	0,19	8,77	0,8040	0,2206	NA
Jegliche UE	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	>= 15	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	1,18	0,20	6,96	0,8527	0,2452	NA
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	< 20	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	0,43	0,09	2,07	0,2957	0,0786	0,4013
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	>= 20	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	1,24	0,19	8,20	0,8226	0,4403	0,4013
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	< 20	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	0,66	0,22	1,98	0,4549	0,0770	0,5464
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	>= 20	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	1,23	0,22	6,97	0,8113	0,4533	0,5464
Jegliche UE	IGA-Wert zu Baseline	< 4	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	0,63	0,20	2,05	0,4448	0,3074	0,4397
Jegliche UE	IGA-Wert zu Baseline	4	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	1,62	0,20	12,91	0,6486	0,4137	0,4397
Jegliche UE	IGA-Wert zu Baseline	< 4	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	0,69	0,26	1,79	0,4457	0,3056	0,4579
Jegliche UE	IGA-Wert zu Baseline	4	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	1,48	0,25	8,74	0,6656	0,4110	0,4579

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Jegliche UE	DLQI-Wert zu Baseline	< 10	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	1,79	0,16	19,92	0,6377	0,2134	0,4618
Jegliche UE	DLQI-Wert zu Baseline	>= 10	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	0,65	0,21	2,07	0,4703	0,4679	0,4618
Jegliche UE	DLQI-Wert zu Baseline	< 10	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	1,18	0,21	6,70	0,8494	0,2079	0,6080
Jegliche UE	DLQI-Wert zu Baseline	>= 10	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	0,70	0,27	1,83	0,4725	0,4594	0,6080
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	>= 20%	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	0,49	0,10	2,44	0,3843	0,3040	NA
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	< 20%	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	0,42	0,16	1,13	0,0844	0,0196	0,7708
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	>= 20%	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	0,54	0,13	2,34	0,4135	0,3141	0,7708
Jegliche UE	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	0,86	0,11	6,78	0,8868	0,6562	0,8971
Jegliche UE	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		OR	0,73	0,22	2,48	0,6200	0,2239	0,8971
Jegliche UE	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	0,87	0,14	5,62	0,8860	0,6556	0,9070
Jegliche UE	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		RR	0,77	0,30	1,99	0,5906	0,2265	0,9070

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,61	0,27	1,42	0,2543	0,9822	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,72	0,41	1,26	0,2520	0,9016	NA
Jegliche UE	Geschlecht	Männlich	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,43	0,14	1,26	0,1228	0,6135	0,2697
Jegliche UE	Geschlecht	Weiblich	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	1,16	0,28	4,75	0,8353	0,5959	0,2697
Jegliche UE	Geschlecht	Männlich	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,59	0,29	1,20	0,1431	0,5016	0,3049
Jegliche UE	Geschlecht	Weiblich	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	1,09	0,43	2,78	0,8556	0,5930	0,3049
Jegliche UE	Geografische Region	Nordamerika	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	2,21	0,15	33,34	0,5681	0,4466	0,3473
Jegliche UE	Geografische Region	Nicht Nordamerika	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,56	0,23	1,36	0,2012	0,8428	0,3473
Jegliche UE	Geografische Region	Nordamerika	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	1,49	0,38	5,77	0,5681	0,4466	0,2950
Jegliche UE	Geografische Region	Nicht Nordamerika	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,67	0,37	1,21	0,1869	0,9508	0,2950
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	< 45 Jahre	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,52	0,14	1,92	0,3284	0,8830	0,6760
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	>= 45 bis < 65 Jahre	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,75	0,24	2,33	0,6226	0,8923	0,6760
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	< 45 Jahre	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,66	0,28	1,54	0,3389	0,8060	0,7048
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	>= 45 bis < 65 Jahre	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,82	0,39	1,74	0,6122	0,9121	0,7048
Jegliche UE	Gewicht (kg) zu Baseline	=< 90 kg	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,42	0,12	1,43	0,1673	0,8200	0,4068

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Jegliche UE	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,87	0,26	2,93	0,8281	0,7177	0,4068
Jegliche UE	Gewicht (kg) zu Baseline	=< 90 kg	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,54	0,23	1,25	0,1478	0,9102	0,3202
Jegliche UE	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,94	0,46	1,92	0,8647	0,6986	0,3202
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	1. Quartil	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	1,25	0,12	12,48	0,8501	0,4950	0,3242
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	2. Quartil	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,14	0,02	1,01	0,0510	0,8872	0,3242
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	3. Quartil	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,61	0,12	2,94	0,5340	0,3101	0,3242
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	4. Quartil	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	1,44	0,26	8,12	0,6780	0,5570	0,3242
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	1. Quartil	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	1,14	0,17	7,68	0,8891	0,4992	0,3034
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	2. Quartil	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,34	0,13	0,88	0,0261	0,7891	0,3034
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	3. Quartil	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,70	0,22	2,17	0,5341	0,3319	0,3034
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	4. Quartil	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	1,17	0,46	2,97	0,7419	0,5419	0,3034
Jegliche UE	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (< 25)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,66	0,07	5,90	0,7076	0,5680	0,9756
Jegliche UE	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,75	0,14	3,97	0,7394	0,7436	0,9756
Jegliche UE	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (>= 30)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,60	0,18	1,94	0,3936	0,8029	0,9756
Jegliche UE	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (< 25)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,69	0,12	3,98	0,6773	0,5764	0,9811

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Jegliche UE	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,84	0,25	2,76	0,7678	0,7158	0,9811
Jegliche UE	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (>= 30)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,75	0,39	1,43	0,3789	0,8332	0,9811
Jegliche UE	Abstammung	Weiß	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,65	0,26	1,62	0,3591	0,9402	NA
Jegliche UE	Abstammung	Weiß	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,75	0,40	1,39	0,3595	0,8846	0,2327
Jegliche UE	Abstammung	Andere	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	1,28	0,68	2,42	0,4394	0,3780	0,2327
Jegliche UE	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	1,02	0,28	3,77	0,9705	0,9624	0,3237
Jegliche UE	Alter (Jahre) bei Diagnose	>= 25	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,43	0,14	1,33	0,1423	0,9470	0,3237
Jegliche UE	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	1,02	0,40	2,56	0,9709	0,9619	0,3554
Jegliche UE	Alter (Jahre) bei Diagnose	>= 25	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,59	0,30	1,18	0,1355	0,8784	0,3554
Jegliche UE	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,52	0,13	2,11	0,3630	0,1037	0,8205
Jegliche UE	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	>= 15	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,65	0,20	2,15	0,4788	0,1409	0,8205
Jegliche UE	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,61	0,26	1,40	0,2424	0,1567	0,7698
Jegliche UE	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	>= 15	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,73	0,30	1,74	0,4723	0,1653	0,7698
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	< 20	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,54	0,15	2,01	0,3615	0,4590	0,8946
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	>= 20	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,61	0,18	2,11	0,4378	0,2890	0,8946

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	< 20	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,67	0,31	1,46	0,3157	0,4996	0,8439
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	>= 20	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,76	0,31	1,83	0,5379	0,2791	0,8439
Jegliche UE	IGA-Wert zu Baseline	< 4	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,94	0,35	2,53	0,8977	0,8178	0,1485
Jegliche UE	IGA-Wert zu Baseline	4	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,22	0,04	1,20	0,0797	0,6930	0,1485
Jegliche UE	IGA-Wert zu Baseline	< 4	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,97	0,50	1,86	0,9216	0,8065	0,1358
Jegliche UE	IGA-Wert zu Baseline	4	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,34	0,10	1,13	0,0797	0,6968	0,1358
Jegliche UE	DLQI-Wert zu Baseline	< 10	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	2,65	0,38	18,48	0,3255	0,6698	0,1003
Jegliche UE	DLQI-Wert zu Baseline	>= 10	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,43	0,16	1,13	0,0869	0,7728	0,1003
Jegliche UE	DLQI-Wert zu Baseline	< 10	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	1,72	0,50	5,84	0,3867	0,6831	0,1252
Jegliche UE	DLQI-Wert zu Baseline	>= 10	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,59	0,31	1,09	0,0930	0,6415	0,1252
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	< 20%	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,51	0,09	2,78	0,4402	0,8193	0,9247
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	>= 20%	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,57	0,20	1,57	0,2727	0,8071	0,9247
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	< 20%	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,70	0,31	1,57	0,3902	0,8865	0,9470
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	>= 20%	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,68	0,33	1,38	0,2850	0,7277	0,9470
Jegliche UE	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,63	0,13	3,15	0,5784	0,5344	0,8512

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Jegliche UE	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		OR	0,53	0,19	1,48	0,2258	0,5524	0,8512
Jegliche UE	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,68	0,21	2,25	0,5290	0,5744	0,9817
Jegliche UE	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR	0,69	0,38	1,27	0,2366	0,5281	0,9817
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	1,16	0,43	3,15	0,7710	0,5793	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	1,14	0,51	2,54	0,7473	0,5934	NA
Jegliche UE	Geschlecht	Männlich	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	1,15	0,30	4,41	0,8432	0,1005	0,8893
Jegliche UE	Geschlecht	Weiblich	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	1,34	0,23	7,97	0,7456	0,2496	0,8893
Jegliche UE	Geschlecht	Männlich	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	1,19	0,41	3,48	0,7462	0,1094	0,9628
Jegliche UE	Geschlecht	Weiblich	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	1,25	0,28	5,46	0,7705	0,2688	0,9628
Jegliche UE	Geografische Region	Nordamerika	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	4,58	0,28	75,81	0,2882	0,7090	0,3163
Jegliche UE	Geografische Region	Nicht Nordamerika	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	0,99	0,34	2,87	0,9784	0,4625	0,3163
Jegliche UE	Geografische Region	Nordamerika	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	2,43	0,50	11,75	0,2682	0,8008	0,3353

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Jegliche UE	Geografische Region	Nicht Nordamerika	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	1,00	0,42	2,40	0,9913	0,4617	0,3353
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	< 45 Jahre	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	0,59	0,12	2,97	0,5212	0,3880	0,2008
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	>= 45 bis < 65 Jahre	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	2,43	0,57	10,36	0,2295	0,8340	0,2008
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	< 45 Jahre	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	0,71	0,20	2,50	0,5897	0,3578	0,2308
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	>= 45 bis < 65 Jahre	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	2,04	0,62	6,73	0,2402	0,8918	0,2308
Jegliche UE	Gewicht (kg) zu Baseline	=< 90 kg	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	1,09	0,28	4,28	0,9005	0,4224	0,8614
Jegliche UE	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	0,91	0,19	4,27	0,9026	0,8471	0,8614
Jegliche UE	Gewicht (kg) zu Baseline	=< 90 kg	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	1,06	0,35	3,22	0,9175	0,4198	0,8881
Jegliche UE	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90 kg	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	0,95	0,31	2,88	0,9240	0,8355	0,8881
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	2. Quartil	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	0,67	0,09	4,79	0,6855	0,0510	0,8822
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	3. Quartil	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	1,18	0,23	6,14	0,8461	0,5387	0,8822

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	4. Quartil	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	0,68	0,08	5,78	0,7239	0,6677	0,8822
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	2. Quartil	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	0,58	0,14	2,35	0,4417	0,0616	0,8085
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	3. Quartil	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	1,06	0,32	3,50	0,9235	0,5735	0,8085
Jegliche UE	Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	4. Quartil	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	0,87	0,25	3,06	0,8236	0,6255	0,8085
Jegliche UE	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	3,48	0,37	32,40	0,2728	0,7021	0,2689
Jegliche UE	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (>= 30)	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	0,80	0,21	3,09	0,7461	0,8718	0,2689
Jegliche UE	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (< 25)	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	0,70	0,09	5,77	0,7421	0,1492	0,5367
Jegliche UE	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (25 bis < 30)	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	2,82	0,38	21,17	0,3124	0,7345	0,5367
Jegliche UE	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (>= 30)	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	0,85	0,34	2,13	0,7328	0,9163	0,5367
Jegliche UE	Abstammung	Weiß	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	0,92	0,31	2,74	0,8820	0,4054	0,4041
Jegliche UE	Abstammung	Andere	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	3,15	0,22	45,95	0,4008	0,2803	0,4041

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Jegliche UE	Abstammung	Weiß	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	0,95	0,39	2,32	0,9053	0,3999	0,4493
Jegliche UE	Abstammung	Andere	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	1,81	0,44	7,45	0,4123	0,2151	0,4493
Jegliche UE	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	2,00	0,40	10,11	0,4004	0,8927	0,3731
Jegliche UE	Alter (Jahre) bei Diagnose	>= 25	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	0,76	0,19	3,03	0,6990	0,2585	0,3731
Jegliche UE	Alter (Jahre) bei Diagnose	< 25	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	1,73	0,46	6,48	0,4123	0,8599	0,4142
Jegliche UE	Alter (Jahre) bei Diagnose	>= 25	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	0,85	0,29	2,53	0,7716	0,2506	0,4142
Jegliche UE	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	>= 15	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	1,17	0,23	6,03	0,8482	0,2358	NA
Jegliche UE	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	< 15	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	1,27	0,37	4,37	0,7066	0,0568	0,8608
Jegliche UE	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	>= 15	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	1,07	0,26	4,41	0,9234	0,2618	0,8608
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	< 20	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	0,73	0,17	3,12	0,6725	0,6414	0,7704
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	>= 20	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	1,02	0,18	5,75	0,9792	0,6459	0,7704

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	< 20	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	0,87	0,37	2,06	0,7603	0,5792	0,8657
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	>= 20	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	1,02	0,21	4,91	0,9793	0,6483	0,8657
Jegliche UE	IGA-Wert zu Baseline	< 4	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	1,14	0,35	3,66	0,8264	0,6617	0,9570
Jegliche UE	IGA-Wert zu Baseline	4	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	1,07	0,15	7,79	0,9471	0,7743	0,9570
Jegliche UE	IGA-Wert zu Baseline	< 4	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	1,12	0,45	2,80	0,8019	0,6763	0,9514
Jegliche UE	IGA-Wert zu Baseline	4	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	1,06	0,20	5,57	0,9454	0,7740	0,9514
Jegliche UE	DLQI-Wert zu Baseline	>= 10	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	1,11	0,35	3,48	0,8577	0,5932	NA
Jegliche UE	DLQI-Wert zu Baseline	>= 10	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	1,10	0,43	2,81	0,8442	0,5984	NA
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	< 20%	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	0,50	0,09	2,77	0,4300	0,2848	0,2844
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	>= 20%	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	1,73	0,39	7,67	0,4694	0,9868	0,2844
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	< 20%	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	0,69	0,29	1,61	0,3871	0,2326	0,2834

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorien	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)	p-Wert der Q- Statistik (Sub- grup- pen- inter- aktion)
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	>= 20%	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	1,62	0,43	6,10	0,4728	0,9655	0,2834
Jegliche UE	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	1,05	0,14	8,08	0,9604	0,1760	0,9682
Jegliche UE	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		OR	1,10	0,33	3,66	0,8705	0,8560	0,9682
Jegliche UE	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie nie erhalten	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	1,08	0,18	6,63	0,9315	0,1792	0,9870
Jegliche UE	Phototherapie (NB-UVB oder PUVA)	Therapie erhalten	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		RR	1,06	0,44	2,55	0,8879	0,8439	0,9870
Abkürzungen: PASI 100: Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 PASI 90: Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 PASI-Score ≤ 1: Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 DLQI-Score ≤ 1: Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 Verb. im DLQI-Score um 5 Punkte: Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24 Versch. im DLQI-Score um 5 Punkte: Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Scores um 5 Punkte zu Woche 24 Jegliche UE: Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 28 UE mit schwerer Intensität: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 28 NAPSI-Score von 0: Anteil der Patienten mit absolutem NAPSI-Score = 0 zu Woche 24 AESI: Reaktionen an Einstichstelle: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 28 AESI: Infektionen: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 28 AESI: Inf., die oral/parenteral anti-mikrobiell behandelt werden: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 28 Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (65)											