

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Guselkumab (Tremfya®)

Johnson & Johnson

Modul 4 A

*Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit mittelschwerer
bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische
Therapie in Frage kommen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis.....	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik	23
4.2.1 Fragestellung	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	24
4.2.3 Informationsbeschaffung	28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	29
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	30
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	36
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	37
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validierung und Operationalisierung der erhobenen Endpunkte.....	38
4.2.5.2.2.1 Mortalität	38
4.2.5.2.2.2 Morbidität	39
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CDLQI)	41
4.2.5.2.2.4 Sicherheit und Verträglichkeit.....	42
4.2.5.2.2.5 Ergänzend dargestellte Endpunkte (FDLQI)	44
4.2.5.2.3 Analyse-Population	44
4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik	45
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	48
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	48
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	54
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	54
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	56
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	58

4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	60
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	61
4.3.1.2.1.1	Studiendesign.....	74
4.3.1.2.1.2	Studiendauer und Auswertungszeitpunkt	78
4.3.1.2.1.3	Studienpopulation.....	78
4.3.1.2.1.4	Intervention.....	79
4.3.1.2.1.5	Absetzen der Studienmedikation und Folgetherapien	80
4.3.1.2.1.6	Patientencharakteristika	80
4.3.1.2.1.7	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.....	81
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	81
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	82
4.3.1.3.1	Endpunkt – RCT	83
4.3.1.3.1.1	Mortalität	86
4.3.1.3.1.2	Morbidität	87
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	99
4.3.1.3.1.4	Sicherheit und Verträglichkeit.....	113
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	118
4.3.1.3.2.1	Übersicht über die Subgruppen	121
4.3.1.3.2.2	Interaktionsterme zu den Subgruppenanalysen	123
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Mortalität.....	127
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität	127
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	130
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit	132
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	134
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	134
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	134
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	135
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	135
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	135
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	136
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	138
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	138
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	138
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	138
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	139
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	140
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	140
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	141

4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	141
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	142
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	142
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	142
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	143
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	143
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	144
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	144
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	145
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	145
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	146
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	151
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	152
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	152
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	152
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	152
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	152
4.6	Referenzliste.....	154
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		158
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		164
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		167
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		168
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		186
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		222
Anhang 4-G : Vollständige Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen		241
Anhang 4-G1: Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Mortalität		241
Anhang 4-G2: Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität		241
Anhang 4-G3: Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....		254
Anhang 4-G4: Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit		272

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	15
Tabelle 4-2: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens	19
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	26
Tabelle 4-4: Subgruppen für die Studie PROTOSTAR	50
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-15: Operationalisierung von PASI	87
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI 50-Response, PASI 75-Response, PASI 90-Response und PASI 100-Response zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-18: Operationalisierung von IGA	90
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für IGA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0 oder 1 sowie IGA Score von 0 zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92

Tabelle 4-21: Operationalisierung von BSA	93
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BSA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-23: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments BSA für die Population unter Behandlung und die ITT-Population	94
Tabelle 4-24: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments BSA für die bewertungsrelevante Population der Studie PROTOSTAR	95
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die prozentuale Verbesserung des BSA mit MMRM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-26: Operationalisierung von CDLQI	99
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CDLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-28: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments CDLQI für die bewertungsrelevante Population unter Behandlung und die ITT-Population	101
Tabelle 4-29: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments CDLQI für die bewertungsrelevante Population der Studie PROTOSTAR	101
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1 zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, die zu Baseline bereits einen CDQLI ≤ 1 aufwiesen, zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse	103
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Anteil an Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1, zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-34: Operationalisierung von FDLQI	108
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FDLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-36: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments FDLQI für die bewertungsrelevante Population unter Behandlung und die ITT-Population	110
Tabelle 4-37: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments FDLQI für die bewertungsrelevante Population der Studie PROTOSTAR	110
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Anteil der Angehörigen mit einem FDLQI Gesamtscore von 0 oder 1 zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse)	113
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte der Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-41: Ergebnisse für UE – Gesamtraten zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die <i>Gesamtrate UE</i> , die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PROTOSTAR, Woche 16	116
Tabelle 4-43: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	121
Tabelle 4-44: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie PROTOSTAR (1/4).....	123
Tabelle 4-45: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie PROTOSTAR (2/4).....	124
Tabelle 4-46: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie PROTOSTAR (3/4).....	125
Tabelle 4-47: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie PROTOSTAR (4/4).....	126
Tabelle 4-48: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$, Endpunkt <i>PASI</i> , Studie PROTOSTAR, Woche 16	127
Tabelle 4-49: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$, Endpunkt <i>BSA</i> , Studie PROTOSTAR, Woche 16	129
Tabelle 4-50: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$, Endpunkt <i>CDLQI</i> , Studie PROTOSTAR, Woche 16	130
Tabelle 4-51: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$, Endpunkt <i>UE - Gesamtraten</i> , Studie PROTOSTAR, Woche 16	132
Tabelle 4-52: Liste der eingeschlossenen Studien	134
Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	135
Tabelle 4-54: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	136
Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	136
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	137
Tabelle 4-57: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	137
Tabelle 4-58: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	139
Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	140
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	140
Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	141
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	143
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	143

Tabelle 4-64: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens	147
Tabelle 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	151
Tabelle 4-66: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-67: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROTOSTAR	186
Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROTOSTAR	223
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einer PASI 50-Response zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	243
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	245
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	247
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0 oder 1 zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0 zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	250
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die prozentuale Verbesserung des BSA mit MMRM zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	251
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 – Symptome und Gefühle zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	254
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 – Freizeit zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	256
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 – Schule oder Ferien zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	258
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 – persönliche Beziehungen zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	260
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 – Schlaf zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	262

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 – Behandlung zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	264
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1 zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	266
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, die zu Baseline bereits einen CDQLI ≤ 1 aufwiesen, zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	268
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1 zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	270
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einem FDLQI Gesamtscore von 0 oder 1 zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	272
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für UE – Gesamtraten zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	272

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1	21
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Abbildung 4-3: Studiendesign der PROTOSTAR	75
Abbildung 4-4: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments BSA für die bewertungsrelevante Population der Studie PROTOSTAR	96
Abbildung 4-5: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments CDLQI für die bewertungsrelevante Population der Studie PROTOSTAR	102
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1	107
Abbildung 4-7: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments FDLQI für die bewertungsrelevante Population der Studie PROTOSTAR	111
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1	149
Abbildung 4-9: Flow Chart Studie CNTO1959PSO3011 (PROTOSTAR).....	221

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
AMIS/AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSA	Betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area)
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System der EMA
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
E	Studieneinschluss (Enrollment)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EMBASE	Excerpta Medica Database
ETA	Etanercept
EU-CTR	European Clinical Trials Register
FAS	Vollständige Analysepopulation (full analysis set)
FDLQI	Family Dermatology Life Quality Index
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GUS	Guselkumab
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IGA	Investigator's Global Assessment
IgG1λ	Immunglobulin G1-Lambda
IL	Interleukin

Abkürzung	Bedeutung
IQ	Interquartil
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IWRS	interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web Response System)
kg	Kilogramm
KI (CI)	Konfidenzintervall (Confidence Intervall)
LS	Least Square
LTE	Langzeitanschlussstudie
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl gültiger Ereignisse
N	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population
NA	Nicht verfügbar
NE	Nicht berechenbar
NR	PASI 90-Nonresponder
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PBO	Placebo
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Terms nach MedDRA
q8w	Alle 8 Wochen
R	Randomisierung
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
Re	PASI 90-Responder
RR	Relatives Risiko

Abkürzung	Bedeutung
s.	siehe
SAP	Statistischer Analyseplan
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment-Emergent Adverse Events)
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur besseren Lesbarkeit wird im vorliegenden Dossier für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum für Personen jeglichen Geschlechtes verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter.

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.

Fragestellung

Modul 4 des vorliegenden Dossiers beantwortet gemäß § 35a SGB V die Frage nach dem Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzen des Wirkstoffs Guselkumab zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt. Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Basis der Nutzenbewertung sind RCT.

Das für die Fragestellung betrachtete Patientenkollektiv umfasst gemäß Fachinformation Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.

Unter Berücksichtigung der letzten Beschlüsse im Anwendungsgebiet leitet Johnson & Johnson folgende zweckmäßige Vergleichstherapie ab (1):

- Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt:
 - Adalimumab oder Etanercept oder Secukinumab oder Ustekinumab

Datenquellen

Verschiedene Datenquellen werden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Es wird eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE (Excerpta Medica Database) und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical Trials Information System der EMA (CTIS) und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) sowie dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) ergänzt wird. Ebenfalls wird die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchsucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation von Studien, die für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab in den zu bewertenden Teilanwendungsgebieten geeignet sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien prädefiniert. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Patientenpopulation	E1	Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren, für die eine systemische Therapie in Frage kommt	A1	Patientenpopulationen, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechen	Konsistenz der Studienpopulation mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation von Guselkumab (2, 3)
Intervention	E2	Guselkumab	A2	Intervention abweichend	Guselkumab ist der hier zu bewertende Wirkstoff
Vergleichstherapie	E3	• Adalimumab - oder • Etanercept - oder • Secukinumab - oder • Ustekinumab	A3	Vergleichstherapie abweichend	Es handelt sich um die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA-Beschluss vom 15.05.2025 (1)
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes zur Bewertung von • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	A4	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA (4)
Studientyp	E5	Prospektive randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	A5	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind	Gemäß 5. Kapitel, 2. Abschnitt § 5 Abs. 6 VerfO des G-BA ist die Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten (Evidenzklasse Ib) (4)
Studiendauer	E6	≥ 16 Wochen	A6	Abweichende Studiendauer	Adäquate und für die hier vorliegende Fragestellung aussagekräftige Studiendauer

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	A7	Review, Abstract, Poster	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerfO des G-BA
Studienstatus	E8	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	A8	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung
Publikationssprache	E9	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	A9	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie
Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; VerfO: Verfahrensordnung.					

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

Die Darstellung des Designs und der Methodik der Studie PROTOSTAR erfolgt nach den Anforderungen des CONSORT-Statements 2010. Die Ausführung des CONSORT-Statements findet sich in Anhang 4-E Anhang (Items 2b-14 inklusive eines Flussdiagramms für den Patientenfluss). Demgemäß werden das Ziel der jeweiligen 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 Zielkriteriums berücksichtigten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung werden klar und anschaulich unter Angabe der Gründe erläutert. Zudem wird der Zeitraum der Studie sowie die einzelnen Datenschnitte inklusive der jeweiligen Nachbeobachtungsdauern angegeben (Item 13-14). Die Methodik der eingeschlossenen Studie, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen sind in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

Die Aussagekraft der Studie PROTOSTAR wird gemäß den in der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials bewertet (4). Die Bewertungsgrundlage bilden das Studienprotokoll, der Statistische Analyseplan, der Studienbericht und die Angaben in Studienregistern zur Studie PROTOSTAR.

Methodische Qualität (Anhang 4-F)

- Auf Studienebene (Verzerrungspotenzial nach Einschätzung der Randomisierungssequenz, zeitlicher Parallelität der Patientengruppen, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte)
- 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.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Guselkumab für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, werden im direkten Vergleich mit der zVT Etanercept auf Basis der Studie PROTOSTAR bewertet.

Es werden die folgenden Endpunkte im vorliegenden Dossier dargestellt:

Mortalität

- Anzahl der Todesfälle (Erhebung im Rahmen der Sicherheit und Verträglichkeit (UE, die zum Tod führten))

Morbidität

- Psoriasis Area and Severity Index (PASI)
- Investigator's Global Assessment (IGA)
- Body Surface Area (BSA)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)

Sicherheit und Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse
- Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Ergänzend dargestellte Endpunkte

- Family Dermatology Life Quality Index (FDLQI)

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich zu der durch den G-BA definierten zVT Etanercept ergibt sich im Anwendungsgebiet aus den Ergebnissen der bewertungsrelevanten Population der Studie PROTOSTAR entlang den erhobenen patientenrelevanten Endpunkten.

Tabelle 4-2 zeigt in einer Übersicht die statistisch signifikanten und patientenrelevanten Ergebnisse zu Woche 16 für die bewertungsrelevante Population. Auf Basis dieser Ergebnisse wird nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen der Zusatznutzen für Guselkumab abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Guselkumab ist indiziert für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab ergibt sich für die vorliegende Fragestellung aus den Ergebnissen der Studie PROTOSTAR. Es werden Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit für die bewertungsrelevante Population berichtet. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird in den jeweiligen Kategorien und in der Gesamtschau diskutiert.

Tabelle 4-2: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten PROTOSTAR (Guselkumab vs. Etanercept) für die bewertungsrelevante Population	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert zu Woche 16	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Mortalität	
UE, die zum Tod führten	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
0% vs. 0%	
Morbidität	
Psoriasis Area and Severity Index (PASI)	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit einer PASI 50-Response	
95,5% vs. 64,3% RR: 1,29 [0,90; 1,84]; p=0,1645	
Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response	
77,3% vs. 57,1 RR: 1,18 [0,74; 1,89]; p=0,4814	
Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response	
54,5% vs. 42,9% RR: 1,16 [0,57; 2,37]; p=0,6831	
Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response	
36,4% vs. 14,3% RR: 1,95 [0,51; 7,52]; p=0,3308	
Investigator's Global Assessment (IGA)	
Anteil der Patienten mit einem IGA 0 oder 1	
72,7% vs. 57,1% RR: 1,12 [0,69; 1,82]; p=0,6599	
Anteil der Patienten mit einem IGA 0	
40,9% vs. 14,3% RR: 2,19 [0,58; 8,26]; p=0,2472	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Childrens Dermatology Life Quality Index (CDLQI)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit einem CDLQI-Score von 0 oder 1	
72,7% vs. 14,3% RR: 3,91 [1,11;13,76]; p=0,0340 HR: 3,574 [1,031;12,392]; p=0,0447	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten PROTOSTAR (Guselkumab vs. Etanercept) für die bewertungsrelevante Population	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert zu Woche 16	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Sicherheit und Verträglichkeit	
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	Kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden
40,9% vs. 64,3% RR: 0,653 [0,335; 1,273]; p=0,2110	
Schwerwiegende UE	
0% vs. 0%	
UE, die zum Therapieabbruch führten	
0% vs. 0%	
Abkürzungen: CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard Ratio; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse	

Mortalität

In der Studie PROTOSTAR sind keine Todesfälle aufgetreten.

Morbidität

Guselkumab zeigte gegenüber Etanercept in allen PASI- und IGA-Endpunkten numerische Vorteile. In der aktivkontrollierten Phase der Studie PROTOSTAR erreichten zu Woche 16 über ein Drittel der mit Guselkumab behandelten Patienten eine vollständige Erscheinungsfreiheit der Hautsymptomatik (PASI 100, IGA 0), gegenüber weniger als 15% im Etanercept-Arm (PASI 100: 36,4% vs. 14,3%; IGA 0: 40,9% vs. 14,3%). Zu Woche 52 erzielten über zwei Drittel der durchgehend behandelten Guselkumab-Patienten in Teil 2 der Studie PROTOSTAR einen PASI 100 (66,7%) und IGA 0 (73,3%). Somit zeigt die Studie PROTOSTAR, dass unter Guselkumab die psoriatischen Plaques abheilen und die Kinder und Jugendlichen von den als sehr belastend empfundenen Hautsymptomen wie Juckreiz, Schmerz und Schuppung befreit werden. Damit werden schwerwiegende Symptome der Erkrankung abgeschwächt bzw. eliminiert und ein wichtiges Therapieziel wird erreicht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Zusatznutzen in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß CDLQI abgeleitet. Der CDLQI ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur patientenberichteten Erfassung des Einflusses einer dermatologischen Krankheit auf die Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Der Ergebnisscore des CDLQI kann Werte von 0 bis 30 annehmen, wobei ein höherer Wert eine schwerere Beeinträchtigung der Lebensqualität anzeigt. Ein Wert von 0 oder 1 zeigt an, dass keine Beeinträchtigung der Lebensqualität vorliegt. Im Erreichen eines CDLQI von 0 oder 1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Guselkumab (RR: 3,905 [1,108;13,759]; p=0,0340). Das heißt, dass Patienten, die mit Guselkumab behandelt werden, eine fast 4-fach höhere Wahrscheinlichkeit haben, einen Zustand ohne

Beeinträchtigung der Lebensqualität zu erreichen. Zu Woche 16 erreichten dies 72,7% aller Patienten des Guselkumab Arms gegenüber 14,3 % im Etanercept-Arm. Die Zeit bis zum Erreichen des CDLQI 0 oder 1 ist unter Guselkumab im Vergleich zu Etanercept signifikant verkürzt (HR=3,574 [1,031;12,392]; p=0,0447). Dieser Vorteil für Guselkumab zeigt sich bereits früh, im Median nach 2 Monaten (siehe Abbildung 4-1). Im Etanercept-Arm ist bis zu Woche 16 der Median noch nicht erreicht, sodass Guselkumab-Patienten mindestens 2 Monate früher eine uneingeschränkte Lebensqualität erreichen.

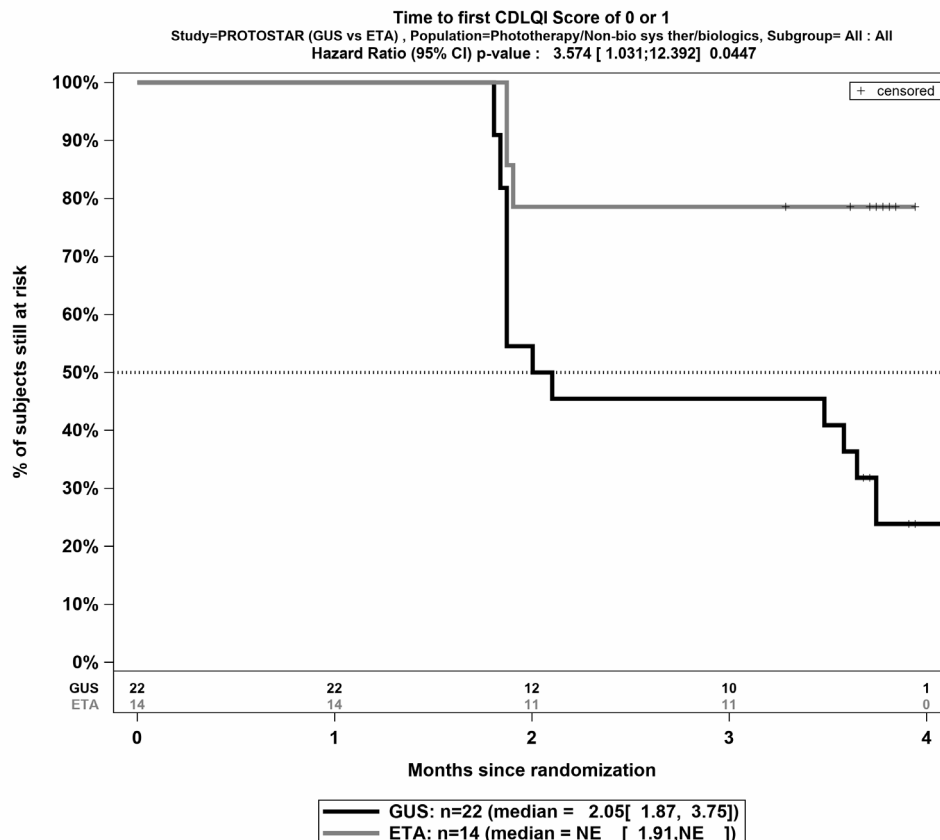


Abbildung 4-1: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1

Abkürzungen: CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; CI: Confidence Interval; ETA: Etanercept; GUS: Guselkumab; n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht berechenbar

Quelle: (5)

Zu Woche 52 hatten über zwei Drittel (66,7%) der durchgehend behandelten Guselkumab-Patienten in Teil 2 der Studie PROTOSTAR einen CDLQI von 0 oder 1. Eine Sensitivitätsanalyse (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1), welche für die Auswertung des CDLQI diejenigen Patienten ausschloss, die zu Baseline einen Wert von CDLQI 0 oder 1 vorliegen hatten, bestätigt die Ergebnisse der initialen Analysen. Es liegen auch in diesem Fall statistisch signifikante Ergebnisse zum Vorteil von Guselkumab vor (RR: 3,79 [1,06; 13,51] p=0,0400). Somit kann ausgeschlossen werden, dass der positive Effekt im CDLQI von Patienten verzerrt wird, die zu Studienstart bereits einen niedrigen CDLQI Wert vorliegen hatten.

Konsistent dazu zeigt sich im ergänzend dargestellten Endpunkt FDLQI ein deutlicher numerischer Vorteil für Guselkumab gegenüber Etanercept, was die Ergebnisse des CDLQI stützt. Der FDLQI ist ein Dermatologie-spezifisches Instrument zur Messung der Lebensqualität der Familienmitglieder von Patienten mit Hauterkrankungen. Der Ergebnisscore des FDLQI kann Werte von 0 bis 30 annehmen, wobei ein höherer Wert eine schwerere Beeinträchtigung der Lebensqualität anzeigt. Der FDLQI ist dafür konzipiert, als zusätzliches Ergebnismaß in Verbindung mit dem CDLQI oder anderen vom Patienten ausgefüllten Fragebögen verwendet zu werden. Im Guselkumab-Arm erreichen mehr (45,5%) Angehörige von Patienten zu Woche 16 einen FDLQI von 0 oder 1 als im Etanercept-Arm (14,3%) (2,484 [0,661; 9,342]; $p=0,1781$).

Sicherheit und Verträglichkeit

Bei den unerwünschten Ereignissen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Guselkumab und Etanercept. In der bewertungsrelevanten Population trat kein schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis auf. Kein Patient hat die Therapie mit Guselkumab aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.

Das Sicherheitsprofil von Guselkumab ist in der Studie PROTOSTAR insgesamt ähnlich zu dem von erwachsenen Patienten mit Psoriasis. Es sind keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten.

Subgruppenanalysen

Für die Studie PROTOSTAR wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Dabei zeigen sich vereinzelte Subgruppeninteraktionen, die keinem Muster folgen.

Gesamtschau

Mit der Studie PROTOSTAR liegt eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-mit direktvergleichender Evidenz der Evidenzstufe 1b gegenüber der zVT vor. Die Psoriasis beeinflusst die Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen erheblich (6, 7) und ist daher in der medizinischen Versorgung von großer Bedeutung (8). Betroffene Kinder fühlen sich oft sozial ausgegrenzt, werden beschimpft und bedroht oder in einigen Fällen sogar körperlich angegriffen. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse des CDLQI belegen in diesem wichtigen, patientenrelevanten Endpunkt einen statistisch signifikanten Vorteil von Guselkumab gegenüber Etanercept. 72,7% der Patienten im Guselkumab Arm erreichen zu Woche 16 die Freiheit von Psoriasis-bedingten Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber 14,3% im Kontrollarm. Der Median im Guselkumab-Arm war bereits nach 2 Monaten erreicht, der Median im Etanercept-Arm war zu Woche 16 noch nicht erreicht. Bei den Nebenwirkungen zeigen sich weder Vor- noch Nachteile gegenüber dem Kontrollarm, das Sicherheitsprofil ist insgesamt konsistent mit dem bisher bekannten Sicherheitsprofil von Guselkumab. Insgesamt ergibt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und somit ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Guselkumab.

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.

Fragestellung

Modul 4 des vorliegenden Dossiers beantwortet gemäß § 35a SGB V die Frage nach dem Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzen des Wirkstoffs Guselkumab zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt. Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Basis der Nutzenbewertung sind RCT.

Patientenpopulation

Das für die Fragestellung betrachtete Patientenkollektiv umfasst gemäß Fachinformation Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.

Intervention

Die in diesem Nutzendossier zu bewertende Intervention ist der vollhumane monoklonale Immunglobulin G1-Lambda (IgG1 λ)-Antikörper Guselkumab, der sich gegen das Interleukin (IL) 23-Protein richtet.

Vergleichstherapie

Unter Berücksichtigung der letzten Beschlüsse im Anwendungsgebiet leitet Johnson & Johnson folgende zweckmäßige Vergleichstherapie ab (1):

- Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt:
 - Adalimumab oder Etanercept oder Secukinumab oder Ustekinumab

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gemäß dem 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA (4) unter Verwendung patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit.

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung wird die bestverfügbare Evidenz gemäß Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerfO des G-BA herangezogen (4).

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

Die für die betrachteten Fragestellungen zu beurteilende Patientenpopulation umfasst Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.

Intervention

Die in diesem Nutzendossier zu bewertende Intervention ist der IgG1λ-Antikörper Guselkumab.

Vergleichstherapie

Unter Berücksichtigung der letzten Beschlüsse im Anwendungsgebiet (1) leitet Johnson & Johnson folgende zweckmäßige Vergleichstherapie ab:

- Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt:
 - Adalimumab oder Etanercept oder Secukinumab oder Ustekinumab

Johnson & Johnson folgt der Festlegung des G-BA zur zVT.

Endpunkte

Die datengestützte Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt gemäß dem 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage der patientenrelevanten Endpunkte (4).

Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studiendesign

Randomisierte klinische Studien sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet.

Studiendauer

In der vorliegenden Nutzenbewertung sieht Johnson & Johnson Studien mit einer Studiendauer ≥ 16 Wochen als adäquat und aussagekräftig für die hier vorliegende Fragestellung an und berücksichtigt diese für die Nutzenbewertung. Eine Begründung findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.

Publikationstyp

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

Studienstatus

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

Sprache

Es werden ausschließlich Studien in deutscher oder englischer Sprache eingeschlossen.

Tabelle 4-3 gibt eine abschließende Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien sowie deren Begründung.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Patientenpopulation	E1	Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren, für die eine systemische Therapie in Frage kommt	A1	Patientenpopulationen, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechen	Konsistenz der Studienpopulation mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation von Guselkumab (2, 3)
Intervention	E2	Guselkumab	A2	Intervention abweichend	Guselkumab ist der hier zu bewertende Wirkstoff
Vergleichstherapie	E3	• Adalimumab - oder • Etanercept - oder • Secukinumab - oder • Ustekinumab	A3	Vergleichstherapie abweichend	Es handelt sich um die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA-Beschluss vom 15.05.2025 (1)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes zur Bewertung von • Mortalität • Morbidität • Gesundheits-bezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	A4	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA (4)
Studientyp	E5	Prospektive randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	A5	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind	Gemäß 5. Kapitel, 2. Abschnitt § 5 Abs. 6 VerfO des G-BA ist die Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten (Evidenzklasse Ib)(4)
Studiendauer	E6	≥16 Wochen	A6	Abweichende Studiendauer	Adäquate und für die hier vorliegende Fragestellung aussagekräftige Studiendauer
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	A7	Review, Abstract, Poster	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerfO des G-BA
Studienstatus	E8	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	A8	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung
Publikationssprache	E9	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	A9	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie
Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; 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 4.3.2, 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 wird eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 22.10.2025). Diese erfolgt für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wird auf der Suchoberfläche Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie ist jeweils in Blöcken getrennt nach Intervention, Indikation und Studientypen aufgebaut und wird dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wird auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wird der validierte und in der VerFO empfohlene Wong-Filter (9) sowie in MEDLINE zusätzlich der Cochrane-Filter (10) verwendet. Die Ergebnisse in Cochrane CENTRAL werden nicht durch einen Suchfilter eingegrenzt. In EMBASE werden Kongressabstracts formal ausgeschlossen. Die relevanten Publikationen werden anschließend, wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben, selektiert. Die Ergebnisse der einzelnen Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1 dargestellt. Die detaillierte Suchstrategie für die jeweilige Datenbank ist 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/arsneimittel-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.

Neben der bibliografischen Literaturrecherche werden zur Identifizierung von relevanten Studien für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung die Studienregister clinicaltrials.gov, EU-CTR und das CTIS sowie das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde EMA und das Arzneimittel-Informationssystem AMIce (Suchzeitpunkt: 22.10.2025) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit der Intervention Guselkumab durchsucht. Die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt. Anhang 4-B gibt einen Überblick über die verwendeten Suchstrategien sowie die Anzahl der Suchergebnisse. Eine Dokumentation der Suchstrategie nach Ergebnisberichten auf dem Suchportal EMA Clinical Data und dem AMIce ist nicht erforderlich. Als Suchbegriffe werden der Wirkstoffname (Guselkumab bzw. CNTO1959/CNTO-1959/CNTO 1959 oder UNII 089658A12D/UNII-089658A12D/UNII089658A12D/ oder die CAS-Registernummer 1350289-85-8) und der Handelsname (TREMIFYA) verwendet.

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.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter randomisierter kontrollierter Studien aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wird die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 22.10.2025). Als Suchbegriffe werden der Wirkstoffname (Guselkumab bzw. CNTO1959/CNTO1959/CNTO 1959 oder UNII 089658A12D/UNII-089658A12D/UNII089658A12D oder die CAS-Registernummer 1350289-85-8) und der Handelsname TREMFYA verwendet. Die Suchergebnisse werden auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt.

Relevante randomisierte kontrollierte Studien werden unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Tabelle 4-8 dargestellt.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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

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.

Die im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von 2 Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-5) auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulassen. Bei Unklarheiten wird im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt sind. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-9) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) durch 2 Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulassen. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachten, werden anhand ihres Registereintrages auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-9) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren werden von 2 Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz hin geprüft. Im ersten Schritt werden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wird das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, werden in einem zweiten Schritt alle vorliegenden Module 4 des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person.

Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-9) eingeschlossen.

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.

A: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene fließen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und der behandelnden Personen, ein. Zudem wird untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorliegen. Hierzu werden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im statistischen Analyseplan und in Studienregistern abgeglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, werden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung und ggf. nachträgliche 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.

B: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene werden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, zur adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, zur Berichterstattung und weitere 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.

C: Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und gering. 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. Für die Bewertung der Aussagekraft der randomisierten Studien wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene jeweils auf Grundlage des Studienprotokolls, des statistischen Analyseplans, des Studienberichts und der Einträge in Studienregistern als Quelle bestimmt.

Mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wurde gemäß den Vorgaben des G-BA das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bestimmt. Die Ergebnisse der Analyse sind auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.1.2 und auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1 dargestellt. Dem Anhang 4-F ist die detaillierte Dokumentation zum Verzerrungspotenzial zu entnehmen.

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 4.3.2, 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.

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.

Die Darstellung des Designs und der Methodik der Studie PROTOSTAR erfolgt nach den Anforderungen des CONSORT-Statements 2010. Die Ausführung des CONSORT-Statements findet sich in Anhang 4-E Anhang (Items 2b-14 inklusive eines Flussdiagramms für den Patientenfluss). Demgemäß werden das Ziel der jeweiligen 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 Zielkriteriums berücksichtigten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung werden klar und anschaulich unter Angabe der Gründe erläutert. Zudem wird der Zeitraum der Studie sowie die einzelnen Datenschnitte inklusive der jeweiligen Nachbeobachtungsdauern angegeben (Item 13-14). Die Methodik der eingeschlossenen Studie, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen sind in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie im Rahmen des CONSORT-Statements und in Abschnitt 4.3.1 werden Studienprotokoll, Studienbericht, Statistischer Analyseplan, Studienpublikation und Einträge in Studienregistern herangezogen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 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

Demografische Charakteristika

Für die Studie PROTOSTAR werden folgende zu Studienbeginn erhobenen demografischen Charakteristika dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Ethnizität
- Gewicht (kg)
- Größe (cm)
- BMI (kg/m²)

Krankheitsspezifische Charakteristika

Für die Studie PROTOSTAR werden folgende zu Studienbeginn erhobene krankheitsspezifische Charakteristika dargestellt:

- Dauer der Psoriasis (in Jahren)
- Alter bei Diagnose
- Diagnose Psoriasis-Arthritis
- Body Surface Area (BSA)
- Investigator's Global Assessment (IGA) Score
- Psoriasis Area and Severity Index (PASI) Score
- Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) Score
- Family Dermatology Life Quality Index (FDLQI) Score

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validierung und Operationalisierung der erhobenen Endpunkte

In dem vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten dargestellt. Ergänzend werden die Ergebnisse klinisch relevanter Endpunkte ohne unmittelbare Patientenrelevanz dargestellt, wenn diese zur Verdeutlichung des Nutzens von Guselkumab in einer der benannten Nutzenkategorien beitragen können. Eine Beschreibung der eingeschlossenen Endpunkte zur Darstellung der jeweiligen Nutzenkategorien hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der in der Studie PROTOSTAR erhobenen Endpunkte findet sich in nachfolgenden Abschnitten.

Es werden die folgenden Endpunkte im vorliegenden Dossier dargestellt:

Mortalität

- Anzahl der Todesfälle (Erhebung im Rahmen der Sicherheit und Verträglichkeit (UE, die zum Tod führten))

Morbidität

- PASI
- IGA
- BSA

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- CDLQI

Sicherheit und Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse
- Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Ergänzend dargestellte Endpunkte

- FDLQI

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Die Ergebnisse zur Mortalität werden im Rahmen der Darstellung zur Sicherheit und Verträglichkeit berichtet.

4.2.5.2.2 Morbidität

PASI

Operationalisierung:

Zur Bestimmung des PASI wird der Körper vom Arzt in die vier Bereiche Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten unterteilt. Eine einzelne Bewertung auf einer fünfstufigen Skala von 0 bis 4 der einzelnen Bereiche erfolgt jeweils nach Rötung, Induration und Schuppung (0=keine Beteiligung, 1=leichte Beteiligung, 2=mittlere Beteiligung, 3=schwere Beteiligung und 4=sehr schwere Beteiligung). Dem prozentualen Befall der jeweiligen Körperregion wird ein numerischer Wert von 0 bis 6 zugeordnet, wobei 0=keine Beteiligung, 1=1 bis 9% Beteiligung, 2=10 bis 29% Beteiligung, 3=30 bis 49% Beteiligung, 4=50 bis 69% Beteiligung, 5=70 bis 89% Beteiligung und 6=90 bis 100% Körperoberflächen-Beteiligung entspricht. Bei der Berechnung des PASI werden die Symptomausprägungen gewichtet nach den Körperregionen und ihrem entsprechenden Anteil an der gesamten Körperoberfläche zusammengeführt (11). Der daraus resultierende Ergebnisscore des PASI kann Werte von 0 bis 72 erreichen, wobei ein höherer Wert eine schwerere Ausprägung der Krankheit anzeigt (12). Medizinisch gesehen entspricht dabei der Wert 0 einer kompletten Abheilung der Psoriasis. Insgesamt ist der PASI ein geeignetes Instrument für die Messung der Morbidität der Psoriasis.

Patientenrelevanz:

Der PASI misst den Schweregrad der Psoriasis-Erkrankung durch eine objektive Erhebung und Bewertung des Ausmaßes und der Ausbreitung der wichtigsten krankheitsspezifischen Symptome wie Rötung, Induration und Schuppung der Haut. Er ist ein anerkanntes validiertes und valides Instrument (11, 12) und somit der patientenrelevanten Zielgröße Morbidität zuzuordnen, da er den Schweregrad der Erkrankung und patientenrelevante Symptome direkt widerspiegelt. Er wird als Messinstrument für das Ansprechen auf die Behandlung von Psoriasis-Erkrankungen von der europäischen und deutschen Leitlinie zur Therapie der Psoriasis empfohlen (8, 13, 14). In Deutschland verwenden Ärzte den PASI standardmäßig zur Einstufung des Schweregrads und für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere (15-17). Im vorliegenden Dossier werden die in den Leitlinien etablierten Schwellenwerte zur Abbildung der PASI-Response betrachtet (8, 13, 14):

- PASI 100: Eine 100% Reduktion des PASI-Werts zum Baseline-PASI entspricht einer symptomfreien Haut und somit einer kompletten Abheilung der Erkrankung.
- PASI 90: Die EMA definiert eine mindestens 90% Verbesserung des PASI-Werts im Vergleich zum Baseline-PASI als Grenzwert für einen Behandlungserfolg (12). In der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris bei Erwachsenen ist ein PASI 90 Ansprechen das anzustrebende Therapieziel (13).

- PASI 75: In der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris bei Erwachsenen wird eine mindestens 75% Verbesserung des PASI-Werts im Vergleich zum Baseline-PASI als minimales Therapieziel am Ende der Induktionstherapie angesehen (13). Auch gemäß der S2k-Leitlinie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen soll der PASI nach der Induktionsphase um mindestens 75% reduziert sein (8).
- PASI 50: Gemäß der S2k-Leitlinie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen stellt die Reduktion des PASI um 50-75 % bei gleichzeitig guter Lebensqualität ($DLQI \leq 5$) ebenfalls ein mögliches Therapieziel nach der Induktionsphase dar (8).

Die Patientenrelevanz der Endpunkte PASI 100, PASI 90, PASI 75 und PASI 50 wurde im Rahmen von frühen Nutzenbewertungen bei Kindern und Jugendlichen vom G-BA bereits anerkannt (18). Zusammenfassend stellt der PASI einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da eine Verbesserung des PASI eine Verbesserung des Gesundheitszustands des Patienten direkt widerspiegelt.

Validität:

Die Validität und Reliabilität des PASI für Patienten mit Psoriasis wurden mehrfach in klinischen Studien belegt. Der PASI ist das am ausführlichsten validierte Bewertungsinstrument für die Bewertung des Schweregrads von Psoriasis-Erkrankungen (16, 19, 20). Die Schwellenwerte zur Abbildung der PASI-Responder (PASI 100, PASI 90, PASI 75 und PASI 50) sind in den Leitlinien etabliert. Zusammenfassend ist der Endpunkt PASI als validiert und valide zu betrachten.

IGA

Operationalisierung:

Für den IGA dokumentiert der Prüfarzt die Ausdehnung und den Schweregrad der Plaque-Psoriasis zu einem bestimmten Zeitpunkt. Die Läsionen werden hinsichtlich Induration, Rötung und Schuppenbildung auf einer 5-Punkte-Skala bewertet (0 - 4). Die Summe der drei Skalen wird durch 3 dividiert, um den endgültigen IGA-Wert zu erhalten. Die Plaque-Psoriasis des Patienten wird als abgeklungen (0), minimal (1), leicht (2), mäßig (3) oder schwer (4) eingeschätzt. Eine höhere Punktzahl weist auf eine schwerere Erkrankung hin.

Patientenrelevanz:

Wie der PASI misst auch der IGA den Schweregrad der Psoriasis-Erkrankung durch eine objektive Erhebung und Bewertung des Ausmaßes und der Ausbreitung der wichtigsten krankheitsspezifischen Symptome wie Rötung, Induration und Schuppung der Haut. Bei der Behandlung der Psoriasis ist ein primäres Therapieziel die Linderung der Beschwerdesymptomatik, die vornehmlich durch eine Verbesserung im Schweregrad der Hautveränderungen gemessen wird (8). Ein verbessertes Ergebnis im IGA bedeutet eine Verbesserung der Hautsymptomatik und ist daher für den Patienten relevant.

Validität:

Der IGA ist ein validiertes Messinstrument zur Beurteilung der Krankheitsschwere (21).

BSA

Operationalisierung:

Die BSA berechnet die prozentuale Körperoberfläche, die von Psoriasis befallen ist, anhand einer Skala von 0% (keine Hautstelle betroffen) bis 100% (Haut vollständig betroffen). Es wird angenommen, dass die Fläche der flach ausgestreckten Hand eines Patienten 1% seiner gesamten Körperoberfläche entspricht (19). Je geringer der BSA-Wert, desto weniger Körperoberfläche des Patienten ist betroffen. In den deutschen Leitlinien für Erwachsene und für Kinder und Jugendliche wird eine BSA von >10 als ein Maß für die Kategorisierung als mittelschwere bis schwere Psoriasis angesehen.

Patientenrelevanz:

Eine Möglichkeit zur Erfassung der Krankheitsschwere ist die sogenannte „Body Surface Area“ (BSA), bei der der Prozentsatz der erkrankten Körperoberfläche geschätzt wird (19). Bei der Behandlung der Psoriasis ist ein primäres Therapieziel die Linderung der Beschwerdesymptomatik, die vornehmlich durch eine Verbesserung im Schweregrad der Hautveränderungen gemessen wird (8). Ein verbessertes Ergebnis im BSA bedeutet eine Reduzierung der betroffenen Hautstellen bis hin zur Erscheinungsfreiheit. Dies geht somit einher mit der Verbesserung der Hautsymptomatik und möglicherweise einer Verringerung der Krankheitsschwere und ist daher für den Patienten relevant.

Validität:

Die BSA ist eine in deutschen und europäischen Leitlinien etablierte Methode zur Bestimmung der Krankheitsschwere der Psoriasis, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen (8, 13, 14).

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CDLQI)

Operationalisierung:

Der CDLQI ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung des Einflusses von dermatologischen Erkrankungen auf die Lebensqualität der betroffenen Kinder und Jugendlichen. Der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt und besteht aus zehn Items zu sechs Domänen (Symptome und Befinden, Freizeit, Schule oder Ferien, persönliche Beziehungen, Schlaf und Behandlung). Die Fragen beziehen sich auf die letzte Woche. Der Ergebnisscore des CDLQI kann Werte von 0 bis 30 annehmen, wobei ein höherer Wert eine schwerere Beeinträchtigung der Lebensqualität anzeigt. Ein CDLQI von 0 oder 1 zeigt an, dass keine Beeinträchtigung der Lebensqualität vorliegt.

Patientenrelevanz:

Der CDLQI ist der patientenrelevanten Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität zuzuordnen. Der (C)DLQI wird von der EMA und in den Leitlinien zur Therapie der Psoriasis empfohlen (8, 12, 13). Da es sich hierbei um ein Instrument zur Erfassung der Wahrnehmung des an Psoriasis erkrankten Patienten hinsichtlich seiner Lebensqualität handelt, ist der CDLQI unmittelbar als patientenrelevant anzusehen.

Validität:

Der CDLQI ist ein etabliertes validiertes und valides Messinstrument zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit dermatologischen Erkrankungen (22), der in der deutschen Leitlinie für Kinder und Jugendliche zur Definierung der Therapieziele empfohlen wird (8).

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 im eCRF. 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 Studie 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) Version 26.0 vorgenommen. Es erfolgt eine Darstellung der Verträglichkeit auf Ebene der nach MedDRA kodierten System Organ Classes (SOC) und Preferred Terms (PT).

Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die folgenden Gesamtraten der Verträglichkeit dargestellt:

- Jegliche unerwünschten Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen

Es werden darüber hinaus unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt. Als UE von besonderem Interesse werden in der Studie PROTOSTAR die folgenden präspezifizierten unerwünschten Ereignisse bezeichnet:

- Aktive Tuberkulose
- Bösartige Erkrankungen

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

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

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (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 unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z. B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) werden unabhängig von der Ereignisrate dargestellt (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, schwer, schwerwiegend)

Mit Hilfe der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) wird erfasst, ob Patienten Suizidgedanken oder suizidales Verhalten zeigen. Bei der C-SSRS handelt es sich um ein standardisiertes semistrukturiertes Interview zur systematischen Erfassung von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten, in dem das Suizidrisiko des Patienten anhand einer Reihe zielgerichteter Fragen eingeschätzt werden soll (23). Die C-SSRS definiert 5 Subtypen von Suizidgedanken und 4 mögliche suizidale Verhaltensweisen sowie selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht und den vollendeten Suizid.

In der Studie PROTOSTAR werden vier Versionen der interviewbasierten C-SSRS eingesetzt: Eine Baseline-Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren, eine Baseline/Screening-Version für Jugendliche ab 12 Jahren, eine Kinder-„Seit der letzten Visite“-Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren, und eine „Seit der letzten Visite“-Version für Jugendliche ab 12 Jahren.

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.

4.2.5.2.2.5 Ergänzend dargestellte Endpunkte (FDLQI)

Operationalisierung:

Der FDLQI ist ein Dermatologie-spezifisches Instrument zur Messung der Lebensqualität der Familienmitglieder von Patienten mit Hauterkrankungen. Es umfasst 10 Items, bei denen die Familienmitglieder/Partner nach den Auswirkungen der Erkrankung auf verschiedene Aspekte ihrer Lebensqualität gefragt werden (z. B. emotionales und körperliches Wohlbefinden, Beziehungen, Sozialleben, Freizeitaktivitäten, Pflegebelastung, Beruf/Studium, Hausarbeit und Ausgaben). Die Fragen beziehen sich auf den letzten Monat. Der Ergebnisscore des FDLQI kann Werte von 0 bis 30 annehmen, wobei ein höherer Wert eine schwerere Beeinträchtigung der Lebensqualität anzeigt. Der FDLQI ist dafür konzipiert, als zusätzliches Ergebnismaß in Verbindung mit dem CDLQI oder anderen vom Patienten ausgefüllten Fragebögen verwendet zu werden.

Patientenrelevanz:

Der FDLQI misst die Lebensqualität der Familienmitglieder/Partner von Patienten mit Hauterkrankungen und ist daher nicht unmittelbar patientenrelevant. Er wird im Rahmen der Nutzenbewertung als ergänzender Endpunkt dargestellt.

Validität:

Der FDLQI ist ein validiertes Messinstrument zur Ermittlung der Lebensqualität der Familienmitglieder/Partner von Patienten mit Hauterkrankungen (24).

4.2.5.2.3 Analyse-Population

Für die Studie PROTOSTAR werden die Analysen der betrachteten Endpunkte für das vorliegende Modul 4A an der folgenden Analyse-Population durchgeführt:

Für Teil 1:

- Vollständige Analysepopulation (*full analysis set*, FAS): definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer in Teil 1a und 1b, die entsprechend ihrer zugewiesenen Behandlungsgruppe behandelt wurden.
- Safety-Population: definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben.

Für Teil 2:

- FAS-Population: definiert als die Population aller eingeschlossenen Studienteilnehmer in Teil 2.
- Safety-Population: definiert als die Population aller eingeschlossenen Studienteilnehmer, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben.

Bewertungsrelevante Population

Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen. Da in der Studie PROTOSTAR Patienten eingeschlossen werden konnten, die eine solche Therapie bisher nicht erhalten hatten und somit nicht in das Anwendungsgebiet von Etanercept fallen, wird für die hier vorliegende Nutzenbewertung ein Zuschnitt der Studienpopulation vorgenommen. Die bewertungsrelevante Population schließt die Patienten ein, die zuvor mindestens eine systemische Therapie (umfassen Biologika und nicht-biologische Behandlungen) oder Phototherapie erhalten hatten.

4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Wenn nicht anders angegeben, gelten die folgenden Erläuterungen zu den verwendeten statistischen Methoden für alle in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Analysen. Die Darstellung der 95%-KI und p-Werte erfolgt auf Basis geeigneter zweiseitiger statistischer Tests mit einem Signifikanzniveau von 5%. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der Endpunkte finden sich in den entsprechenden Abschnitten dieses Moduls. Die verwendeten Analysepopulationen sind in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben.

Die Studie PROTOSTAR ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktivkontrollierte Phase-III-Studie mit drei Studienarmen. Diese umfassen einen Interventionsarm (Guselkumab), einen Vergleichsarm (Placebo) sowie einen aktiven Referenzarm (Etanercept). Das primäre Ziel der Studie bestand darin, die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab im Vergleich zu Placebo zu untersuchen. Entsprechend wurden die primären und sekundären Hypothesen auf den Vergleich von Guselkumab vs. Placebo ausgerichtet. Der Etanercept-Arm wurde als aktiver Referenzarm aufgenommen, um die Ergebnisse der Studie intern zu validieren und eine etablierte zVT als Benchmark zu berücksichtigen.

Für das vorliegende Dossier wird der Vergleich des Guselkumab- vs. des Etanercept-Arms post-hoc durchgeführt. Da die Studie randomisiert durchgeführt wurde und kein Cross-over zwischen den Armen geplant war, ist der direkte Vergleich von Guselkumab gegenüber der zVT Etanercept auf Basis der patientenindividuellen Daten der Studie PROTOSTAR zu Woche 16 für die vorliegende Nutzenbewertung vollumfänglich und mit einem geringen Verzerrungspotenzial durchführbar.

Im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie PROTOSTAR sind für die Auswertungen der binären Wirksamkeitsendpunkte stratifizierte Analysen für die Effektmaße OR, RR und RD mit den zugehörigen 95%-KI vorgesehen. Übereinstimmend mit dem SAP der Studie werden fehlende Werte für die dichotomen Wirksamkeitsendpunkte als Non-Responder imputiert.

Zum Vergleich des Therapieeffekts wurde ein zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test zum Signifikanzniveau 0,05, stratifiziert nach Region und Altersgruppe durchgeführt.

Für die Auswertung des BSA wurden die mittlere Veränderung zur Baseline über ein Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) verwendet, um den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu testen und fehlende Werte zu berücksichtigen. Unabhängige Variablen in diesem Modell umfassen Behandlung, Region, Altersgruppe, Baseline-Wert, Woche der Visite, eine Interaktion zwischen Baseline und Visite sowie eine Interaktion zwischen Behandlung und Visite. Es wird eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Matrix für wiederholte Messungen innerhalb eines Teilnehmers verwendet. Der Behandlungsunterschied wird als Differenz der Least Square (LS)-Means geschätzt und die 95%-KI für die Differenz der LSmeans zwischen den Armen sowie die p-Werte werden berechnet. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde die Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) mit dem dazugehörigen 95%-KI nach Hedges' g berechnet.

Da die Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen vergleichbar sind, werden die binären Effektschätzer OR, RR und RD primär berichtet. Time-to-Event-Analysen werden, sofern angebracht, als Zusatzanalysen dargestellt. Für die Time-to-Event-Analysen wurde die Hazard Ratio (HR) mit dem dazugehörigen 95%-KI unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach Region und Altersgruppe berechnet. Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Anzahl der Patienten unter Risiko sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses und die Ereignisrate zu definierten Zeitpunkten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die Zeit bis zum Ereignis ist definiert als die Zeit ab dem Datum der Randomisierung bis zum ersten Ereignis (bis Woche 16). Patienten mit fehlenden Daten wurden in Woche 16 zensiert.

In diesem Dossier werden für die Auswertung verschiedene Responderanalysen dargestellt. Die Auswertung der Responderanalysen wird im vorliegenden Dossier für den PASI, den IGA sowie den FDLQI und CDLQI anhand der im SAP definierten Response-Kriterien durchgeführt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Für die Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte werden die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert analog zu der oben beschriebenen Methodik für die binären Wirksamkeitsendpunkte berechnet. Die Berechnungen erfolgen stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Da die Behandlungs- und Beobachtungszeiten in den Studienarmen vergleichbar sind, werden keine zeitadjustierten Analysen durchgeführt.

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 (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

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.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und den gezogenen Schlussfolgerungen unter Variation methodischer Faktoren.

Sensitivitätsanalyse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CDLQI)

In der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie PROTOSTAR wurde post-hoc eine Sensitivitätsanalyse für den sekundären Endpunkt CDLQI durchgeführt. Dabei wurden Patienten, die zu Baseline bereits einen CDLQI von 0 oder 1 aufwiesen, aus der Analyse ausgeschlossen. Ziel dieser Analyse war es sicherzustellen, dass die beobachteten Effekte der Hauptanalyse im CDLQI nicht durch Patienten beeinflusst werden, die das Zielkriterium bereits zu Studienbeginn erfüllt hatten.

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 4.3.1.3.2).

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.

Für die Studie PROTOSTAR wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, um potenzielle Effektmodifikationen, d.h. klinische Faktoren, welche Effekte beeinflussen, zu untersuchen.

Die nachfolgende Tabelle 4-4 zeigt alle im statistischen Analyseplan präspezifizierten Subgruppen der Studie PROTOSTAR. Diese sind nur für die primären Endpunkte der Studie präspezifiziert, jedoch für alle im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte der bewertungsrelevanten Population zu Woche 16 durchgeführt worden.

Tabelle 4-4: Subgruppen für die Studie PROTOSTAR

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)
Demografische Merkmale	
Geschlecht	• Männlich • Weiblich
Ethnie	• Weiß • Schwarz oder Afroamerikaner • Asiatisch • Multiple
Region	• Nord Amerika • Europa
Alter zu Baseline (Jahre)	• 6 bis <12 • 12 bis <18
Gewicht zu Baseline (kg)	• <70 • ≥70
Krankheitsspezifische Merkmale	
Alter zur Diagnose (Jahre)	• <8 • ≥8
Dauer der Psoriasis Erkrankung (Jahre)	• <3 • ≥3
PASI zu Baseline	• <20 • ≥20
IGA zu Baseline	• <4 • =4
BSA zu Baseline	• <20 % • ≥20 %
Psoriasis-Arthritis	• Ja • Nein
CDLQI zu Baseline	• <10 • ≥10
Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; PASI: Psoriasis Area and Severity Index Quelle (25)	

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppen beinhalten die vom G-BA vorgegebenen Faktoren, die bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden sollen (Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. –stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte). Die Wahl der Trennpunkte basiert bei den im SAP präspezifizierten Subgruppenkategorien auf der Präspezifizierung der Trennpunkte in der Studie PROTOSTAR. Subgruppen, die sich auf die vorherige Psoriasis-Medikation beziehen, wurden im Rahmen des populationsspezifischen Zuschnitts der Studie PROTOSTAR bereits berücksichtigt und daher nicht gesondert als Subgruppe analysiert.

Die Berechnung der Effektschätzer erfolgt für die Subgruppen analog zu den in Abschnitt 4.2.5.2.4 erläuterten Methoden für die Hauptanalysen, jedoch ohne die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Effektunterschiede zwischen Subgruppenkategorien werden mittels Interaktionstest bewertet. Als Interaktionstests werden abhängig vom jeweiligen Endpunkt Interaktionsterme zwischen der Therapievariable und der entsprechenden Subgruppenvariable im statistischen Modell berücksichtigt.

Zur Identifikation einer Effektmodifikation für die binären Endpunkte wurde ein logistisches Regressionsmodells verwendet. Für den kontinuierlichen Endpunkt BSA wurde eine MMRM-Analyse verwendet. Das jeweilige statistische Modell beinhaltet Terme für den Behandlungsarm, die Subgruppenvariable sowie die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppenvariable. Im Ergebnisteil wird als Interaktions-p-Wert der p-Wert des Interaktionsterms basierend auf einem type III sums of squares-Test angegeben.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind unter den Gesichtspunkten zu beurteilen, dass die Studien nicht auf die Subgruppenanalysen gepowert sind und dass aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Interaktionstests das Auftreten signifikanter Werte zufällig erfolgen kann. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind zudem die zum Teil kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen zu berücksichtigen.

Für die Beurteilung, ob zwischen den Trennpunkten einer Subgruppe Homogenität herrscht, wird der p-Wert des Interaktionstests herangezogen. Die Interaktions-p-Werte werden dazu für jeden Endpunkt tabellarisch dargestellt. Laut IQWiG-Methodenpapier (26) liegt bei einem p-Wert $< 0,05$ im Interaktionstest ein Beleg für eine Interaktion vor. In einem solchen Fall werden die Ergebnisse separat für die Subgruppenkategorien präsentiert und diskutiert. Anhand der Lage der Effektschätzer wird untersucht, ob eine quantitative oder qualitative Interaktion vorliegt. Bei einer qualitativen Interaktion sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet. Für den Fall, dass kein Beleg für eine Interaktion vorliegt, wird keine nach Subgruppenkategorien getrennte Analyse präsentiert. Die Ergebnisse aller durchgeführten Subgruppenanalysen sind in den von Johnson & Johnson durchgeführten Zusatzanalysen enthalten und in Anhang 4-G dargestellt (5).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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.

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.

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

- *Benennung aller potentiellen 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.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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 4-5: 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
PROTOSTAR (CNT01959PSO3011)	ja	ja	laufend	52 Wochen LTE: Nach Woche 52 Datenschnitte bis Woche 52: • Woche 16 Interims-analyse (wenn alle Teilnehmer in Teil 1 der Studie ihre Woche 16 Visite abgeschlossen haben) • Woche 52 (Ende der Hauptstudie) Datenschnitt LTE: • Finaler Datenschnitt: Wenn alle Patienten, die in die LTE übergegangen sind, das Ende der LTE erreicht haben	Prüf-intervention: Guselkumab Vergleichs-intervention: Placebo Etanercept
Abkürzungen: LTE: Langzeitanschlussstudie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 Angaben in Tabelle 4-5 entsprechen dem Stand vom 22.10.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

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.

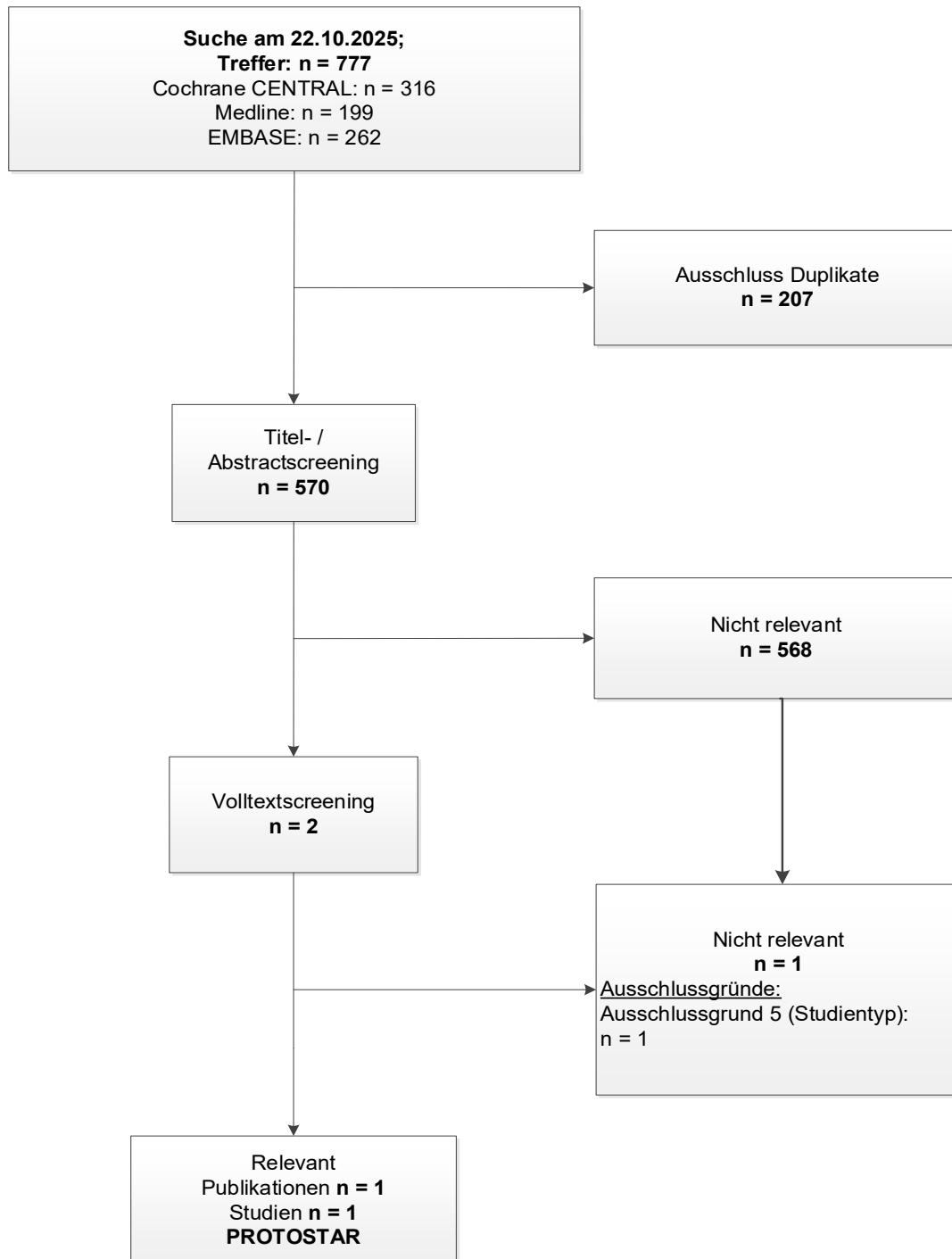


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EMBASE: Excerpta Medica Database; n: Anzahl gültiger Ereignisse

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Guselkumab wird wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane CENTRAL mithilfe der Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 22.10.2025). Im ersten Schritt erfolgt eine Suche nach Publikationen zu Guselkumab in der Indikation Psoriasis, die zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 777 Publikationen ergibt. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 207) werden in einem zweiten Schritt die verbleibenden 570 Publikationen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung von Guselkumab im Anwendungsgebiet selektiert (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3).

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden 568 Publikationen für die Bewertung von Guselkumab im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 2 Publikationen werden im Anschluss der Volltext hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3, genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entspricht eine Publikation den vorgegebenen Anforderungen, die sich auf die klinische Studie PROTOSTAR bezieht: Prajapati et al. 2025 (27).

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 4-5) 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 4-7: 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 Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
PROTOSTAR (CNT01959PSO3011)	Clinicaltrials.gov: NCT03451851 (28) EU-CTR: EudraCT 2017-003053-42 (29) CTIS: 2023-503378-19-00 (30)	ja	ja	laufend
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 4-7 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 Tabelle 4-7 gibt den Stand vom 22.10.2025 wieder.

Die Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Guselkumab wird wie in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>) und CTIS (<https://euclinicaltrials.eu/>) durchgeführt (Suchzeitpunkt: 22.10.2025). Die Dokumentation der ausgeschlossenen Studien erfolgt in Anhang 4-D.

Die Studienregistersuche nach RCT mit Guselkumab im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet ergibt zum Suchzeitpunkt eine relevante Studie, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurde (Tabelle 4-7, Tabelle 4-9). Die Studie PROTOSTAR wird in den Registern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU-CTR und CTIS identifiziert.

Durch die Suche im Arzneimittelinformationssystem AMIce und auf dem Suchportal der EMA werden keine Ergebnisberichte zur Studie PROTOSTAR gefunden.

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 4-5) 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 4-8: 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 / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
<Studie 1>				
Keine relevante Studie identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 Tabelle 4-8 gibt den Stand vom 22.10.2025 wieder.

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 4-9: 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 sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
PROTOSTAR (CNTO1959PSO3011)	ja	ja	nein	ja (31)	ja (28-30)	ja (27)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) 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.						

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 hinterlegen.

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

Tabelle 4-10: 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
PROTOSTAR	RCT, doppelblind, placebo- und aktivkontrolliert, multizentrisch, Phase III	Kinder und Jugendliche im Alter zwischen ≥ 6 und < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque- Psoriasis	Die Studie gliedert sich in zwei Teile: <i>Teil 1</i> Teil 1 der Studie ist randomisiert und kontrolliert. <u>Gruppe 1 (n=41):</u> Guselkumab subkutan (s.c.) (gewichtsbasierte Dosis) zu Woche 0, 4 und 12. Woche 16-52 Teilnehmer setzen entsprechend ihres PASI-Ansprechens die Behandlung fort. <u>PASI-90-Responder:</u> keine weitere Behandlung bis $\geq 50\%$ der Verbesserung verloren geht. Danach Wiederaufnahme der Behandlung mit Guselkumab s.c.	<u>Studiendauer insgesamt:</u> 52 Wochen + LTE <u>Screening-Phase:</u> 10 Wochen vor Randomisierung <u>Verblindete Behandlungsphase:</u> Woche 0-16 <u>Open-Label Behandlungsphase:</u> Ab Woche 16 Datenbankschluss wird die Studie ohne Verblindung fortgeführt. <u>Datenschnitte:</u> 1. Datenschnitt: Woche 16 Datenbankschluss 2. Datenschnitt: Woche 52	Die Studie wurde an 29 Standorten in 9 Ländern durchgeführt. Liste der Länder mit der Anzahl der Studienzentren: Australien (1) Belgien (3) Deutschland (5) Kanada (2) Niederlande (1) Polen (3) Italien (4) Ungarn (4) USA (6) Juli 2018 - laufend	Primäre Endpunkte: - Investigator's Global Assessment (IGA)-Score von abgeklungen (0) oder minimal (1) zu Woche 16 - PASI-75 Ansprechen zu Woche 16 Sekundäre Endpunkte: - PASI-75/90/100 zu Woche 16 - CDLQI zu Woche 16 - IGA Score von 0 zu Woche 16

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			(gewichtsbasierte Dosis), eine weitere Dosis 4 Wochen später, danach alle 8 Wochen (q8w). <u>PASI-90-Non Responder:</u> Erhalten Placebo s.c. (gewichtsbasierte Dosis) zu Woche 16. Zu Woche 20 erhalten die Teilnehmer Guselkumab s.c. (gewichtsbasierte Dosis) q8w. <u>Gruppe 2 (n=25):</u> Placebo s.c. (gewichtsbasierte Dosis) zu Woche 0, 4 und 12. Woche 16-52 Teilnehmer setzen entsprechend ihres PASI-Ansprechens die Behandlung fort. <u>PASI-90-Responder:</u> keine weitere	3. Datenschnitt: nach Abschluss der LTE		

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Behandlung bis ≥50% der Verbesserung verloren geht. Danach Wiederaufnahme der Behandlung mit Guselkumab s.c. (gewichtsbasierte Dosis), eine weitere Dosis 4 Wochen später, danach q8w. <u>PASI-90-Non Responder:</u> Erhalten Guselkumab s.c. (gewichtsbasierte Dosis) zu Woche 16. Zu Woche 20 erhalten die Teilnehmer Guselkumab s.c. (gewichtsbasierte Dosis) q8w. <u>Gruppe 3 (n=26):</u> Etanercept s.c. (gewichtsbasierte Dosis) wöchentlich bis Woche 15.			

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Woche 16-48 Teilnehmer, die zu Woche 16 weiter an der Studie teilnehmen möchten, erhalten Guselkumab s.c. (gewichtsbasierte Dosis) zu Woche 20 und 24, danach q8w. Teilnehmer, die zu Woche 16 kein Guselkumab erhalten möchten, beenden ihre Studienteilnahme. <i>Teil 2</i> Teil 2 der Studie ist offen und einarmig. Alle Teilnehmer (n=28) erhalten Guselkumab s.c. (gewichtsbasierte Dosis) zu Woche 0 und 4, danach q8w bis Woche 52.			
Abkürzungen: CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; FDLQI: Family Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; LTE: Long Term Extension; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; s.c.: subkutan; q8w: alle 8 Wochen						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
PROTOSTAR	Patienten <70 kg <u>Woche 0-12</u> ~1,3 mg/kg GUS s.c. zu Woche 0, 4, 12	Patienten <70 kg <u>Woche 0-12</u> ~1,3 mg/kg PBO s.c. zu Woche 0, 4, 12	Patienten <63 kg <u>Woche 0-15</u> ~0,8 mg/kg ETA s.c. wöchentlich bis Woche 15	Dokumentation von Begleittherapien: Begleittherapien müssen während der gesamten Studiendauer, beginnend mit dem Screening und fortlaufend bis 12 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienintervention im CRF dokumentiert werden. Begleittherapien müssen nur erfasst werden, wenn diese im Zusammenhang mit SUE stehen. Alle Therapien (verschreibungspflichtige oder frei verkäufliche Medikamente, einschließlich Impfstoffe, Vitamine, pflanzliche Präparate), die sich von der Studienmedikation unterscheiden, sowie alle zur Behandlung der Plaque- Psoriasis verwendeten Shampoos, Feuchtigkeitscremes oder Emollienzen müssen im CRF dokumentiert werden. Eine Änderung einer wirksamen, bereits bestehenden Therapie sollte nicht ausschließlich zum Zweck der Studienteilnahme vorgenommen werden. Falls eine verbotene Therapie während der aktiven Behandlungsphase, einschließlich der LTE verabreicht wird, und dies nicht mit dem medizinischen Monitor abgestimmt wurde, sollte der betreffende Teilnehmer von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden. Wird eine verbotene
	Patienten ≥70 kg <u>Woche 0-12</u> 100 mg GUS s.c. zu Woche 0, 4, 12	Patienten ≥70 kg <u>Woche 0-12</u> 100 mg PBO s.c. zu Woche 0, 4, 12	Patienten ≥63 kg <u>Woche 0-15</u> 50 mg ETA s.c. wöchentlich bis zu Woche 15	
	<u>Woche 16 bis 52</u>			
	<u>PASI-90-Responder zu Woche 16:</u> Behandlungsabbruch und (Wieder)aufnahme GUS- Behandlung bis Verlust ≥50% der PASI-Verbesserung, danach (ausschließlich für Gruppe 1 und 2):		Behandlungsabbruch und Aufnahme der Behandlung mit GUS: Gilt für Patienten, die sich entscheiden, weiterhin an der Studie teilzunehmen.	
	Patienten <70 kg ~1,3 mg/kg GUS s.c., eine weitere GUS s.c.-Dosis 4 Wochen später, danach q8w bis Woche 52	Patienten <70 kg ~1,3 mg/kg GUS s.c., eine weitere GUS s.c. Dosis 4 Wochen später, danach q8w bis Woche 52	Patienten <70 kg ~1,3 mg/kg GUS s.c. zu Woche 20, 24, danach q8w bis Woche 48	
Patienten ≥70 kg 100 mg GUS s.c., eine weitere GUS s.c.-Dosis 4 Wochen später, danach q8w bis Woche 52	Patienten ≥70 kg 100 mg GUS s.c., eine weitere GUS s.c.-Dosis 4 Wochen später, danach q8w bis Woche 52	Patienten ≥70 kg 100 mg GUS s.c. zu Woche 20, 24, danach q8w bis Woche 48		
<u>PASI-90-Non-Responder zu Woche 16:</u> (ausschließlich für Gruppe 1 und 2):				

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	ggf. weitere Spalten mit Behandlungsscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
	Patienten <70 kg <u>Woche 16</u> ~1,3 mg/kg PBO s.c. <u>Woche 20-52</u> ~1,3 mg/kg GUS s.c. q8w Patienten ≥70 kg <u>Woche 16</u> 100 mg PBO s.c. <u>Woche 20-52</u> 100 mg GUS s.c. q8w	Patienten <70 kg <u>Woche 16</u> ~1,3 mg/kg GUS s.c. <u>Woche 20-52</u> ~1,3 mg/kg GUS s.c. q8w Patienten ≥70 kg <u>Woche 16</u> 100mg GUS s.c. <u>Woche 20-52</u> 100 mg GUS q8w		Therapie während des Sicherheits-Follow-up verabreicht, soll der betroffene Teilnehmer die abschließende Studienvisite absolvieren. Die entsprechende Therapie ist als Begleitmedikation zu dokumentieren. Notfallmedikation: In Teil der Studie PROTOSTAR dürfen Teilnehmer, deren PASI zu Woche 8 oder 12 im Vergleich zur Baseline um ≥50 % ansteigt, ein topisches Steroid als Notfallbehandlung erhalten. Es wird empfohlen, nicht mehr als 60 g topisches Steroid pro Woche zu verwenden. Dabei sollten Potenz und Anwendung so niedrig wie möglich gewählt werden. Die Anwendung von Notfall-Steroiden muss bis spätestens Woche 20 beendet sein (Beginn der Notfallbehandlung ab Woche 16 oder später ist nicht zulässig). Abgesehen von der Anwendung topischer Steroide im Rahmen einer Notfallbehandlung sind topische Therapien während der gesamten Studiendauer nicht erlaubt. Die einzigen zulässigen Begleitbehandlungen auf von Plaque-Psoriasis betroffenen Hautarealen sind Shampoos und topische Feuchtigkeitscremes. Diese dürfen am Tag eines Studienbesuchs nicht angewendet werden. Nicht-medikamentöse Shampoos dürfen am Besuchstag verwendet werden.

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungsscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
				Phototherapie oder systemische Medikamente, die während der gesamten Studie nicht erlaubt sind: • TNFα-Hemmer (z. B. Infliximab, Adalimumab) • IL-12-, IL-17A-, IL-17R- oder IL-23-Hemmer (z. B. Ustekinumab, Tildrakizumab, Risankizumab, Ixekizumab, Brodalumab) • α4-Integrin-Antagonisten (z. B. Natalizumab) • Apremilast • Kortikosteroide • Konventionelle systemische Therapien, die Psoriasis oder die IGA-Bewertung beeinflussen könnten (z. B. Methotrexat, Ciclosporin, Acitretin) • Pflanzliche Präparate oder traditionelle asiatische Arzneimittel • Andere biologische oder systemische Wirkstoffe mit potenziellem Einfluss auf Psoriasis oder die IGA-Bewertung Begleittherapien bei anderen Erkrankungen: Es sollte nach Möglichkeit angestrebt werden, Begleitmedikationen stabil zu halten. Bei vorübergehender Absetzung aufgrund von Laborwertveränderungen, Nebenwirkungen, Begleiterkrankungen oder medizinischen Eingriffen müssen die Änderungen und

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungsscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
				deren Gründe klar in der Krankenakte dokumentiert werden. Die Anwendung stabiler Dosen nichtsteroidaler Antirheumatika ist erlaubt. Krankheitsmodifizierende Medikamente wie Methotrexat, Sulfasalazin oder intramuskuläres Gold sind jedoch verboten. Auch Lithium und Antimalariamittel dürfen nicht verwendet werden. Kortikosteroide für andere Indikationen als Psoriasis sollten nur dann eingesetzt werden, wenn nach Einschätzung der behandelnden Ärztin oder des Arztes keine geeigneten Alternativen bestehen. Sie sollten möglichst kurzfristig (vorzugsweise ≤ 2 Wochen) eingesetzt werden. Eine längerfristige Anwendung muss mit dem medizinischen Monitor oder dessen Vertretung abgestimmt werden und kann zum Abbruch der Studienbehandlung führen. Begleittherapien nach Woche 52: Nach dem Besuch in Woche 52 gelten weiterhin die oben genannten Regeln, mit der Ausnahme, dass die meisten topischen Therapien zur Behandlung der Psoriasis erlaubt sind. Topische Kortikosteroide mit sehr hoher Potenz bleiben jedoch weiterhin verboten. Der Sponsor muss im Voraus (oder so bald wie möglich danach) über jede Anwendung verbotener Therapien informiert werden.

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
Abkürzungen: CRF: Case Report Form; ETA: Etanercept; GUS: Guselkumab; IGA: Investigator's Global Assessment; IL: Interleukin; LTE: Long Term Extension; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBO: Placebo; q8w: alle 8 Wochen; s.c.: subkutan; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TNFα: Tumornekrosefaktor-alpha				

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

PROTOSTAR (Bewertungsrelevante Population)			
Charakteristika	GUS	ETA	Gesamt
Demografische Charakteristika			
<i>Alter</i>			
N	22	14	36
MW (SD)	14,5 (1,77)	13,14 (2,71)	13,97 (2,25)
Median	15	13	14
Spanne	(12; 17)	(9; 17)	(9; 17)
IQ Spanne	(13; 16)	(12; 16)	(12; 16)
Kategorien			
≥6 bis <12 Jahre	0	3 (21,4%)	3 (8,3%)
≥12 bis <18 Jahre	22 (100%)	11 (78,6%)	33 (91,7%)
<i>Geschlecht</i>			
N	22	14	36
Weiblich	7 (31,8%)	6 (42,9%)	13 (36,1%)
Männlich	15 (68,2%)	8 (57,1%)	23 (63,9%)
<i>Ethnie</i>			
N	22	14	36
Weiß	21 (95,5%)	12 (85,7%)	33 (91,7%)
Schwarz oder Afroamerikaner	0	1 (7,1%)	1 (2,8%)
Asiatisch	0	1 (7,1%)	1 (2,8%)
Multiple	1 (4,5%)	0	1 (2,8%)
<i>Ethnizität</i>			
N	22	14	36
Hispanoamerikaner oder Latino	0	0	0
Nichthispanoamerikaner oder Nichtlatino	22 (100%)	14 (100%)	36 (100%)
<i>Gewicht (kg)</i>			
N	22	14	36
MW (SD)	63,23 (20,23)	58,66 (18,59)	61,45 (19,47)
Median	60,2	58,4	60,2
Spanne	(37,5; 119,1)	(30; 98,5)	(30; 119,1)
IQ Spanne	(46; 71,6)	(44,8; 72)	(45,4; 71,8)
Kategorien			
<70 kg	15 (68,2%)	10 (71,4%)	25 (69,4%)
≥70 kg	7 (31,8%)	4 (28,6%)	11 (30,6%)

PROTOSTAR (Bewertungsrelevante Population)			
Charakteristika	GUS	ETA	Gesamt
Größe (cm)			
N	22	14	36
MW (SD)	168,09 (12,77)	160,79 (14,60)	165,25 (13,79)
Median	168,1	161,1	164,6
Spanne	(146,9; 192,7)	(139; 183)	(139; 192,7)
IQ Spanne	(158,5; 180)	(148; 170,2)	(155,25; 177)
BMI (kg/m²)			
N	22	14	36
MW (SD)	22,05 (5,17)	22,3 (5,24)	22,14 (5,12)
Median	20,4	21,0	20,4
Spanne	(15,68; 35,88)	(15,53; 35,96)	(15,53; 35,96)
IQ Spanne	(18,24; 23,41)	(18,65; 24,58)	(18,56; 23,85)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Dauer der Psoriasis (in Jahren)			
N	22	14	36
MW (SD)	5,7 (3,46)	5,47 (3,51)	5,61 (3,43)
Median	4,9	4,5	4,9
Spanne	(0,46; 14)	(1; 11,33)	(0,46; 14)
IQ Spanne	(3,5; 8,86)	(3; 9)	(3,21; 8,93)
Kategorien			
<3 Jahre	3 (13,6%)	3 (21,4%)	6 (16,7%)
≥3 Jahre	19 (86,4%)	11 (78,6%)	30 (83,3%)
Alter bei Diagnose			
N	22	14	36
MW (SD)	9,09 (3,72)	7,79 (4,89)	8,58 (4,19)
Median	8,5	6,5	7,5
Spanne	(3; 15)	(1; 16)	(1; 16)
IQ Spanne	(6; 13)	(4; 11)	(5,5; 12,5)
Kategorien			
<8 Jahre	9 (40,9%)	9 (64,3%)	18 (50%)
≥8 Jahre	13 (59,1%)	5 (35,7%)	18 (50%)

PROTOSTAR (Bewertungsrelevante Population)			
Charakteristika	GUS	ETA	Gesamt
<i>Diagnose Psoriasis-Arthritis</i>			
N	22	14	36
Ja	0	0	0
Nein	22 (100%)	14 (100%)	36 (100%)
<i>BSA zu Baseline</i>			
N	22	14	36
MW (SD)	27,45 (18,65)	23,07 (8,76)	25,75 (15,55)
Median	21	20	20
Spanne	(10; 75)	(11; 47)	(10; 75)
IQ Spanne	(12; 40)	(18; 27)	(16; 27,5)
Kategorien			
<20	11 (50%)	5 (35,7%)	16 (44,4%)
≥20	11 (50%)	9 (64,3%)	20 (55,6%)
<i>IGA Score</i>			
N	22	14	36
Moderat (3)	16 (72,7%)	9 (64,3%)	25 (69,4%)
Schwerwiegend (4)	6 (27,3%)	5 (35,7%)	11 (30,6%)
<i>PASI-Score zu Baseline</i>			
N	22	14	36
MW (SD)	20,8 (7,84)	20,34 (6,53)	20,63 (7,26)
Median	19,4	19,2	19,2
Spanne	(13,8; 49,1)	(12,6; 37,4)	(12,6; 49,1)
IQ Spanne	(15,6; 22)	(15,6; 22,5)	(15,6; 22,25)
Kategorien			
<20	12 (54,5%)	10 (71,4%)	22 (61,1%)
≥20	10 (45,5%)	4 (28,6%)	14 (38,9%)
<i>CDLQI zu Baseline</i>			
N	22	14	36
MW (SD)	10 (7,54)	10,29 (5,76)	10,11 (6,82)
Median	8	10	9
Spanne	(0; 27)	(2; 23)	(0; 27)
IQ Spanne	(3; 14)	(6; 14)	(4,5; 14)
Kategorien			
<10	12 (54,5%)	6 (42,9%)	18 (50%)
≥10	10 (45,5%)	8 (57,1%)	18 (50%)

PROTOSTAR (Bewertungsrelevante Population)			
Charakteristika	GUS	ETA	Gesamt
FDLQI zu Baseline			
N	22	14	36
MW (SD)	11,77 (7,53)	11,64 (5,40)	11,72 (6,7)
Median	11	11,5	11
Spanne	(1; 26)	(1; 20)	(1; 26)
IQ Spanne	(6; 18)	(8; 14)	(7; 18)
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; ETA: Etanercept; FDLQI: Family Dermatology Life Quality Index; GUS: Guselkumab; IGA: Investigator's Global Assessment; IQ: Interquartil; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (5, 31)			

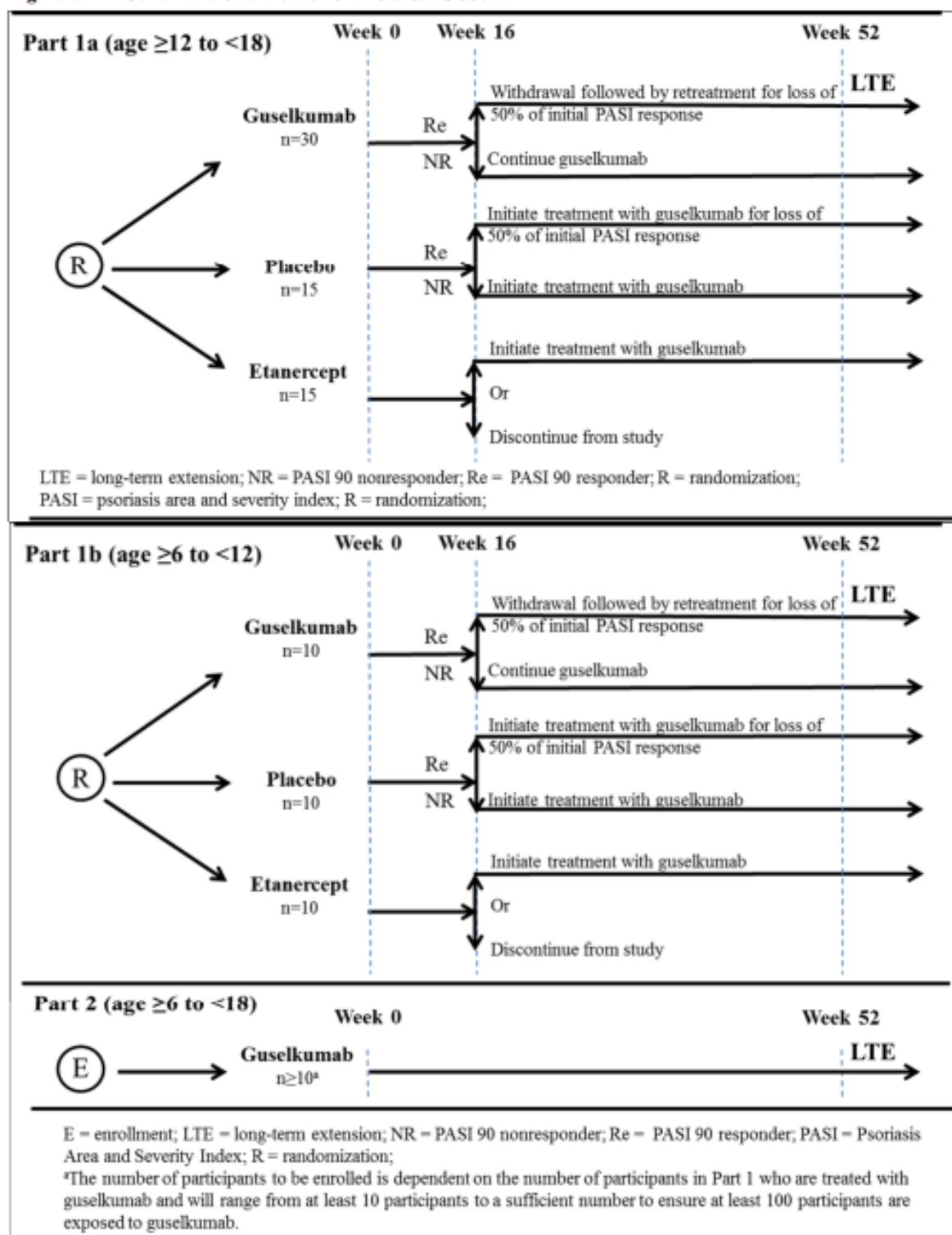
Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen 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.

4.3.1.2.1 Studiendesign

Bei der Studie PROTOSTAR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktivkontrollierte Phase-III-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

Die primären Endpunkte der Studie waren der Anteil der Teilnehmer mit einem IGA Score von 0 oder 1 und der Anteil der Teilnehmer mit einem PASI-75-Ansprechen zu Woche 16. Weitere Endpunkte der Studie waren PASI-50/75/90/100, der IGA Score von 0 oder 1 sowie die BSA. Zudem wurden Endpunkte zur Messung der Lebensqualität (CDLQI und FDLQI) erhoben.

Figure 1: Schematic Overview of CNT01959PSO3011**Abbildung 4-3: Studiendesign der PROTOSTAR**

Abkürzungen: E: Studieneinschluss; LTE: Langzeitanschlussstudie; n: Anzahl gültiger Ereignisse; NR: PASI 90-Nonresponder; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; R: Randomisierung; Re: PASI 90-Responder

Quelle: (31)

Die Studie gliedert sich in zwei Teile (Abbildung 4-3).

Teil 1

Teil 1 der Studie ist in zwei Kohorten, Teil 1a und 1b unterteilt:

- 1a: Jugendliche im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren
- 1b: Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren

Insgesamt wurden für Teil 1 der Studie 92 Patienten eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte zentral und für die beiden Alterskohorten 1a und 1b getrennt. Für die Alterskohorte der Jugendlichen (1a) wurde ein Zuteilungsverhältnis von 2:1:1 auf die Behandlungsarme Guselkumab, Placebo und Etanercept angewendet, während für die Kohorte der Kinder (1b) eine Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 erfolgte. Die zufällige Zuteilung der Patienten zu einer der drei Behandlungsgruppen basierte auf einer computergenerierten Randomisierungsliste. Dabei kommt eine permutierte Blockrandomisierung mit Stratifizierung nach Region zur Anwendung. Für die Randomisierung wird das Interaktive Web Response System (IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird.

Teil 1 der Studie PROTOSTAR umfasste eine 16-wöchige kontrollierte Behandlungsphase mit zwei verblindeten Armen (Guselkumab und Placebo) sowie einem offenen aktiven Vergleichsarm (Etanercept). Im Anschluss folgte eine offene, nicht aktivkontrollierte Phase bis einschließlich Woche 52.

Die Studienteilnehmer erhielten ihre gewichtsabhängige Studienmedikation subkutan (s.c.) in vorgefüllten Einwegspritzen. Zur Sicherstellung der Verblindung waren die Spritzen mit der aktiven Prüfsubstanz Guselkumab äußerlich nicht von denen mit Placebo zu unterscheiden. Darüber hinaus erfolgte die Gabe von Guselkumab nach einem mit dem Placebo-Arm identischen Zeitplan, sodass Häufigkeit und Zeitpunkte der Injektionen in beiden Armen übereinstimmten.

Patienten im Guselkumab-Arm erhielten zu Woche 0, 4 und 12 eine gewichtsabhängige Dosis Guselkumab. Teilnehmer mit einem Körpergewicht < 70 kg erhielten eine Guselkumab-Dosis von 1,3 mg/kg. Dies entspricht bis 35 kg einem VarioJect Injektor (1 Injektion), und zwischen 35 und 70 kg zwei VarioJect Injektoren (2 Injektionen). Patienten ≥ 70 kg erhielten bei jeder Injektion 100 mg Guselkumab. Im Placebo-Arm erfolgte die Gabe jeweils zu Woche 0, 4 und 12 in Form einer entsprechenden Placebo-Injektion, die der aktiven Prüfsubstanz äußerlich entsprach. Patienten im Etanercept-Arm wurden zu Woche 0 bis einschließlich Woche 15 wöchentlich mit einer gewichtsabhängigen Dosis Etanercept behandelt. Teilnehmer mit einem Körpergewicht < 63 kg erhielten eine Dosis von 0,8 mg/kg. Patienten ≥ 63 kg erhielten bei jeder Gabe 50 mg Etanercept in einer Fertigspritze. Die Gabe von Etanercept erfolgte unverblindet.

Ab Woche 16 wurde die weitere Behandlung im Guselkumab- und Placebo-Arm abhängig vom PASI-90-Ansprechen (zu Woche 16) der Teilnehmer angepasst.

Teilnehmer, die unter Guselkumab oder Placebo ein *PASI-90-Ansprechen* (Responder) zeigten, pausierten die Behandlung zunächst. Wurde eine Verschlechterung des PASI-90-Ansprechens um mindestens 50% festgestellt, wurde bei diesen Patienten die Behandlung mit Guselkumab (wieder) aufgenommen. Sie erhielten zu der entsprechenden Visite, 4 Wochen später und danach alle 8 Wochen (q8w) eine Injektion von Guselkumab s.c. bis einschließlich Woche 52. Bei ausbleibendem *PASI-90-Ansprechen* zu Woche 16 (Non-Responder) erhalten Studienteilnehmer im Guselkumab-Arm bei der entsprechenden Visite eine einmalige Placebo-Injektion zur Aufrechterhaltung der Verblindung. Ab Woche 20 wurde die Behandlung mit Guselkumab q8w bis Woche 52 fortgeführt. Studienteilnehmer im Placebo-Arm, die zu Woche 16 kein PASI-90-Ansprechen zeigten, wurde die Behandlung mit Guselkumab direkt eingeleitet. Die Teilnehmer erhielten Guselkumab s.c. zu Woche 16 und 20. Anschließend wurde die Behandlung q8w bis einschließlich Woche 52 weitergeführt. Teilnehmer, die initial mit Etanercept behandelt wurden, beendeten diese Therapie zu Woche 15 und hatten unabhängig vom PASI-90-Ansprechen die Möglichkeit zu Woche 20 auf Guselkumab zu wechseln. Die Umstellung erfolgte mit einer ersten Gabe zu Woche 20, einer weiteren Dosis zu Woche 24 und anschließender Behandlung q8w bis einschließlich Woche 48.

Für die Studie PROTOSTAR wurde eine Interimsanalyse durchgeführt. Diese erfolgt, sobald alle Teilnehmer in Teil 1a ihre Woche-16-Visite abgeschlossen haben. Das Ziel der Analyse war die Beurteilung, ob eine gewichtsbasierte Dosierung von Guselkumab in Teil 1a der Studie PROTOSTAR bei Teilnehmern im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren eine mit Erwachsenen vergleichbare Wirkstoffexposition erreicht oder ob eine entsprechende Anpassung der Dosierung für Teil 1b und Teil 2 erforderlich ist.

Teil 2

Teil 2 der Studie PROTOSTAR bestand aus einem einarmigen, offenen Studiendesign mit dem Ziel, zusätzliche Daten zur Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik (PK) von Guselkumab zu erheben. Die Behandlung erfolgte mit einem kontinuierlichen, gewichtsabhängigen Dosierungsschema zu Woche 0, 4 und anschließender Behandlung q8w bis Woche 52. In Teil 2 der Studie können die Teilnehmer bzw. deren Betreuungspersonen im Ermessen des Studienpersonals, darauf geschult werden, die Studienintervention selbst zu verabreichen. Teil 2 begann zeitlich versetzt zu Teil 1 der Studie und erfolgte, nachdem der Datenbankschluss zu Woche 16 abgeschlossen und alle relevanten Daten zur Sicherheit und PK vollständig überprüft wurden. Insgesamt wurden in Teil 2 der Studie 28 Teilnehmer eingeschlossen.

LTE

Teilnehmer, die Teil 1 oder Teil 2 der Studie bis einschließlich Woche 52 abgeschlossen haben, können in eine offene Langzeitanschlussstudie (LTE) eintreten. Grundsätzlich sind Teilnehmer, die im Ermessen des Prüfarztes von einer Weiterbehandlung profitieren, zur Teilnahme an der LTE geeignet. Studienteilnehmer, die nicht an der LTE teilnehmen, erhalten 12 Wochen nach der letzten Gabe der Studienintervention eine abschließende Sicherheits-Visite. Dieses Vorgehen gilt auch für Teilnehmer, die ihre Behandlung im Rahmen der LTE vorzeitig beendet haben.

4.3.1.2.1.2 Studiendauer und Auswertungszeitpunkt

Die Studie PROTOSTAR umfasst 52 Wochen. Die zur Nutzenbewertung herangezogene Auswertung der Endpunkte erfolgte zu Woche 16 am Ende der aktivkontrollierten Phase. Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die Daten zu Woche 52 aus Teil 2 der Studie ergänzend aufgenommen, um die Nachhaltigkeit der zu Woche 16 gezeigten Effekte unter kontinuierlicher Gabe von Guselkumab zu bestätigen. In der aktivkontrollierten Phase der PROTOSTAR liegt zu Woche 16 im Anteil der Patienten mit CDLQI 0 oder 1 ein signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Etanercept vor (72,7% vs. 14,3%, RR=3,91 [1,11;13,76]; p=0,0340). Die Zeit bis zum Erreichen des CDLQI 0 oder 1 ist unter Guselkumab im Vergleich zu Etanercept signifikant verkürzt (HR=3,574 [1,031;12,392]; p=0,0447). Dieser Vorteil für Guselkumab zeigt sich bereits früh, im Median nach 2 Monaten. Im Etanercept-Arm ist bei Woche 16 der Median noch nicht erreicht, sodass Guselkumab-Patienten mindestens 2 Monate früher eine uneingeschränkte Lebensqualität erreichen.

Für die vorliegende Fragestellung sind die Auswertungen zu Woche 16 somit aussagekräftig und werden für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die mit der gegenüber einer kontrollierten Studie mit 24-wöchiger Dauer verbundene Limitation wird bei der Aussagesicherheit berücksichtigt, die daher maximal als Anhaltspunkt einzustufen ist.

4.3.1.2.1.3 Studienpopulation

Guselkumab ist indiziert für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt (2, 3).

Die Studie PROTOSTAR beinhaltet Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Bei Einschluss in die Studie muss die Diagnose einer chronischen Plaque-Psoriasis mindestens 6 Monate vor der ersten Verabreichung der Studienintervention vorliegen. Zu Beginn der Studie musste bei der Screening-Visite der Teilnehmer ein IGA Score ≥ 3 , ein PASI ≥ 12 sowie eine BSA $\geq 10\%$ vorliegen. Die Studienteilnehmer der PROTOSTAR mussten für eine Phototherapie oder eine systemische Behandlung geeignet sein. Dies schloss sowohl therapie-naive Patienten als auch solche mit vorheriger Behandlungserfahrung ein. Darüber hinaus musste die Psoriasis nach Einschätzung des Prüfarztes trotz angemessener Anwendung von Phototherapie und/oder topischer Therapie hinsichtlich Dosierung und Dauer als unzureichend kontrolliert gelten. Patienten mit nicht plaqueartigen Formen der Psoriasis und Patienten, die zuvor mit Guselkumab oder Etanercept behandelt worden waren, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Bewertungsrelevante Population

Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen. Da in die Studie PROTOSTAR Patienten eingeschlossen werden konnten, die eine solche Therapie bisher nicht erhalten hatten und somit nicht in das Anwendungsgebiet von Etanercept fallen, wird für die hier vorliegende Nutzenbewertung ein Zuschnitt der Studienpopulation vorgenommen. Die bewertungsrelevante Population schließen die Patienten ein, die zuvor mindestens eine systemische Therapie (umfassen Biologika und nicht-biologische Behandlungen) oder Phototherapie erhalten hatten.

4.3.1.2.1.4 Intervention

In der Studie PROTOSTAR erhielten Patienten bis einschließlich 70 kg eine gewichtsabhängige Dosierung von Guselkumab (1,3 mg/kg) mit dem VarioJect Injektor, der die gewichtsabhängige Dosierung erlaubt. Dies entspricht bis 35 kg einem VarioJect Injektor (1 Injektion), und zwischen 35 bis 70 kg zwei VarioJect Injektoren (2 Injektionen). Patienten über 70 kg erhielten bei jeder Injektion 100 mg Guselkumab (analog der Dosierung für erwachsene Patienten mit Psoriasis) in der Fertigspritze (32).

Im Rahmen der europäischen Zulassung wurde demgegenüber ein vereinfachtes Dosierungsschema zugelassen. Gemäß Fachinformation erhalten Patienten unter 40 kg eine gewichtsabhängige Dosierung von Guselkumab (1,3 mg/kg), maximal ein VarioJect Injektor. Patienten ab 40 kg erhalten bei jeder Injektion 100 mg Guselkumab (analog zur Dosierung für erwachsene Patienten mit Psoriasis) in der Fertigspritze (2, 3).

Die zugelassene Dosierung für Patienten ab 6 Jahren basiert auf den Analysen der Daten aus der Studie PROTOSTAR, Analysen, welche die pädiatrischen Daten mit den Daten aus den Studien bei erwachsenen Psoriasis-Patienten (CNT01959PSO3001 und CNT01959PSO3002) vergleichen, sowie zusätzlichen pharmakokinetischen (PK)- und Sicherheitsanalysen (33).

PK-Analysen bestätigen, dass die systemische Guselkumab-Exposition bei Kindern und Jugendlichen gewichtsabhängig ist. Dies zeigt sich auch bei Erwachsenen: In den Phase-III-Studien, in denen die 100 mg-Dosierung unabhängig vom Körpergewicht gegeben wurde, hatten Erwachsene mit einem Gewicht von <70 kg (bis zu etwa 40 kg) eine um 40% höhere durchschnittliche systemische Exposition im Vergleich zu Erwachsenen mit einem Gewicht von ≥ 70 kg. Es wurden jedoch keine relevanten Unterschiede im Sicherheitsprofil zwischen diesen Gewichtskategorien festgestellt.

Obwohl die vorhergesagte systemische Exposition für Kinder und Jugendliche mit einem Gewicht von 40 bis 70 kg, die die 100 mg Guselkumab-Dosierung erhielten, höher ist als die systemische Exposition unter dem in der PROTOSTAR untersuchten gewichtsabhängigen Dosierungsschema, zeigen PK-Simulationen, dass diese die systemische Exposition, die bei Erwachsenen mit einem Gewicht von <70 kg beobachtet wurde, nicht überschreitet, sondern zu einer vorhergesagten systemischen Guselkumab-Exposition führt, die über den gesamten Körpergewichtsbereich hinweg mit derjenigen bei Erwachsenen vergleichbar ist (2, 3). Diese systemische Guselkumab-Exposition wird, wie zuvor beschrieben, als sicher angesehen.

In der Studie PROTOSTAR wurde Guselkumab im untersuchten Dosierungsschema als wirksam und sicher bewertet. Da keine offensichtliche Expositions-Wirkungs-Beziehung bei Kindern und Jugendlichen erkennbar ist, sind die in der Studie PROTOSTAR erzielten Ergebnisse auch unter dem zugelassenen Dosierungsschema zu erwarten (33).

Das untersuchte Dosierungsschema wird daher als der Zulassung entsprechend erachtet. Das Dosierungsschema in der Studie PROTOSTAR ist nicht mit einer Limitation für die Aussagekraft hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit verbunden.

4.3.1.2.1.5 Absetzen der Studienmedikation und Folgetherapien

Fehlende Werte aufgrund von Studienabbrüchen werden für die Betrachtung der Morbidität sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität adäquat durch die NRI (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4) ersetzt. In der bewertungsrelevanten Population gab es bis zu Woche 16 2 Patienten im Etanercept-Arm, die die Studie aufgrund einer Abmeldung durch den Elternteil/Vormund verließen. Insgesamt ist nicht davon auszugehen, dass die Studienabbrüche in der Studie PROTOSTAR zu einer Unter- oder Überschätzung der Therapieeffekte von Guselkumab führen. Im Rahmen der Studie wurde den zwei Patienten keine Folgetherapie verabreicht.

4.3.1.2.1.6 Patientencharakteristika

Die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sind zu Studienbeginn der Studie PROTOSTAR zwischen den beiden Studienarmen der bewertungsrelevanten Population ausgeglichen und weisen für pädiatrische Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis typische Merkmale auf (vgl. Tabelle 4-12). Für einzelne Charakteristika zeigen sich leichte Ungleichgewichte zwischen den Studienarmen, die jedoch die Aussagekraft der Studie PROTOSTAR für die Nutzenbewertung nicht in Frage stellen. Die Einschätzung der Ausgeglichenheit basiert insbesondere auf vergleichbaren Median- und Mittelwerten relevanter Charakteristika.

4.3.1.2.1.7 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie PROTOSTAR wurde in n=29 Studienzentren in Australien (1), Belgien (3), Deutschland (5), Kanada (2), Niederlande (1), Polen (3), Italien (4), Ungarn (4) und USA (6) durchgeführt.

Die überwiegende Mehrheit der Studienteilnehmer aus Teil 1 und Teil 2 der Studie stammt aus Europa (83,3%). Insgesamt wurden 22 Teilnehmer (18,3%) aus Deutschland eingeschlossen. Den demografischen Charakteristika der bewertungsrelevanten Population ist zu entnehmen, dass ca. 91,7% (n=21 Guselkumab und n=12 Etanercept) der Population weißer Hautfarbe sind.

Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf die Versorgung in Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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 4-13: 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			
PROTOSTAR	ja	teilweise	teilweise	teilweise	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PROTOSTAR handelt es sich eine multizentrische, randomisierte, placebo- und aktivkontrollierte Phase-III-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik (PK) von Guselkumab bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Da der Placebo-Arm für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant ist, steht der Vergleich zwischen Guselkumab und Etanercept des Teil 1 der Studie bis zu Woche 16 im Vordergrund.

Die Randomisierungssequenz wird vor Studienbeginn mittels einer computergenerierten Randomisierungsliste zentral vom Sponsor oder unter der Aufsicht des Sponsors erstellt. Dazu wird das Interaktive Web Response System (IWRS) verwendet. Das IWRS weist jedem Teilnehmer einen individuellen Behandlungscode zu. Basierend auf dem Randomisierungscode wird die Behandlungszuteilung festgelegt und die passende Studienmedikation für jeden Teilnehmer zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region, um potenzielle regionale Unterschiede in der Studienpopulation zu berücksichtigen.

Teilnehmer erhalten in den ersten 16 Wochen Guselkumab verblindet. Die Verblindung wird durch das IWRS umgesetzt. Die Prüfarzte erhalten keine Randomisierungscodes, um die Verblindung sicherzustellen. Außerdem werden Daten, die die Behandlungszuweisung enthüllen könnten, mit großer Sorgfalt behandelt, um sicherzustellen, dass die Verblindung intakt bleibt und mögliche Verzerrungen minimiert werden. Zusätzlich erhalten Teilnehmer, die Guselkumab oder das entsprechende Placebo verabreicht bekommen, identische Applikationsgeräte, die ein Volumen verabreichen, das dem der aktiven Behandlung mit Guselkumab entspricht. Die Teilnehmer sind somit bis einschließlich Woche 16 gegenüber ihrer jeweiligen Studienmedikation verblindet. Teilnehmer, die Etanercept erhalten, sind zu keinem Zeitpunkt verblindet. Alle Wirksamkeitsbewertungen, einschließlich der Screening-Visite, führt ein vom Sponsor qualifizierter, verblindeter Endpunkterheber durch.

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern für die Studie PROTOSTAR keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie PROTOSTAR transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es ergibt sich daraus kein erhöhtes Verzerrungspotenzial für die Studie PROTOSTAR. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie PROTOSTAR ist somit als niedrig anzusehen. Die vorliegende Evidenz erlaubt das Treffen belastbarer Aussagen über das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab im gegenständlichen Anwendungsgebiet.

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 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^c	Sicherheit und Verträglichkeit ^d
PROTOSTAR	ja	ja	ja	ja
a: UE, die zum Tod führen (im Rahmen der Verträglichkeit) b: Dies beinhaltet folgende Endpunkte: BSA, PASI und IGA c: Dies beinhaltet folgende Endpunkte: CDLQI und ergänzend FDLQI d: Dies beinhaltet folgende Endpunkte: C-SSRS und UE, für UE gilt: • Gesamtrate der UE • Schwere UE • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führen • Todesfälle • UE von besonderem Interesse • UE nach SOC und PT Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; FDLQI: Family Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; UE: Unerwünschte Ereignisse				

4.3.1.3.1 Endpunkt – 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung zu den UE dokumentiert. In der Studie PROTOSTAR traten zu Woche 16 keine Todesfälle auf.

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Tabelle 4-15: Operationalisierung von PASI

Studie	Operationalisierung
PROTOSTAR	Der Endpunkt Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ist ein Instrument zur Beurteilung und Einstufung psoriatischer Hautveränderungen und deren Ansprechen auf eine Therapie. Der Körper wird dazu in die vier Bereiche Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten unterteilt. Eine einzelne Bewertung auf einer fünfstufigen Skala von 0 bis 4 der jeweiligen Bereiche erfolgt jeweils nach Rötung, Induration und Schuppung: • 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 der Körperoberfläche entspricht. Nach gewichteter Aggregation ergibt sich für den PASI-Score ein numerischer Wert zwischen 0 (keine Psoriasis) und 72 (sehr schwere Psoriasis). Die Erhebung erfolgte zu Woche 0, 4, 8, 12 und 16. Im vorliegenden Dossier werden folgende Responder-Analysen zu Woche 16 dargestellt: • Anteil der Patienten mit einer PASI 50-Response (entspricht einer 50% Verbesserung des PASI-Wertes im Vergleich zum Baseline-PASI) • Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response (entspricht einer 75% Verbesserung des PASI-Wertes im Vergleich zum Baseline-PASI) • Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response (entspricht einer 90% Verbesserung des PASI-Wertes im Vergleich zum Baseline-PASI) • Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response (entspricht einer 100% Verbesserung des PASI-Wertes im Vergleich zum Baseline-PASI und somit einer kompletten Abheilung der Psoriasis) Als Responder wurden die Patienten definiert, die zu Woche 16 den Schwellenwert (100, 90, 75, 50) erreicht hatten. Es werden stratifizierte Analysen für die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population des relevanten Zuschnitts.
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

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 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROTOSTAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PROTOSTAR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, placebo- und aktivkontrollierte Phase-III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie PROTOSTAR ist auf Studienebene niedrig. Der Endpunkterheber war bei der Erfassung des PASI verblindet. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Zuschnitts entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PASI ist insgesamt als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer PASI 50-Response, PASI 75-Response, PASI 90-Response und PASI 100-Response zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einer PASI 50-Response					
PROTOSTAR	21/22 (95,5%)	9/14 (64,3%)	6,45 [0,77; 54,41] p=0,0779	1,29 [0,90; 1,84] p=0,1645	21,30% [-6,70%; 49,30%] p=0,1363
Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response					
PROTOSTAR	17/22 (77,3%)	8/14 (57,1%)	1,87 [0,36; 9,62] p=0,4656	1,18 [0,74; 1,89] p=0,4814	11,90% [-20,40%; 44,30%] p=0,4697
Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response					
PROTOSTAR	12/22 (54,5%)	6/14 (42,9%)	1,38 [0,30; 6,26] p=0,6850	1,16 [0,57; 2,37] p=0,6831	7,40% [-27,40%; 42,20%] p=0,6758
Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response					
PROTOSTAR	8/22 (36,4%)	2/14 (14,3%)	2,51 [0,43; 14,63] p=0,3099	1,95 [0,51; 7,52] p=0,3308	17,70% [-12,80%; 48,20%] p=0,2561
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region und Altersgruppe. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)					

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anteil der Patienten mit einer PASI 50-Response* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (95,5%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (64,3%). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response* im Behandlungsarm 17 Ereignisse (77,3%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (57,1%). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (54,5%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (42,9%). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (36,4%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (14,3%). Für das OR, das RR und die RD 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.

Nicht zutreffend.

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.

4.3.1.3.1.2.2 Investigator's Global Assessment (IGA)

Tabelle 4-18: Operationalisierung von IGA

Studie	Operationalisierung
PROTOSTAR	Der IGA dokumentiert die Ausdehnung und Schweregrad der Plaque-Psoriasis zu einem bestimmten Zeitpunkt. Die Läsionen werden hinsichtlich Induration, Erythem und Schuppenbildung bewertet (0 - 4). Die Summe der drei Skalen wird durch 3 dividiert, um den endgültigen IGA-Wert zu erhalten. Die Plaque-Psoriasis des Patienten wird als abgeklungen (0), minimal (1), leicht (2), mäßig (3) oder schwer (4) eingeschätzt. Eine höhere Punktzahl weist auf eine schwerere Erkrankung hin. Die Erhebung erfolgte zu Woche 0, 4, 8, 12 und 16. Im vorliegenden Dossier werden folgende Responder-Analysen zu Woche 16 dargestellt: • Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0 oder 1 • Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0 Es werden stratifizierte Analysen für die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population des relevanten Zuschnitts.
Abkürzungen: IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

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 IGA 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
PROTOSTAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PROTOSTAR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, placebo- und aktivkontrollierte Phase-III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie PROTOSTAR ist auf Studienebene niedrig. Der Endpunkterheber war bei der Erfassung des IGA verblindet. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Zuschnitts entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung. Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts IGA ist insgesamt als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0 oder 1 sowie IGA Score von 0 zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem IGA Score von 0 oder 1					
PROTOSTAR	16/22 (72,7%)	8/14 (57,1%)	1,44 [0,30; 6,97] p=0,6584	1,12 [0,69; 1,82] p=0,6599	7,50% [-25,80%; 40,90%] p=0,6580
Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0					
PROTOSTAR	9/22 (40,9%)	2/14 (14,3%)	3,06 [0,52; 17,82] p=0,2149	2,19 [0,58; 8,26] p=0,2472	22,10% [-8,60%; 52,80%] p=0,1586
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region und Altersgruppe. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)					

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0 oder 1* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (72,7%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (57,1%). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (40,9%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (14,3%). Für das OR, das RR und die RD 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.

Nicht zutreffend.

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.

4.3.1.3.1.2.3 Betroffene Körperoberfläche (BSA)

Tabelle 4-21: Operationalisierung von BSA

Studie	Operationalisierung
PROTOSTAR	Die BSA berechnet die prozentuale Körperoberfläche, die von Psoriasis befallen ist: 0% (keine Hautstelle betroffen) bis 100% (Haut vollständig betroffen). Die Erhebung erfolgte zu Woche 0, 4, 8, 12 und 16. Im vorliegenden Dossier wird folgende MMRM-Analyse zu Woche 16 dargestellt: - Prozentual Verbesserung des BSA Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population des relevanten Zuschnitts.
Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; ITT: Intention to treat; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BSA 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
PROTOSTAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PROTOSTAR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, placebo- und aktivkontrollierte Phase-III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie PROTOSTAR ist auf Studienebene niedrig. Der Endpunkterheber war bei der Erfassung des BSA verblindet. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Zuschnitts entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

Um das Verzerrungspotenzials des Endpunktes BSA in der Studie PROTOSTAR weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instruments für die bewertungsrelevante Population untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten in der ITT-Population. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in der Tabelle 4-23. Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (Guselkumab und Etanercept) in der ITT-Population sowie bei der Population unter Behandlung 100%. Die Rücklaufquote zu Woche 16 liegt in der ITT-Population sowie bei der Population unter Behandlung im Guselkumab-Arm ebenfalls bei 100% und im Etanercept-Arm bei 85,7% und 100%. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes BSA ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-23: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments BSA für die Population unter Behandlung und die ITT-Population

Visite	PROTOSTAR							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Etanercept		Guselkumab		Etanercept	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	22	22 (100,0%)	14	14 (100,0%)	22	22 (100,0%)	14	14 (100,0%)
Woche 4	22	22 (100,0%)	14	13 (92,9%)	22	22 (100,0%)	14	13 (92,9%)
Woche 8	22	21 (95,5%)	13	13 (100,0%)	22	21 (95,5%)	14	14 (100,0%)
Woche 12	22	22 (100,0%)	13	12 (92,3%)	22	22 (100,0%)	14	12 (85,7%)
Woche 16	22	22 (100,0%)	12	12 (100,0%)	22	22 (100,0%)	14	12 (85,7%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse								
Quelle: (5)								

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

Verlaufswerte – BSA

Die Verlaufswerte für den Endpunkt *BSA* werden für die Studie PROTOSTAR in Tabelle 4-24 und Abbildung 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-24: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments BSA für die bewertungsrelevante Population der Studie PROTOSTAR

Visite	PROTOSTAR					
	Guselkumab			Etanercept		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	22	27,455	18,652	14	23,071	8,757
Woche 4	22	19,136	13,747	13	10,077	10,789
Woche 8	21	10,762	10,348	14	12,429	10,610
Woche 12	22	5,864	10,489	12	8,333	11,081
Woche 16	22	6,227	11,140	12	7,333	11,348
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population, SD: Standardabweichung Quelle: (5)						

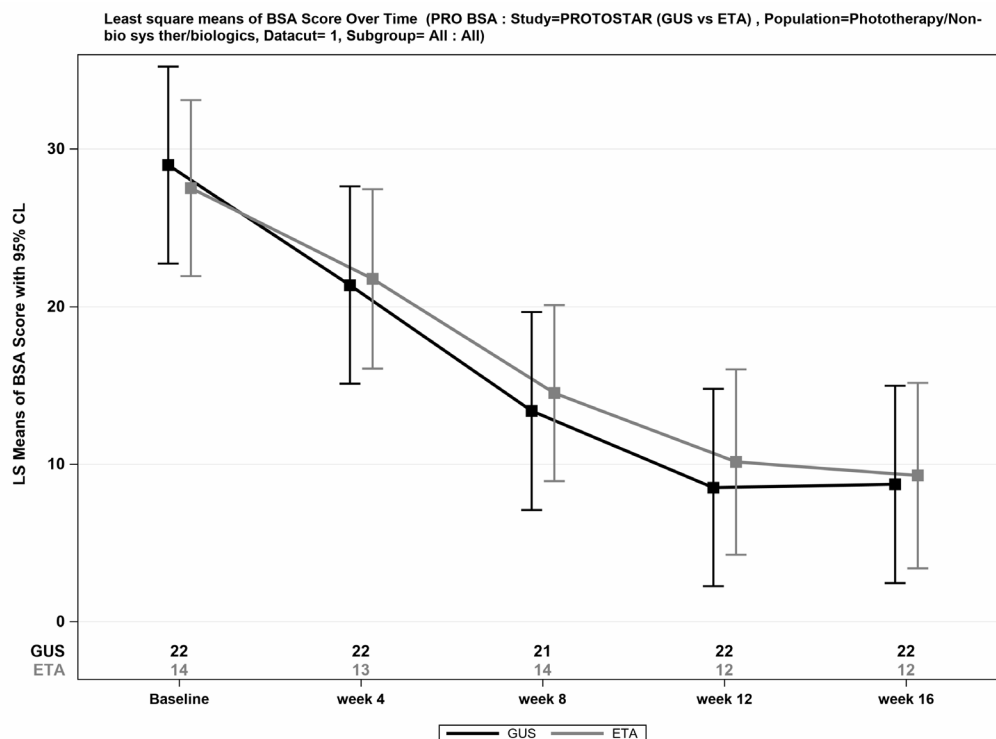


Abbildung 4-4: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments BSA für die bewertungsrelevante Population der Studie PROTOSTAR

Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CI: Confidence interval; ETA: Etanercept; GUS: Guselkumab; LS: Least Square

Quelle: (5)

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die prozentuale Verbesserung des BSA mit MMRM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab				Etanercept				Guselkumab vs. Etanercept	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Prozentual Verbesserung des BSA mit MMRM										
PROTOSTAR	22	27,45 (18,65)	15,82 (2,99)	-12,52 (3,67)	14	23,07 (8,76)	16,10 (2,49)	-11,68 (3,05)	-0,83 [-7,53; 5,86] p=0,8018	-0,05 [-0,72; 0,62]
a: Der LS-Mean wurde anhand des MMRM unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt den Baseline PRO Score, die Periode, die Behandlungsgruppe sowie die Randomisierung der Stratifikationsfaktoren als festen Faktor, das Individuum als zufälligen Faktor. Für die Hauptanalyse wurde eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Matrix verwendet, während für die Subgruppenanalyse aufgrund der begrenzten Stichprobengröße in einigen Kategorien der Subgruppe eine Matrix mit Compound Symmetry verwendet wurde b: Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz Quelle: (5)										

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes BSA kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,83 [-7,53; 5,86]; $p=0,8018$).

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.

Nicht zutreffend.

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 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 Children Dermatology Life Quality Index (CDLQI)

Tabelle 4-26: Operationalisierung von CDLQI

Studie	Operationalisierung
PROTOSTAR	Der Endpunkt CDLQI ist ein Instrument zur Bewertung des Einflusses einer dermatologischen Krankheit auf die Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren. Dabei handelt es sich um einen 10-teiligen Lebensqualitätsfragebogen, welcher neben der Bewertung der allgemeinen Lebensqualität zusätzlich zur Bewertung von sechs unterschiedlichen Aspekten, die die Lebensqualität beeinflussen können, herangezogen werden kann: • Symptome und Gefühle • Freizeit • Schule oder Ferien • persönliche Beziehungen • Schlaf • Behandlung Jedes Item hat vier Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) über 1 (etwas) und 2 (stark) bis 3 (sehr stark) reichen, wobei „nicht relevant“ auch eine valide Antwortmöglichkeit ist und als 0 gewertet wird. Der CDLQI-Score ist ein numerischer Wert zwischen 0 und 30. Ein höherer Wert steht für eine schwerere Erkrankung und eine größere Beeinträchtigung der Lebensqualität. Das Erreichen eines Wertes von 0 oder 1 wird als Response gewertet. Die Erhebung des CDLQI erfolgt zu Woche 0, 8 und 16, jeweils vor allen Tests, Verfahren oder anderen Erhebungen (PASI, IGA, BSA) dieser Visite. Im vorliegenden Dossier wird folgende Responder-Analyse zu Woche 16 dargestellt: • Anteil der Patienten mit einem CDLQI-Score von 0 oder 1 Es werden stratifizierte Analysen für die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Darstellung der Ereigniszeit-Analysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Es wird das HR mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modell berechnet. Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population des relevanten Zuschnitts. Zudem wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der Patienten, die zu Baseline bereits einen CDLQI von 0 oder 1 aufwiesen, aus der Analyse ausgeschlossen wurden.
Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard Ratio; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CDLQI 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
PROTOSTAR	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PROTOSTAR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, placebo- und aktivkontrollierte Phase-III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie PROTOSTAR ist auf Studienebene niedrig. Der CDLQI ist ein subjektiv erhobener Endpunkt, bei dem der Endpunkterheber der Patient selbst ist. Somit liegt keine verblindete Endpunkterhebung bezüglich des CDLQI vor. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Zuschnitts entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

Um das Verzerrungspotenzials des Endpunktes CDLQI in der Studie PROTOSTAR weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instruments für die bewertungsrelevante Population untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten in der ITT-Population. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in der Tabelle 4-28. Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (Guselkumab und Etanercept) in der ITT-Population sowie bei der Population unter Behandlung 100%. Die Rücklaufquote zu Woche 16 liegt in der ITT-Population sowie bei der Population unter Behandlung im Guselkumab-Arm ebenfalls bei 100% und im Etanercept-Arm bei 85,7% und 100%. Insgesamt ist aufgrund der nicht-verblindeten Erhebung das Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen.

Tabelle 4-28: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments CDLQI für die bewertungsrelevante Population unter Behandlung und die ITT-Population

Visite	PROTOSTAR							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Etanercept		Guselkumab		Etanercept	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	22	22 (100,0%)	14	14 (100,0%)	22	22 (100,0%)	14	14 (100,0%)
Woche 8	22	22 (100,0%)	13	13 (100,0%)	22	22 (100,0%)	14	14 (100,0%)
Woche 16	22	22 (100,0%)	12	12 (100,0%)	22	22 (100,0%)	14	12 (85,7%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (5)								

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

Verlaufswerte – CDLQI

Die Verlaufswerte für den Endpunkt CDLQI werden für die Studie PROTOSTAR in Tabelle 4-29 und Abbildung 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-29: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments CDLQI für die bewertungsrelevante Population der Studie PROTOSTAR

Visite	PROTOSTAR					
	Guselkumab			Etanercept		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	22	10,000	7,540	14	10,286	5,757
Woche 8	22	2,909	3,421	14	5,071	3,832
Woche 16	22	1,818	3,333	12	2,833	2,588
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung Quelle: (5)						

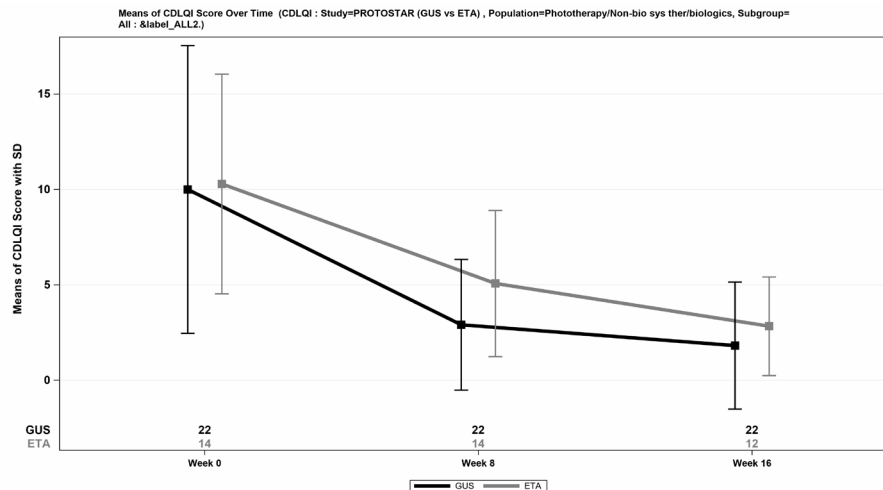


Abbildung 4-5: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments CDLQI für die bewertungsrelevante Population der Studie PROTOSTAR

Abkürzungen: CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; ETA: Etanercept; GUS: Guselkumab; SD: Standardabweichung

Quelle: (5)

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1 zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1					
PROTOSTAR	16/22 (72,7%)	2/14 (14,3%)	12,04 [1,95; 74,33] p=0,0043	3,90 [1,11; 13,76] p=0,0340	54,00% [24,30%; 83,60%] p=0,0004
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region und Altersgruppe. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)					

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (72,7%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (14,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=12,04 [1,95; 74,33]; p=0,0043), das Relative Risiko (RR=3,90 [1,11; 13,76]; p=0,0340) und die Risikodifferenz (RD=54,00% [24,30%; 83,60%]; p=0,0004) signifikante Unterschiede.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, die zu Baseline bereits einen CDQLI ≤ 1 aufwiesen, zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1 die zu Baseline bereits einen CDQLI ≤ 1 aufwiesen					
PROTOSTAR	14/20 (70,0%)	2/14 (14,3%)	10,48 [1,69; 64,88] p=0,0078	3,79 [1,06; 13,51] p=0,0400	51,50% [21,00%; 82,00%] p=0,0009
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region und Altersgruppe. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)					

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes *Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1 die zu Baseline bereits einen CDQLI ≤ 1 aufwiesen* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (70,0%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (14,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=10,48 [1,69; 64,88]; p=0,0078), das Relative Risiko (RR=3,79 [1,06; 13,51]; p=0,0400) und die Risikodifferenz (RD=51,50% [21,00%; 82,00%]; p=0,0009) signifikante Unterschiede.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Anteil an Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1, zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Symptome und Gefühle					
PROTOSTAR	19/22 (86,4%)	9/14 (64,3%)	4,03 [0,60; 27,04] p=0,1553	1,32 [0,85; 2,04] p=0,2123	20,70% [-9,20%; 50,60%] p=0,1745
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Freizeit					
PROTOSTAR	20/22 (90,9%)	11/14 (78,6%)	2,15 [0,22; 20,88] p=0,5282	1,09 [0,82; 1,46] p=0,5453	7,60% [-16,60%; 31,80%] p=0,5369
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schule oder Ferien					
PROTOSTAR	20/22 (90,9%)	12/14 (85,7%)	0,93 [0,08; 11,43] p=0,9579	0,99 [0,80; 1,24] p=0,9546	-0,60% [-21,60%; 20,50%] p=0,9564
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - persönliche Beziehungen					
PROTOSTAR	21/22 (95,5%)	11/14 (78,6%)	NA [NA; NA] p=NA	1,13 [0,92; 1,39] p=0,2485	10,90% [-7,50%; 29,40%] p=0,2438
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schlaf					
PROTOSTAR	21/22 (95,5%)	12/14 (85,7%)	2,00 [0,05; 78,25] p=0,7389	1,03 [0,88; 1,21] p=0,7237	2,70% [-12,60%; 18,10%] p=0,7268
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Behandlung					
PROTOSTAR	22/22 (100,0%)	12/14 (85,7%)	NA [NA; NA] p=NA	1,09 [0,92; 1,29] p=0,3174	8,20% [-8,10%; 24,50%] p=0,3238
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region und Altersgruppe. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)					

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Symptome und Gefühle* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (86,4%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (64,3%). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Freizeit* im Behandlungsarm 20 Ereignisse (90,9%) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (78,6%). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schule oder Ferien* im Behandlungsarm 20 Ereignisse (90,9%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (85,7%). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - persönliche Beziehungen* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (95,5%) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (78,6%). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schlaf* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (95,5%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (85,7%). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Behandlung* im Behandlungsarm 22 Ereignisse (100,0%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (85,7%). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
PROTOSTAR	Guselkumab	16/22 (72,7%)	2,05 [1,87; 3,75]	3,57 [1,03; 12,39] p=0,0447	0,0223
	Etanercept	3/14 (21,4%)	NA [1,91; NA]		

a: Analyse-Population: ITT-Population

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell stratifiziert nach Region und Altersgruppe. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Guselkumab.

d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-rank-Test

Abkürzungen: CDLQI: Children’s Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar

Quelle: (5)

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (72,7%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (21,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,05 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Guselkumab-Arms (HR=3,57 [1,03; 12,39]; p=0,0447).

In Abbildung 4-6 ist die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

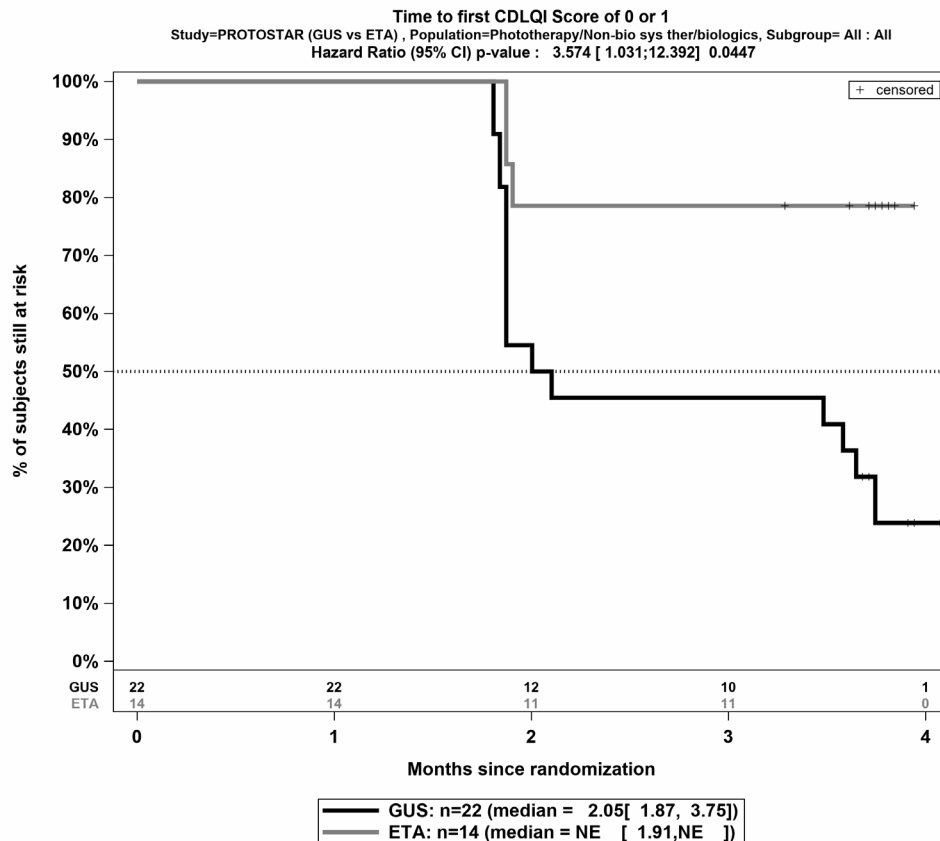


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1

Abkürzungen: CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; CI: Confidence Interval; ETA: Etanercept; GUS: Guselkumab; n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht berechenbar

Quelle: (5)

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.

Nicht zutreffend.

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.

4.3.1.3.1.3.2 Family Dermatology Life Quality Index (FDLQI)

Tabelle 4-34: Operationalisierung von FDLQI

Studie	Operationalisierung
PROTOSTAR	Der FDLQI ist ein Dermatologie-spezifisches Instrument zur Messung der Lebensqualität der Familienmitglieder von Patienten mit Hauterkrankungen. Es umfasst 10 Items, bei denen die Familienmitglieder/Partner nach den Auswirkungen der Erkrankung auf verschiedene Aspekte ihrer Lebensqualität gefragt werden (z. B. emotionales und körperliches Wohlbefinden, Beziehungen, Sozialleben, Freizeitaktivitäten, Pflegebelastung, Beruf/Studium, Hausarbeit und Ausgaben). Die Fragen beziehen sich auf den letzten Monat. Jedes Item hat vier Antwortmöglichkeiten: Überhaupt nicht/Keine Relevanz=0; Ein bisschen=1; Ziemlich viel=2; Sehr viel=3. Die Punktzahlen der einzelnen Items (0–3) werden addiert, um einen Gesamtscore zu erhalten, der von 0 bis 30 reicht. Ein höherer Score zeigt eine größere Beeinträchtigung der Lebensqualität an. Der FDLQI ist dafür konzipiert, als zusätzliches Ergebnismaß in Verbindung mit dem CDLQI oder anderen vom Patienten ausgefüllten Fragebögen verwendet zu werden. Dieses Instrument sollte vom primären Betreuer eines Patienten ausgefüllt werden. Die Erhebung des FDLQI erfolgt zu Woche 0, 8 und 16. Im vorliegenden Dossier wird folgende Responder-Analyse zu Woche 16 ergänzend dargestellt: • Anteil der Patienten mit einem FDLQI-Score von 0 oder 1 Es werden stratifizierte Analysen für die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population des relevanten Zuschnitts.
Abkürzungen: CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; FDLQI: Family Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention to treat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FDLQI 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
PROTOSTAR	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PROTOSTAR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, placebo- und aktivkontrollierte Phase-III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie PROTOSTAR ist auf Studienebene niedrig. Der FDLQI ist ein subjektiv erhobener Endpunkt, bei dem der Endpunkterheber der Angehörige des Patienten selbst ist. Somit liegt keine verblindete Endpunkterhebung bezüglich des FDLQI vor. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Angehörigen zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Zuschnitts entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

Um das Verzerrungspotenzials des Endpunktes FDLQI in der Studie PROTOSTAR weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instruments für die bewertungsrelevante Population untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten in der ITT-Population. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in der Tabelle 4-36. Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (Guselkumab und Etanercept) in der ITT-Population sowie bei der Population unter Behandlung 100%. Die Rücklaufquote zu Woche 16 liegt in der ITT-Population sowie bei der Population unter Behandlung im Guselkumab-Arm ebenfalls bei 100% und im Etanercept-Arm bei 85,7% und 100%. Insgesamt ist aufgrund der nicht-verblindeten Erhebung das Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen.

Tabelle 4-36: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments FDLQI für die bewertungsrelevante Population unter Behandlung und die ITT-Population

Visite	PROTOSTAR							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Etanercept		Guselkumab		Etanercept	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	22	22 (100,0%)	14	14 (100,0%)	22	22 (100,0%)	14	14 (100,0%)
Woche 8	22	22 (100,0%)	13	13 (100,0%)	22	22 (100,0%)	14	14 (100,0%)
Woche 16	22	22 (100,0%)	12	12 (100,0%)	22	22 (100,0%)	14	12 (85,7%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (5)								

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.

Verlaufswerte – FDLQI

Die Verlaufswerte für den Endpunkt *FDLQI* werden für die Studie PROTOSTAR in Tabelle 4-37 und Abbildung 4-7 dargestellt.

Tabelle 4-37: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments FDLQI für die bewertungsrelevante Population der Studie PROTOSTAR

Visite	PROTOSTAR					
	Guselkumab			Etanercept		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	22	11,773	7,534	14	11,643	5,401
Woche 8	22	5,773	6,031	14	7,357	5,444
Woche 16	22	4,682	5,939	12	5,583	3,397
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung Quelle: (5)						

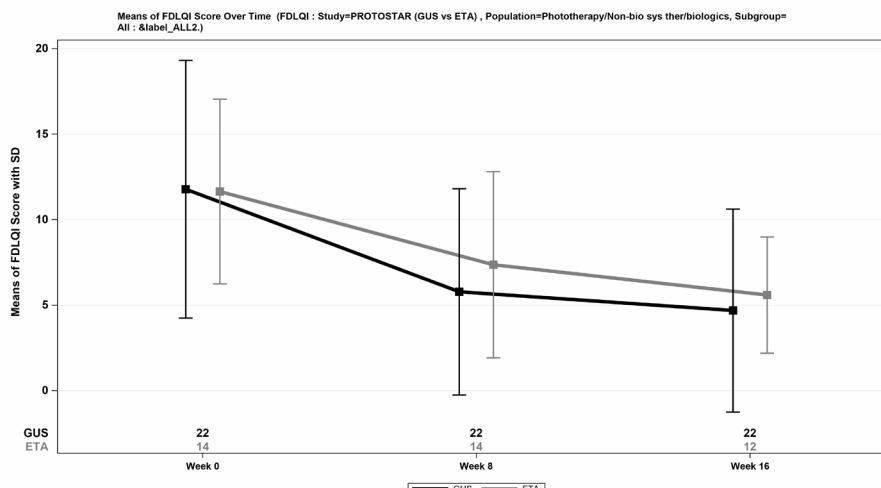


Abbildung 4-7: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *FDLQI* für die bewertungsrelevante Population der Studie PROTOSTAR

Abkürzungen: FDLQI: Family Dermatology Life Quality Index; ETA: Etanercept; GUS: Guselkumab; SD: Standardabweichung

Quelle: (5)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Anteil der Angehörigen mit einem FDLQI Gesamtscore von 0 oder 1 zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 Angehörigen mit einem FDLQI Gesamtscore von 0 oder 1					
PROTOSTAR	10/22 (45,5%)	2/14 (14,3%)	3,56 [0,65; 19,41] p=0,1348	2,48 [0,66; 9,34] p=0,1781	27,60% [-4,10%; 59,30%] p=0,0883
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region und Altersgruppe. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: FDLQI: Family Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)					

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anteil der Angehörigen mit einem FDLQI Gesamtscore von 0 oder 1* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (45,5%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (14,3%). Für das OD, das RR und die RD 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.

Nicht zutreffend.

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 Sicherheit und Verträglichkeit

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse)

Studie	Operationalisierung
PROTOSTAR	Die Erfassung von UE erfolgt nach anerkannten internationalen Standards und unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation im eCRF. 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 Studie auftreten. Die Kodierung der UE wird gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 26.0 vorgenommen. Suizidgedanken oder suizidales Verhalten wird mithilfe der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) erfasst. Bei der C-SSRS handelt es sich um standardisiertes semistrukturiertes Interview zur systematischen Erfassung von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten, in dem das Suizidrisiko des Patienten anhand einer Reihe zielgerichteter Fragen eingeschätzt werden soll. Der C-SSRS definiert 5 Subtypen von Suizidgedanken und 4 mögliche suizidale Verhaltensweisen sowie selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht und den vollendeten Suizid. In der Studie PROTOSTAR werden vier Versionen der interviewbasierten C-SSRS eingesetzt: Eine Baseline-Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren, eine Baseline/Screening-Version für Jugendliche ab 12 Jahren, eine Kinder-„Seit der letzten Visite“-Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren, und eine „Seit der letzten Visite“-Version für Jugendliche ab 12 Jahren. Die Erhebung unerwünschter Ereignisse sowie des C-SSRS erfolgte bei jeder Visite. Im Rahmen der Nutzenbewertung werden folgende UE zu Woche 16 dargestellt: • Gesamtrate der UE • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führten • Todesfälle • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (aktive Tuberkulose und Malignität) 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. Gesamtrate der UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. SUE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. UE, die zum Therapieabbruch oder Tod führen nach SOC und PT ohne Schwellenwerte Es werden stratifizierte Analysen für die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population des relevanten Zuschnitts.
Abkürzungen: C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; eCRF: elektronisches Fallberichtsfomular (electronic Case Report Form); ITT: Intention to treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA oder Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte der 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
PROTOSTAR						
Jegliche UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwerwiegende UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
UE, die zum Therapieabbruch führen	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE, die zum Tod führen	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PROTOSTAR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, placebo- und aktivkontrollierte Phase-III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie PROTOSTAR ist auf Studienebene niedrig. Das ITT-Prinzip ist bei der Analyse adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Die Daten des Endpunktes Sicherheit und Verträglichkeit wurden im Etanercept-Arm nicht verblindet erhoben. Dies kann zur subjektiven Erhebung des Endpunktes führen. Für Jegliche UE und für UE, die zum Therapieabbruch bzw. Tod führen, kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial ist hier als hoch einzustufen. Für die Schwerwiegenden UE kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial ist hier als niedrig einzustufen.

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

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten – RCT

Tabelle 4-41: Ergebnisse für UE – Gesamtraten zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 UE					
PROTOSTAR	9/22 (40,9%)	9/14 (64,3%)	0,41 [0,10; 1,82] p=0,2438	0,65 [0,34; 1,27] p=0,2110	-22,20% [-57,90%; 13,50%] p=0,2227
Gesamtrate schwerwiegender UE					
PROTOSTAR	0/22 (0,0%)	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA
Gesamtrate der UE, die zum Therapieabbruch führten					
PROTOSTAR	0/22 (0,0%)	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA
UE, die zum Tod führten					
PROTOSTAR	0/22 (0,0%)	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region und Altersgruppe. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (5)					

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtrate UE* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (40,9%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (64,3%). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtrate schwerwiegender UE* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%).

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtrate der UE, die zum Therapieabbruch führten* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%).

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE die zum Tod führen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%).

4.3.1.3.1.4.2 Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RCT

Gesamtrate UE

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die *Gesamtrate UE*, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PROTOSTAR, Woche 16

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	6/22 (27,3%)	6/14 (42,9%)	0,58 [0,11; 2,95] p=0,5147	0,71 [0,27; 1,90] p=0,4968	-10,80% [-43,20%; 21,70%] p=0,5160
Nasopharyngitis	2/22 (9,1%)	2/14 (14,3%)	0,94 [0,07; 11,97] p=0,9634	0,95 [0,10; 9,13] p=0,9627	-0,50% [-21,20%; 20,20%] p=0,9630
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	1/22 (4,5%)	2/14 (14,3%)	0,18 [0,01; 3,89] p=0,2479	0,31 [0,04; 2,17] p=0,2390	-12,00% [-34,60%; 10,50%] p=0,2955
Ermüdung	0/22 (0,0%)	2/14 (14,3%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-17,50% [-40,10%; 5,10%] p=0,1285

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Gesamte SOC	0/22 (0,0%)	3/14 (21,4%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-26,80% [-53,10%; -0,50%] p=0,0457
Arthralgie	0/22 (0,0%)	2/14 (14,3%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-18,60% [-41,50%; 4,40%] p=0,1128
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region und Altersgruppe. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) Quelle: (5)					

Für den Endpunkt *Gesamtrate UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Zu Woche 16 zeigen sich für den Endpunkt *Gesamtrate UE* im OR und RR keine signifikanten SOC oder PT.

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigt sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenmarkerkrankungen* ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in der Risikodifferenz (RD: -26,80% [-53,10%; -0,50%]; p=0,0457).

Schwere UE

In der Studie PROTOSTAR wurden keine schweren UE erfasst (32).

SUE

In der bewertungsrelevanten Population traten in beiden Behandlungsarmen der Studie PROTOSTAR keine SUE auf (5).

UE, die zum Therapieabbruch führten

In der bewertungsrelevanten Population traten in beiden Behandlungsarmen der Studie PROTOSTAR keine UE, die zum Therapieabbruch führten, auf (5).

4.3.1.3.1.4.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

In der bewertungsrelevanten Population traten in beiden Behandlungsarmen der Studie PROTOSTAR keine UE von besonderem Interesse auf (5).

4.3.1.3.1.4.4 Suizidgedanken, suizidales Verhalten und selbstverletzendes Verhalten (C-SSRS) – RCT

Suizidgedanken, suizidales Verhalten und selbstverletzendes Verhalten, gemessen über den C-SSRS, sind gemäß Studienbericht der Studie PROTOSTAR in Part 1a und 1b bis Woche 52 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten, weswegen keine Datentabelle dargestellt wird (31). In Part 2 (offener Guselkumab-Arm) hatte ein Patient an Tag 10 Suizidgedanken milder Schwere berichtet, die mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht im Zusammenhang mit der Studienintervention standen. Der Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen. Ein weiterer Patient berichtete nach Studieneinschluss von Suizidgedanken, die er vor Studienbeginn hatte. Der Patient verblieb in der Studie und erhielt Unterstützung, sodass sich dieses unerwünschte Ereignis im Studienverlauf normalisierte (31).

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.

Nicht zutreffend.

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.

4.3.1.3.2 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.

¹⁶ unbesetzt

- 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 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 4.2.5.5 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.

Für die Studie PROTOSTAR wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Die verwendete Methodik der Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben. Wenn ein Beleg für eine Interaktion in einer Subgruppe vorliegt, werden die Subgruppenanalysen in diesen Abschnitt dargestellt. Subgruppenanalysen ohne einen Beleg für Interaktion sind in Modul 5 zu finden.

Subgruppen, die sich auf die vorherige Psoriasis-Medikation beziehen, wurden im Rahmen des populationsspezifischen Zuschnitts der Studie PROTOSTAR bereits berücksichtigt und daher nicht gesondert als Subgruppe analysiert. Es ergibt sich die in der Tabelle 4-43 dargestellte Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.

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

4.3.1.3.2.1 Übersicht über die Subgruppen

Tabelle 4-43: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Geschlecht	Ethnie	Region	Alter zu Baseline	Gewicht zu Baseline	Alter zu Diagnosestellung	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	PASI Wert zu Baseline	IGA Wert zu Baseline	BSA Wert zu Baseline	Psoriasis-Arthritis	CDLQI Wert zu Baseline
Anteil der Patienten mit einer PASI 50- Response											
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer PASI 75- Response											
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einer PASI 90- Response											
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer PASI 100- Response											
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0 oder 1											
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0											
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
BSA											
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Symptome und Gefühle											
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Freizeit											
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - persönliche Beziehungen											
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schlaf											
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Behandlung											
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1											
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Geschlecht	Ethnie	Region	Alter zu Baseline	Gewicht zu Baseline	Alter zu Diagnosestellung	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	PASI Wert zu Baseline	IGA Wert zu Baseline	BSA Wert zu Baseline	Psoriasis-Arthritis	CDLQI Wert zu Baseline
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1 die zu Baseline bereits einen CDQLI ≤ 1 aufwiesen											
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Angehörigen mit einem FDLQI Gesamtscore von 0 oder 1											
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1											
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate UE											
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate schwerwiegender UE											
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate der UE, die zum Therapieabbruch führten											
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE, die zum Tod führten											
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; FDLQI: Family Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (5)											

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-44 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.

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

4.3.1.3.2.2 Interaktionsterme zu den Subgruppenanalysen

Tabelle 4-44: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie PROTOSTAR (1/4)

Geschlecht	Ethnie	Region	Alter zu Baseline	Gewicht zu Baseline	Alter zu Diagnosestellung	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	PASI Wert zu Baseline	IGA Wert zu Baseline	BSA Wert zu Baseline	Psoriasis-Arthritis	CDLQI Wert zu Baseline
Anteil der Patienten mit einer PASI 50- Response											
0,0475	NA	NA	NA	0,5352	0,1776	0,6227	0,4350	0,6428	0,0887	NA	0,1113
Anteil der Patienten mit einer PASI 75- Response											
0,4497	NA	0,1009	NA	0,9677	0,7180	0,5544	0,6596	0,5433	0,0756	NA	0,1656
Anteil der Patienten mit einer PASI 90- Response											
0,5565	NA	0,2471	NA	0,4248	0,7846	0,5544	0,2791	0,0697	0,5730	NA	0,3555
Anteil der Patienten mit einer PASI 100- Response											
0,6422	NA	0,3891	NA	0,1988	0,0774	0,3891	0,6229	0,6348	0,6972	NA	0,4254
Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0 oder 1											
0,2282	NA	0,0754	NA	0,3650	0,3939	0,6271	0,6701	0,6599	0,4613	NA	0,3488
Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0											
0,5395	NA	0,4268	NA	0,2429	0,0551	0,4268	0,8236	0,5379	0,5475	NA	0,3105
BSA											
0,8789	NA	0,7467	NA	0,4599	0,2955	0,2100	0,2685	0,4202	0,8792	NA	0,0212
Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; FDLQI: Family Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; NA: Nicht verfügbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index Quelle: (5)											

Tabelle 4-45: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie PROTOSTAR (2/4)

Geschlecht	Ethnie	Region	Alter zu Baseline	Gewicht zu Baseline	Alter zu Diagnosestellung	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	PASI Wert zu Baseline	IGA Wert zu Baseline	BSA Wert zu Baseline	Psoriasis-Arthritis	CDLQI Wert zu Baseline
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Symptome und Gefühle											
0,2059	NA	0,1434	NA	0,6663	0,3793	0,9095	0,1733	0,4236	0,1563	NA	0,6529
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Freizeit											
0,5012	NA	0,7235	NA	0,2420	0,8934	0,5199	0,1618	0,7788	0,4101	NA	NA
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schule oder Ferien											
0,8115	NA	0,0176	NA	NA	NA	1,0000	0,2751	0,2278	0,0960	NA	0,0243
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - persönliche Beziehungen											
0,5067	NA	NA	NA	1,0000	0,0583	NA	1,0000	0,4818	0,0978	NA	0,3444
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schlaf											
0,3752	NA	NA	NA	1,0000	0,0896	NA	1,0000	0,3553	0,0223	NA	NA
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Behandlung											
1,0000	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1,0000	NA	NA	NA
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1											
0,4363	NA	0,4188	NA	0,1268	0,0533	0,4188	0,4647	0,2529	0,8912	NA	0,1082
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1 die zu Baseline bereits einen CDQLI ≤ 1 aufwiesen											
0,3818	NA	NA	NA	0,1049	0,0475	NA	NA	0,2910	NA	NA	NA

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

Geschlecht	Ethnie	Region	Alter zu Baseline	Gewicht zu Baseline	Alter zu Diagnosestellung	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	PASI Wert zu Baseline	IGA Wert zu Baseline	BSA Wert zu Baseline	Psoriasis-Arthritis	CDLQI Wert zu Baseline
Anteil der Angehörigen mit einem FDLQI Gesamtscore von 0 oder 1											
0,7838	NA	0,2004	NA	0,0016	0,4387	0,2885	0,0447	0,8078	0,1042	NA	0,6346
Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; FDLQI: Family Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; NA: Nicht verfügbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index											
Quelle: (5)											

Tabelle 4-46: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie PROTOSTAR (3/4)

Geschlecht	Ethnie	Region	Alter zu Baseline	Gewicht zu Baseline	Alter zu Diagnosestellung	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	PASI Wert zu Baseline	IGA Wert zu Baseline	BSA Wert zu Baseline	Psoriasis-Arthritis	CDLQI Wert zu Baseline
Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1											
0,9021	NA	0,5726	NA	0,9935	0,9927	0,9919	0,7824	0,7037	0,6899	NA	0,9917
Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; NA: Nicht verfügbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index											
Quelle: (5)											

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

Tabelle 4-47: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie PROTOSTAR (4/4)

Geschlecht	Ethnie	Region	Alter zu Baseline	Gewicht zu Baseline	Alter zu Diagnosestellung	Erkrankungsdauer der Psoriasis (Jahre)	PASI Wert zu Baseline	IGA Wert zu Baseline	BSA Wert zu Baseline	Psoriasis-Arthritis	CDLQI Wert zu Baseline
Gesamtrate UE											
0,7090	NA	0,1247	NA	0,2733	0,4449	0,9486	0,0070	0,5930	0,4731	NA	0,7109
Gesamtrate schwerwiegender UE											
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtrate der UE, die zum Therapieabbruch führten											
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
UE, die zum Tod führten											
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; NA: Nicht verfügbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle:(5)											

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Mortalität

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität

4.3.1.3.2.4.1 PASI

Tabelle 4-48: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$, Endpunkt *PASI*, Studie PROTOSTAR, Woche 16

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einer PASI 50- Response, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	21/22 (95,5%)	9/14 (64,3%)	6,45 [0,77; 54,41] p=0,0779	1,29 [0,90; 1,84] p=0,1645	21,30% [-6,70%; 49,30%] p=0,1363

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einer PASI 50- Response, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0475					
Weiblich	6/7 (85,7%)	5/6 (83,3%)	1,20 [0,06; 24,47] p=0,9093	1,03 [0,64; 1,64] p=0,9062	2,40% [-37,10%; 41,90%] p=0,9060
Männlich	15/15 (100,0%)	4/8 (50,0%)	NA [NA; NA] p=NA	2,0 [1,00; 4,00] p=0,0499	50,00% [15,40%; 84,60%] p=0,0047
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)					

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit einer PASI 50- Response* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0475. In der Kategorie *Weiblich* zeigt sich im RR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,03 [0,64; 1,64]; p=0,9062). In der Kategorie *Männlich* zeigt sich im RR ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,00 [1,00; 4,00]; p=0,0499). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.4.2 BSATabelle 4-49: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$, Endpunkt *BSA*, Studie PROTOSTAR, Woche 16

	Guselkumab				Etanercept				Guselkumab vs. Etanercept	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
BSA, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamt- population	22	27,45 (18,65)	15,82 (2,99)	-12,52 (3,67)	14	23,07 (8,76)	16,10 (2,49)	-11,68 (3,05)	-0,83 [-7,53; 5,86] p=0,8018	-0,05 [-0,72; 0,62]
BSA, Subgruppe: CDLQI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,0212										
<10	12	23,75 (15,03)	15,04 (1,79)	-10,22 (2,28)	6	22,50 (4,04)	11,48 (2,53)	-14,56 (3,21)	4,34 [-4,06; 12,74] p=0,2881	0,53 [-0,47; 1,52]
≥10	10	31,90 (22,25)	10,95 (2,20)	-22,74 (2,71)	8	23,50 (11,41)	17,89 (2,58)	-13,38 (3,16)	-9,36 [-18,30; -0,40] p=0,0416	-1,02 [-2,02; -0,02]
a: Der LS-Mean wurde anhand des MMRM unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt den Baseline PRO Score, die Periode, die Behandlungsgruppe sowie die Randomisierung der Stratifikationsfaktoren als festen Faktor, das Individuum als zufälligen Faktor. Für die Hauptanalyse wurde eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Matrix verwendet, während für die Subgruppenanalyse aufgrund der begrenzten Stichprobengröße in einigen Kategorien der Subgruppe eine Matrix mit Compound Symmetry verwendet wurde b: Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet Abkürzungen: CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; BSA: Body Surface Area; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz Quelle: (5)										

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich für den Endpunkt *BSA* in der Analyse der Subgruppe *CDLQI Wert zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0212. In der Kategorie <10 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 4,34 [-4,06; 12,74]; $p=0,2881$). In der Kategorie ≥ 10 zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -9,36 [-18,30; -0,40]; $p=0,0416$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.2.5.1 CDLQI

Tabelle 4-50: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p<0,05$, Endpunkt *CDLQI*, Studie PROTOSTAR, Woche 16

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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
CDLQI - Gesamtscore					
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1 die zu Baseline bereits einen CDQLI ≤ 1 aufwiesen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	14/20 (70,0%)	2/14 (14,3%)	10,48 [1,69; 64,88] $p=0,0078$	3,79 [1,06; 13,51] $p=0,0400$	51,50% [21,00%; 82,00%] $p=0,0009$
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1 die zu Baseline bereits einen CDQLI ≤ 1 aufwiesen, Subgruppe: Alter zu Diagnosestellung, Interaktion: $p=0,0475$					
<8 Jahre	4/8 (50,0%)	2/9 (22,2%)	3,50 [0,43; 28,45] $p=0,2458$	2,25 [0,55; 9,17] $p=0,2580$	27,80% [-16,20%; 71,80%] $p=0,2162$
≥ 8 Jahre	10/12 (83,3%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] $p=NA$	NA [NA; NA] $p=NA$	83,30% [62,20%; 100,00%] $p<0,0001$
CDLQI Subscore von 0 oder 1 – Schule oder Ferien					
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schule oder Ferien, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	20/22 (90,9%)	12/14 (85,7%)	0,93 [0,08; 11,43] $p=0,9579$	0,99 [0,80; 1,24] $p=0,9546$	-0,60% [-21,60%; 20,50%] $p=0,9564$
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schule oder Ferien, Subgruppe: Region, Interaktion: $p=0,0176$					
Europa	17/19 (89,5%)	11/11 (100,0%)	NA [NA; NA] $p=NA$	0,90 [0,77; 1,04] $p=0,1575$	-10,50% [-24,30%; 3,30%] $p=0,1349$

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schule oder Ferien, Subgruppe: CDLQI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,0243					
<10	10/12 (83,3%)	6/6 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	0,83 [0,65; 1,07] p=0,1579	-16,70% [-37,80%; 4,40%] p=0,1213
≥10	10/10 (100,0%)	6/8 (75,0%)	NA [NA; NA] p=NA	1,33 [0,89; 1,99] p=0,1587	25,00% [-5,00%; 55,00%] p=0,1025
CDLQI Subscore von 0 oder 1 – Schlaf					
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schlaf, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	21/22 (95,5%)	12/14 (85,7%)	2,00 [0,05; 78,25] p=0,7389	1,03 [0,88; 1,21] p=0,7237	2,70% [-12,60%; 18,10%] p=0,7268
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schlaf, Subgruppe: BSA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,0223					
<20%	11/11 (100,0%)	3/5 (60,0%)	NA [NA; NA] p=NA	1,67 [0,81; 3,41] p=0,1618	40,00% [-2,90%; 82,90%] p=0,0679
≥20%	10/11 (90,9%)	9/9 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	0,91 [0,75; 1,10] p=0,3175	-9,10% [-26,10%; 7,90%] p=0,2943
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; BSA: Body Surface Area; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)					

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1 die zu Baseline bereits einen CDLQI ≤1 aufwiesen* in der Analyse der Subgruppe *Alter zu Diagnosestellung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0475. In der Kategorie *<8 Jahre* zeigt sich im RR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,25 [0,55; 9,17]; p=0,2580). In der Kategorie *≥8 Jahre* kann das RR nicht berechnet werden.

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schlaf* in der Analyse der Subgruppe *BSA Wert zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0223. In der Kategorie $<20\%$ zeigt sich im RR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,67 [0,81; 3,41]; p=0,1618). In der Kategorie $\geq 20\%$ zeigt sich im RR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,91 [0,75; 1,10]; p=0,3175). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schule oder Ferien* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0176. In der Kategorie *Europa* zeigt sich im RR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,90 [0,77; 1,04]; p=0,1575).

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schule oder Ferien* in der Analyse der Subgruppe *CDLQI Wert zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0243. In der Kategorie <10 zeigt sich im RR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,83 [0,65; 1,07]; p=0,1579). In der Kategorie ≥ 10 zeigt sich im RR kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,33 [0,89; 1,99]; p=0,1587). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit

4.3.1.3.2.6.1 UE – Gesamtraten

Tabelle 4-51: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$, Endpunkt *UE - Gesamtraten*, Studie PROTOSTAR, Woche 16

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 UE, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	9/22 (40,9%)	9/14 (64,3%)	0,41 [0,10; 1,82] p=0,2438	0,65 [0,34; 1,27] p=0,2110	-22,20% [-57,90%; 13,50%] p=0,2227
Gesamtrate UE, Subgruppe: PASI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,0070					
<20	8/12 (66,7%)	5/10 (50,0%)	2,00 [0,36; 11,23] p=0,4392	1,33 [0,64; 2,79] p=0,4447	16,70% [-24,20%; 57,60%] p=0,4243
≥ 20	1/10 (10,0%)	4/4 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	0,10 [0,02; 0,64] p=0,0152	-90,00% [-100,00%; -71,40%] p<0,0001

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: (5)					

Zu Woche 16 der Studie PROTOSTAR zeigen sich für den Endpunkt *Gesamtrate UE* in der Analyse der Subgruppe *PASI Wert zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0070. In der Kategorie <20 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR: 1,33 [0,64; 2,79]; p=0,4447). In der Kategorie ≥20 zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR: 0,10 [0,02; 0,64]; p=0,0152). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

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 4-52: Liste der eingeschlossenen Studien

PROTOSTAR (CNT01959PSO3011, NCT03451851)
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)
Studiendokumente
Studienbericht (31)
Studienprotokoll, Amendments (32, 34-38)
Statistischer Analyseplan (25)
Johnson & Johnson Zusatzanalysen (5)
Studienregistereinträge
Clinicaltrials.gov NCT03451851 (28)
EU-CTR EudraCT 2017-003053-42 (29)
CTIS (30)
Publikationen
Prajapati et al. 2025 (27)

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 4-53: 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 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-54: 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 4-55: 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 4-56: 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 4-57: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* 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 4.3.1.3.2.

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 4-58: 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 4-59: 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 4-60: 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 4-61: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

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 4-62: 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 4-63: 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.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

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 4.3.2 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 für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ergibt sich aus der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie PROTOSTAR. Bei der Studie PROTOSTAR handelt es sich um direktvergleichende Evidenz gegenüber der zVT der Evidenzstufe 1b. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie zur Krankheitsschwere entsprechen den für Studien im Anwendungsgebiet üblichen Kriterien, die auch im deutschen Versorgungskontext Gültigkeit haben. Somit ist insgesamt sichergestellt, dass die eingeschlossenen Studienteilnehmer der Studie PROTOSTAR im deutschen Versorgungskontext die Zielpopulation adäquat erfassen und die Ergebnisse übertragbar sind.

Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen. Verzerrungspotenzial und methodische Qualität der Studie PROTOSTAR werden transparent entlang der Kriterien der CONSORT beschrieben. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es wurde ein Zuschnitt der Studienpopulation vorgenommen, damit die bewertungsrelevante Population entsprechend dem Etanercept-Label die Patienten umfasst, die bereits unzureichend auf eine systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben. Das untersuchte Dosierungsschema wird als der Zulassung entsprechend und ohne Limitation für die Aussagekraft der Studie PROTOSTAR erachtet (Abschnitt 4.3.1.2.1.4). Die Studie PROTOSTAR erhebt Ergebnisse bis Woche 52. Für die vergleichende Phase der Studie liegen die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte und die Ergebnisse für die Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 16 vor. Für die vorliegende Fragestellung sind die Auswertungen zu Woche 16, wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben aussagekräftig und werden für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Effekte von Guselkumab werden zudem durch die Daten zu Woche 52 gestützt. Im Vergleich zu einer Studie von 24-wöchiger Dauer ist die vergleichende Phase von 16 Wochen mit einer Limitation verbunden. Daher wird die Aussagesicherheit mit maximal einem Anhaltspunkt eingestuft.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 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.

Guselkumab ist indiziert für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab ergibt sich für die vorliegende Fragestellung aus den Ergebnissen der Studie PROTOSTAR. Es werden Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berichtet. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird in den jeweiligen Kategorien und in der Gesamtschau diskutiert. Tabelle 4-64 zeigt in einer Übersicht die statistisch signifikanten und patientenrelevanten Ergebnisse zu Woche 16 für die bewertungsrelevante Population. Auf Basis dieser Ergebnisse wird nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen der Zusatznutzen für Guselkumab abgeleitet.

Tabelle 4-64: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten PROTOSTAR (Guselkumab vs. Etanercept) für die bewertungsrelevante Population	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert zu Woche 16	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Mortalität	
UE, die zum Tod führten	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
0% vs. 0%	
Morbidität	
Psoriasis Area and Severity Index (PASI)	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit einer PASI 50 Response	
95,5% vs. 64,3% RR: 1,29 [0,90; 1,84]; p=0,1645	
Anteil der Patienten mit einer PASI 75 Response	
77,3% vs. 57,1 RR: 1,18 [0,74; 1,89]; p=0,4814	
Anteil der Patienten mit einer PASI 90 Response	
54,5% vs. 42,9% RR: 1,16 [0,57; 2,37]; p=0,6831	
Anteil der Patienten mit einer PASI 100 Response	
36,4% vs. 14,3% RR: 1,95 [0,51; 7,52]; p=0,3308	
Investigator's Global Assessment (IGA)	
Anteil der Patienten mit einem IGA 0 oder 1	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
72,7% vs. 57,1% RR: 1,12 [0,69; 1,82]; p=0,6599	
Anteil der Patienten mit einem IGA 0	
40,9% vs. 14,3% RR: 2,19 [0,58; 8,26]; p=0,2472	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Childrens Dermatology Life Quality Index (CDLQI)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit einem CDLQI-Score von 0 oder 1	
72,7% vs. 14,3% RR: 3,91 [1,11; 13,76]; p=0,0340 HR: 3,574 [1,031; 12,392]; p=0,0447	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten PROTOSTAR (Guselkumab vs. Etanercept) für die bewertungsrelevante Population	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert zu Woche 16	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Sicherheit und Verträglichkeit	
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	Kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden
40,9% vs. 64,3% RR: 0,653 [0,335; 1,273]; p=0,2110	
Schwerwiegende UE	
0% vs. 0%	
UE, die zum Therapieabbruch führten	
0% vs. 0%	
Abkürzungen: CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard Ratio; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse	

Mortalität

In der Studie PROTOSTAR sind keine Todesfälle aufgetreten.

Morbidität

Guselkumab zeigte gegenüber Etanercept in allen PASI- und IGA-Endpunkten numerische Vorteile. In der aktivkontrollierten Phase der Studie PROTOSTAR erreichten zu Woche 16 über ein Drittel der mit Guselkumab behandelten Patienten eine vollständige Erscheinungsfreiheit der Hautsymptomatik (PASI-100, IGA 0), gegenüber weniger als 15% im Etanercept-Arm (PASI 100: 36,4% vs. 14,3%; IGA 0: 40,9% vs. 14,3%). Zu Woche 52 erzielten über zwei Drittel der durchgehend behandelten Guselkumab-Patienten in Teil 2 der Studie PROTOSTAR einen PASI-100 (66,7%) und IGA 0 (73,3%). Somit zeigt die Studie PROTOSTAR, dass unter Guselkumab die psoriatischen Plaques abheilen und die Kinder und Jugendlichen von den als sehr belastend empfundenen Hautsymptomen wie Juckreiz, Schmerz und Schuppung befreit werden. Damit werden schwerwiegende Symptome der Erkrankung abgeschwächt bzw. eliminiert und ein wichtiges Therapieziel wird erreicht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Zusatznutzen in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß CDLQI abgeleitet. Der CDLQI ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur patientenberichteten Erfassung des Einflusses einer dermatologischen Krankheit auf die Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Der Ergebnisscore des CDLQI kann Werte von 0 bis 30 annehmen, wobei ein höherer Wert eine schwerere Beeinträchtigung der Lebensqualität anzeigt. Ein Wert von 0 oder 1 zeigt an, dass keine Beeinträchtigung der Lebensqualität vorliegt. Im Erreichen eines CDLQI von 0 oder 1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Guselkumab (RR: 3,905 [1,108;13,759]; p=0,0340). Das heißt, dass Patienten, die mit Guselkumab behandelt werden, eine fast 4-fach höhere Wahrscheinlichkeit haben, einen Zustand ohne Beeinträchtigung der

Lebensqualität zu erreichen. Zu Woche 16 erreichten dies 72,7% aller Patienten des Guselkumab Arms gegenüber 14,3 % im Etanercept-Arm. Die Zeit bis zum Erreichen des CDLQI 0 oder 1 ist unter Guselkumab im Vergleich zu Etanercept signifikant verkürzt (HR=3,574 [1,031;12,392]; p=0,0447). Dieser Vorteil für Guselkumab zeigt sich bereits früh, im Median nach 2 Monaten (siehe Abbildung 4-8). Im Etanercept-Arm ist bis zu Woche 16 der Median noch nicht erreicht, sodass Guselkumab-Patienten mindestens 2 Monate früher eine uneingeschränkte Lebensqualität erreichen.

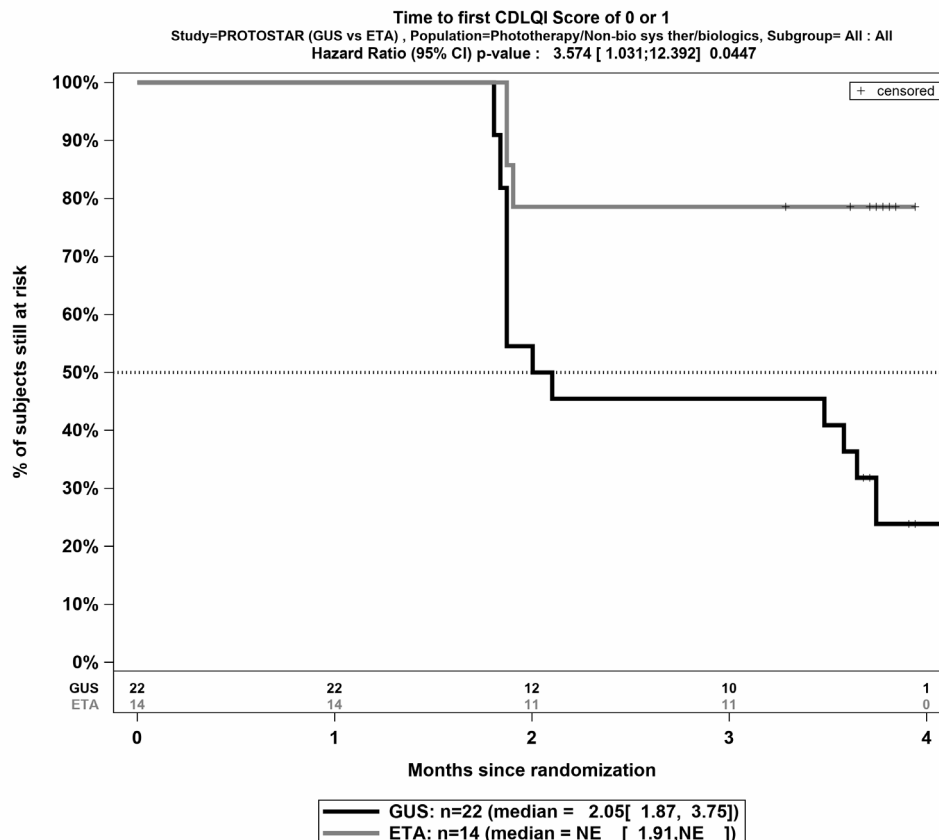


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1

Abkürzungen: CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; CI: Confidence Interval; ETA: Etanercept; GUS: Guselkumab; n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht berechenbar

Quelle: (5)

Zu Woche 52 hatten über zwei Drittel (66,7%) der durchgehend behandelten Guselkumab-Patienten in Teil 2 der Studie PROTOSTAR einen CDLQI von 0 oder 1. Eine Sensitivitätsanalyse (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1), welche für die Auswertung des CDLQI diejenigen Patienten ausschloss, die zu Baseline einen Wert von CDLQI 0 oder 1 vorliegen hatten, bestätigt die Ergebnisse der initialen Analysen. Es liegen auch in diesem Fall statistisch signifikante Ergebnisse zum Vorteil von Guselkumab vor (RR: 3,79 [1,06; 13,51] p=0,0400). Somit kann ausgeschlossen werden, dass der positive Effekt im CDLQI von Patienten beeinflusst wird, die zu Studienstart bereits einen niedrigen CDLQI Wert vorliegen hatten.

Konsistent dazu zeigt sich im ergänzend dargestellten Endpunkt FDLQI ein deutlicher numerischer Vorteil für Guselkumab gegenüber Etanercept, was die Ergebnisse des CDLQI stützt. Der FDLQI ist ein Dermatologie-spezifisches Instrument zur Messung der Lebensqualität der Familienmitglieder von Patienten mit Hauterkrankungen. Der Ergebnisscore des FDLQI kann Werte von 0 bis 30 annehmen, wobei ein höherer Wert eine schwerere Beeinträchtigung der Lebensqualität anzeigt. Der FDLQI ist dafür konzipiert, als zusätzliches Ergebnismaß in Verbindung mit dem CDLQI oder anderen vom Patienten ausgefüllten Fragebögen verwendet zu werden. Im Guselkumab-Arm erreichen mehr (45,5%) Angehörige von Patienten zu Woche 16 einen FDLQI von 0 oder 1 als im Etanercept-Arm (14,3%) (2,484 [0,661; 9,342]; $p=0,1781$).

Sicherheit und Verträglichkeit

Bei den unerwünschten Ereignissen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Guselkumab und Etanercept. In der bewertungsrelevanten Population trat kein schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis auf. Kein Patient hat die Therapie mit Guselkumab aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.

Das Sicherheitsprofil von Guselkumab ist in der Studie PROTOSTAR insgesamt ähnlich zu dem von erwachsenen Patienten mit Psoriasis. Es sind keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten.

Subgruppenanalysen

Für die Studie PROTOSTAR wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Dabei zeigen sich vereinzelte Subgruppeninteraktionen, die keinem Muster folgen.

Gesamtschau

Mit der Studie PROTOSTAR liegt eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-mit direktvergleichender Evidenz der Evidenzstufe 1b gegenüber der zVT vor. Die Psoriasis beeinflusst die Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen erheblich (6, 7) und ist daher in der medizinischen Versorgung von großer Bedeutung (8). Betroffene Kinder fühlen sich oft sozial ausgegrenzt, werden beschimpft und bedroht oder in einigen Fällen sogar körperlich angegriffen. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse des CDLQI belegen in diesem wichtigen, patientenrelevanten Endpunkt einen statistisch signifikanten Vorteil von Guselkumab gegenüber Etanercept. 72,7% der Patienten im Guselkumab Arm erreichen zu Woche 16 die Freiheit von Psoriasis-bedingten Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber 14,3% im Kontrollarm. Der Median im Guselkumab-Arm war bereits nach 2 Monaten erreicht, der Median im Etanercept-Arm war zu Woche 16 noch nicht erreicht. Bei den Nebenwirkungen zeigen sich weder Vor- noch Nachteile gegenüber dem Kontrollarm, das Sicherheitsprofil ist insgesamt konsistent mit dem bisher bekannten Sicherheitsprofil von Guselkumab. Insgesamt ergibt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und somit ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Guselkumab.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren für die eine systemische Therapie in Frage kommt.	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

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, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

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.

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). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Apremilast (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis; 6 bis < 18 Jahre) vom 15. Mai 2025*. 2025 [abgerufen am: 18.11.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7204/2025-05-15_AM-RL-XII_Apremilast_D-1124.pdf.
2. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation: Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Guselkumab) [Stand: Dezember 2025]*. 2025.
3. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation: Tremfya® 45 mg/0,45 ml Injektionslösung im Fertigpen (Guselkumab) [Stand: Dezember 2025]*. 2025.
4. 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 durch den Beschluss vom 15. Mai 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.10.2025 B1 in Kraft getreten am 22. Oktober 2025*. 2025 [abgerufen am: 15.11.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3957/VerfO_2025-05-15_iK_2025-10-22.pdf.
5. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysen - PROTOSTAR: 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 Participants (6 To <18 Years of Age)*. 2025.
6. Boehncke WH, Boehncke S, Schon MP. *Managing comorbid disease in patients with psoriasis*. BMJ. 2010;340:b5666.
7. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. *The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study*. Arch Dermatol. 2010;146(8):891-895.
8. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). *S2k-Leitlinie „Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen“ (AWMF-Register-Nr.: 013-094, Update 2021)*. Stand 01.01.2022. 2022 [abgerufen am: 18.11.2025]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-094l_S2k_Therapie-der-Psoriasis-bei-Kindern-und-Jugendlichen_2022-04-verlaengert.pdf.
9. 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.
10. Lefebvre C GJ, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Paynter R, Rader T, Thomas J, Wieland LS. *Chapter 4: Searching for and selecting studies [last updated March 2025]*. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5.1* Cochrane, 2025. Available from cochrane.org/handbook. 2025.

11. Fredriksson T, Pettersson U. *Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid*. Dermatologica. 1978;157(4):238-244.
12. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis*. 2004 [abgerufen am: 18.11.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf.
13. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). *S3-Leitlinie „Therapie der Psoriasis vulgaris“ (AWMF-Registernummer 013 - 001). Version 8.0, Stand 23.07.2025*. 2025 [abgerufen am: 18.11.2025]. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-001>.
14. European Centre For Guidelines Development EDF, Charité, d:EBM. *EUROGUIDERM GUIDELINE FOR THE SYSTEMIC TREATMENT OF PSORIASIS VULGARIS. September 2023, partial update February 2025*. 2025 [abgerufen am: 18.11.2025]. Verfügbar unter: <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/cm9h6g6wp9exorwjr9msyrqbc-0-euroguiderm-pso-gl-feb-2025.pdf>.
15. 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 vom 27. November 2015*. 2015 [abgerufen am: 18.11.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.
16. 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 [abgerufen am: 18.11.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_TrG.pdf.
17. 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*. 2017 [abgerufen am: 18.11.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab (neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis, > 6 Jahre) vom 18. Februar 2021*. 2021 [abgerufen am: 18.11.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4708/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-577_BAnz.pdf.
19. 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.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 515. Secukinumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse)*. Stand: 30.05.2017. 2017 [abgerufen am: 18.11.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1811/2017-03-01Nutzenbewertung-IQWiG_Secukinumab-D-276.pdf.
21. Langley RG, Feldman SR, Nyirady J, van de Kerkhof P, Papavassilis C. *The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials*. J Dermatolog Treat. 2015;26(1):23-31.
22. Lewis-Jones MS, Finlay AY. *The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use*. Br J Dermatol. 1995;132(6):942-949.
23. The Columbia Lighthouse Project. *The Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) - Supporting Evidence*. 2023.
24. Basra MK, Edmunds O, Salek MS, Finlay AY. *Measurement of family impact of skin disease: further validation of the Family Dermatology Life Quality Index (FDLQI)*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008;22(7):813-821.
25. Janssen Research & Development. *Statistical Analysis Plan - 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)*. 2023.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19.09.2023*. 2023 [abgerufen am: 04.11.2025]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
27. Prajapati VH, Seyger MMB, Wilsman-Theis D, Szakos E, Kaszuba A, van Hartingsveldt B, et al. *Guselkumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in paediatric patients: results of the phase III randomized placebo-controlled PROTOSTAR study*. Br J Dermatol. 2025;192(4):618-628.
28. Janssen Research & Development. *NCT03451851 - A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Guselkumab for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis in Pediatric Participants (PROTOSTAR)*. 2025 [abgerufen am: 10.11.2025]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03451851>.
29. Janssen-Cilag International NV. *EU-CTR 2017-003053-42. 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)*. 2017 [abgerufen am: 10.11.2025]. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003053-42/HU>.
30. Janssen-Cilag International NV. *CTIS 2023-503378-19-00. 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 Participants (≥6 To <18 Years of Age)*. 2023 [abgerufen am: 10.11.2025]. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503378-19-00>.

31. Janssen Research & Development. *Week 52 Clinical Study Report: 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 Participants (≥6 To <18 Years of Age) - PROTOSTAR*. 2024.
32. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol: 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 Participants (≥6 To <18 Years of Age) - PROTOSTAR. Amendment 5*. 2024.
33. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). *CHMP assessment report on group of an extension(s) of marketing authorisation and an extension(s) of indication variation. Tremfya. International non-proprietary name: guselkumab. Procedure No. EMA/X/000024862*. 2025.
34. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol: 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 Participants (≥6 To <18 Years of Age) - PROTOSTAR. Amendment 4*. 2022.
35. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol: 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 Participants (≥6 To <18 Years of Age) - PROTOSTAR. Amendment 3*. 2020.
36. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol: 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 Participants (≥6 To <18 Years of Age) - PROTOSTAR. Amendment 2*. 2019.
37. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol: 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 Participants (≥6 To <18 Years of Age) - PROTOSTAR. Amendment 1*. 2018.
38. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol: 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 Participants (≥6 To <18 Years of Age) - PROTOSTAR*. 2017.

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

Datenbankname:	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche:	Ovid	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Datum der Suche:	22.10.2025	
Suchfilter	keine	
#	Suchterm	Ergebnis
1	Guselkumab.mp.	773
2	Tremfya.mp.	26
3	(CNTO 1959 or CNTO-1959 or CNTO1959).mp.	47
4	(UNII 089658A12D or UNII-089658A12D or UNII089658A12D).mp.	0
5	1350289-85-8.mp.	4
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	781
7	Psoriasis/	4.133
8	((plaque* or nummula* or patch* or skin or lesion* or epidermis or pustul*) adj3 (psoriat* or psoriasis)).mp.	5.326
9	7 or 8	7.112
10	6 and 9	316

Datenbankname:	Medline (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche:	Ovid	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Datum der Suche:	22.10.2025	
Sprache:	Englisch / Deutsch	
Suchfilter:	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2023 (10) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (9)	
#	Suchterm	Ergebnis
1	Guselkumab.mp.	976
2	Tremfya.mp.	25
3	(CNTO 1959 or CNTO-1959 or CNTO1959).mp.	5
4	(UNII 089658A12D or UNII-089658A12D or UNII089658A12D).mp.	1
5	1350289-85-8.mp.	1
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	977
7	Psoriasis/	46.020
8	((plaque* or nummula* or patch* or skin or lesion* or epidermis or pustul*) adj3 (psoriat* or psoriasis)).mp.	17.140
9	7 or 8	50.540
10	6 and 9	603
11	exp randomized controlled trial/	650.060
12	controlled clinical trial.pt.	95.744
13	randomized.ab.	714.050
14	placebo.ab.	262.999
15	clinical trials as topic.sh.	205.981
16	randomly.ab.	471.610
17	trial.ti.	348.797
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	1.722.473
19	exp animals/ not humans.sh.	5.386.406
20	18 not 19	1.589.160
21	randomized controlled trial.pt.	64.8021
22	randomized.mp.	1.162.067
23	placebo*.mp.	286.237
24	21 or 22 or 23	1.248.640
25	10 and 20	191
26	10 and 24	180

27	25 or 26	199
28	limit 27 to (english or german)	199

Datenbankname:	Embase	
Suchoberfläche:	Ovid	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Datum der Suche:	22.10.2025	
Sprache:	Englisch / Deutsch	
Suchfilter:	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (9)	
#	Suchterm	Ergebnis
1	guselkumab/	3.766
2	Guselkumab.mp.	3.842
3	Tremfya.mp.	157
4	(CNTO 1959 or CNTO-1959 or CNTO1959).mp.	73
5	(UNII 089658A12D or UNII-089658A12D or UNII089658A12D).mp.	0
6	1350289-85-8.m.	3.600
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	3.846
8	psoriasis vulgaris/	15.894
9	((plaque* or nummula* or patch* or skin or lesion* or epidermis or pustul*) adj3 (psoriat* or psoriasis)).mp.	29.713
10	8 or 9	36.143
11	7 and 10	1.307
12	random*.tw.	2.517.039
13	placebo*.mp.	643.307
14	double-blind*.tw.	328.345
15	12 or 13 or 14	2.825.282
16	11 and 15	461
17	16 not Medline.cr.	455
18	limit 17 to (english or german)	452
19	18 not conference abstract.pt.	262

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	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	22.10.2025
Suchstrategie	GUSELKUMAB OR TREMFYA OR (CNTO 1959) OR CNTO-1959 OR CNTO1959 OR (UNII 089658A12D) OR UNII-089658A12D OR UNII089658A12D OR 1350289-85-8 [Other Terms]
Treffer	109

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	22.10.2025
Suchstrategie	GUSELKUMAB OR TREMFYA OR (CNTO 1959) OR CNTO-1959 OR CNTO1959 OR (UNII 089658A12D) OR UNII-089658A12D OR UNII089658A12D OR 1350289-85-8 [SearchTerm]
Treffer	45

Studienregister	Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	22.10.2025
Suchstrategie	GUSELKUMAB, TREMFYA, (CNTO 1959), CNTO-1959, CNTO1959, (UNII 089658A12D), UNII-089658A12D, UNII089658A12D, 1350289-85-8 [<i>Contain any of these terms</i>]
Treffer	21

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.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Mastorino, Luca et al. <i>Drug survival, effectiveness and safety of guselkumab for moderate-to-severe psoriasis for up to 4 years</i> . Clinical and experimental dermatology. 50(8): 1590-1597. doi:10.1093/ced/llaf010	Studientyp

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

Tabelle 4-66: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	109	108	1
EU-CTR	45	44	1
CTIS	21	20	1
Summe	175	172	3

Tabelle 4-67: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT07166315	Adelphi RW. 2025 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Treatment Effectiveness in People With axSpA or PsA Starting Treatment With Bimekizumab, Risankizumab, Guselkumab, Upadacitinib, or a TNF Inhibitor. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07166315	Population
2	NCT03079531	Anne C. 2020 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Open Label Study to Assess the Effect of Secukinumab in Moderate to Severe Papulopustular Rosacea. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03079531	Population
3	NCT05696106	Assistance Publique - H ^a pitaux de Paris. 2023 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Risk of Incident IMID in Patients Treated With Biologics and Immunosuppressive Drugs for a Single IMID. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05696106	Population
4	NCT06055699	Assistance Publique - H ^a pitaux de Paris. 2023 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Association Between the Occurrence of a Clinical Relapse and Gut Microbiota Modifications: a Cohort Study of Patients With pSOriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06055699	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
5	NCT00925574	Centocor I. 2017 Sep 5. 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/study/NCT00925574	Population
6	NCT04394936	Centre for Human Drug Research N. 2025 Jun 15. ClinicalTrials.gov: An Explorative Psoriasis Biomarker Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04394936	Population
7	NCT04261010	Cliniques universitaires Saint-Luc- Univ. 2023 Sep 18. ClinicalTrials.gov: TNF and IL23 Blocking Agents Gene Expression Ratios in the Psoriatic Arthritis Synovium (TIGERS) Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04261010	Population
8	NCT03573323	Eli Lilly and Company. 2020 Jul 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixekizumab (LY2439821) Compared to Guselkumab in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03573323	Population
9	NCT06974474	Fondazione Policlinico Univ. 2025 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Potential Role of Guselkumab in Modulating PAIN Perception and Related Gene Pathways: a Proof-of-concept Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06974474	Population
10	NCT06089590	Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. 2025 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Ibd CANcer and seRious Infections in France (I-CARE 2). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06089590	Population
11	NCT01483599	Janssen Inc.. 2017 Aug 2. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate CNTO 1959 in the Treatment of Patients With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01483599	Population
12	NCT03796858	Janssen Pharmaceutica NV. 2025 Feb 3. 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/study/NCT03796858	Population
13	NCT05049798	Janssen Pharmaceutica NV. 2025 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab and Interleukin-17 (IL-17) Inhibitor Therapies in Participants With Psoriatic Arthritis in Routine Clinical Practice. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05049798	Population
14	NCT01845987	Janssen Pharmaceutical KK. 2015 Nov 20. 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/study/NCT01845987	Population
15	NCT01484587	Janssen Pharmaceutical KK. 2017 Sep 5. 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/study/NCT01484587	Population
16	NCT03536325	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Jan 23. 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/study/NCT03536325	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
17	NCT02343744	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Okt 24. 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/study/NCT02343744	Population
18	NCT02325219	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Mai 22. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety of CNTO 1959 (Guselkumab) in Participants With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02325219	Population
19	NCT02641730	Janssen Pharmaceutical KK. 2025 Feb 4. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Palmoplantar Pustulosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02641730	Population
20	NCT04683029	Janssen Pharmaceutical KK. 2025 Jul 23. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Systemic Sclerosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04683029	Population
21	NCT04397263	Janssen Pharmaceutical KK. 2025 Okt 17. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04397263	Population
22	NCT02155192	Janssen Research & Development L. 2014 Nov 3. ClinicalTrials.gov: An Exploratory Genetic Study in Participants With Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02155192	Population
23	NCT01645280	Janssen Research & Development L. 2016 Mai 12. 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/study/NCT01645280	Population
24	NCT02203032	Janssen Research & Development L. 2017 Sep 12. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis and an Inadequate Response to Ustekinumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02203032	Population
25	NCT02397382	Janssen Research & Development L. 2017 Sep 20. 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/study/NCT02397382	Population
26	NCT03090100	Janssen Research & Development L. 2019 Okt 1. 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/study/NCT03090100	Population
27	NCT01866007	Janssen Research & Development L. 2020 Jan 27. 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/study/NCT01866007	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
28	NCT03162796	Janssen Research & Development L. 2021 Feb 3. 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/study/NCT03162796	Population
29	NCT02207244	Janssen Research & Development L. 2021 Jul 22. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis With Randomized Withdrawal and Retreatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02207244	Population
30	NCT02207231	Janssen Research & Development L. 2021 Jul 23. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02207231	Population
31	NCT04617691	Janssen Research & Development L. 2021 Aug 30. ClinicalTrials.gov: A Study of Intravenous Formulation of Guselkumab Using Prefilled Syringes and Final Vial Product in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04617691	Population
32	NCT05083078	Janssen Research & Development L. 2022 Jul 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab and Risankizumab in Healthy Participants and Participants With Psoriatic Arthritis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05083078	Population
33	NCT03158285	Janssen Research & Development L. 2022 Dez 22. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants With Active Psoriatic Arthritis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03158285	Population
34	NCT04914429	Janssen Research & Development L. 2023 Okt 12. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab (TREMfYA) in Chinese Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04914429	Population
35	NCT03662542	Janssen Research & Development L. 2023 Dez 12. 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/study/NCT03662542	Population
36	NCT04704843	Janssen Research & Development L. 2025 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Adult Participants With Celiac Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704843	Population
37	NCT03649971	Janssen Research & Development L. 2025 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Familial Adenomatous Polyposis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03649971	Population
38	NCT04147338	Janssen Research & Development L. 2025 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneously-administered Guselkumab Delivered by 3 Different Devices in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04147338	Population
39	NCT02570373	Janssen Research & Development L. 2025 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Characterize the Elimination of Guselkumab Glycoform Variants in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02570373	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
40	NCT04948398	Janssen Research & Development L. 2025 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Post-Trial Access for Guselkumab in Participants With Familial Adenomatous Polyposis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04948398	Population
41	NCT04030533	Janssen Research & Development L. 2025 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Study of Guselkumab and Ustekinumab Following a Single Intravenous or Subcutaneous Administration in Healthy Chinese Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04030533	Population
42	NCT03628924	Janssen Research & Development L. 2025 Feb 4. 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/study/NCT03628924	Population
43	NCT02319759	Janssen Research & Development L. 2025 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Active Psoriatic Arthritis (PsA). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02319759	Population
44	NCT02905331	Janssen Research & Development L. 2025 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02905331	Population
45	NCT04376827	Janssen Research & Development L. 2025 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Active Lupus Nephritis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04376827	Population
46	NCT05784129	Janssen Research & Development L. 2025 Apr 29. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab for the Treatment of Participants With Crohn's Disease After Surgical Resection. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05784129	Population
47	NCT05071664	Janssen Research & Development L. 2025 Mai 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab and Golimumab Combination Therapy in Participants With Active Psoriatic Arthritis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05071664	Population
48	NCT04633447	Janssen Research & Development L. 2025 Jul 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Guselkumab for the Treatment of Participants With New-onset or Relapsing Giant Cell Arteritis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04633447	Population
49	NCT06039189	Janssen Research & Development L. 2025 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Study of Guselkumab Versus Placebo for the Treatment of Low Body Surface Area Moderate Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06039189	Population
50	NCT05197049	Janssen Research & Development L. 2025 Sep 12. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab Subcutaneous Therapy in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05197049	Population
51	NCT05272150	Janssen Research & Development L. 2025 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Study of Guselkumab in Skin of Color Participants With Moderate-to-severe Plaque and/or Scalp Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05272150	Population
52	NCT03466411	Janssen Research & Development L. 2025 Sep 15. ClinicalTrials.gov: A Study of the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03466411	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
53	NCT05528510	Janssen Research & Development L. 2025 Sep 17. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab Therapy in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05528510	Population
54	NCT06663332	Janssen Research & Development L. 2025 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Long-term Extension (LTE) Study of Guselkumab in Pediatric Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06663332	Population
55	NCT05242471	Janssen Research & Development L. 2025 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05242471	Population
56	NCT05242484	Janssen Research & Development L. 2025 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05242484	Population
57	NCT04929210	Janssen Research & Development L. 2025 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab Administered Subcutaneously in Bio-naïve Participants With Active Psoriatic Arthritis Axial Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04929210	Population
58	NCT04882098	Janssen Research & Development L. 2025 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04882098	Population
59	NCT05923073	Janssen Research & Development L. 2025 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Pediatric Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05923073	Population
60	NCT06260163	Janssen Research & Development L. 2025 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Pediatric Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06260163	Population
61	NCT05083182	Janssen Research & Development L. 2025 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Ustekinumab or Guselkumab in Pediatric Participants With Active Juvenile Psoriatic Arthritis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05083182	Population
62	NCT04936308	Janssen Research & Development L. 2025 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Guselkumab in Active Psoriatic Arthritis Participants With Inadequate Response/Intolerance to One Prior Anti-TNF Alpha Agent. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04936308	Population
63	NCT04033445	Janssen Research & Development L. 2025 Okt 17. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04033445	Population
64	NCT00508547	Janssen Scientific Affairs LLC. 2025 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00508547	Population
65	NCT02951533	Janssen-Cilag G. 2020 Feb 28. 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/study/NCT02951533	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
66	NCT07102368	Janssen-Cilag G. 2025 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Generate Real-world Evidence of Guselkumab Effectiveness in Inflammatory Bowel Disease in Germany. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07102368	Population
67	NCT03818035	Janssen-Cilag International NV. 2025 Apr 27. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Further Therapeutic Strategies With Guselkumab in Participants With Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03818035	Population
68	NCT03998683	Janssen-Cilag Ltd.. 2022 Jan 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar-non-Pustular Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03998683	Population
69	NCT05125679	Janssen-Cilag Ltd.. 2025 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Effect of Guselkumab on Cardiovascular Risk Surrogate Markers in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05125679	Population
70	NCT05347095	Janssen-Cilag Ltd.. 2025 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Fistulizing, Perianal Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05347095	Population
71	NCT06408935	Janssen-Cilag Ltd.. 2025 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Transmural Healing and Disease-Modifying Effect of Guselkumab in Crohn's Disease Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06408935	Population
72	NCT04439526	Janssen-Cilag S. 2024 Jan 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Naive or Bio-experienced Participants With Regional (Facial and Genital) Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04439526	Population
73	NCT05535738	John H. 2025 Okt 20. ClinicalTrials.gov: Using a Contact Dermatitis Model With Biologic Medications to Study Skin Inflammation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05535738	Population
74	NCT07141004	Johnson & Johnson Private Limited. 2025 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab Administered Subcutaneously in Treatment of Indian Participants With Psoriatic Arthritis (PsA). https://clinicaltrials.gov/study/NCT07141004	Population
75	NCT07041112	Juan RR. 2025 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Ten-Year Biologic Drug Survival in Psoriasis: Role of Genetic and Cardiometabolic Predictors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07041112	Population
76	NCT07021495	Leiden University Medical Center. 2025 Aug 19. ClinicalTrials.gov: SKIN Disease Profiling by an Exploratory, pRospective, Biomarker Study in dermatology Practice (SKINERGY). https://clinicaltrials.gov/study/NCT07021495	Population
77	NCT03553823	Novartis P. 2021 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Comparison of Secukinumab Versus Guselkumab in Clearing Psoriatic Plaques Refractory to Ustekinumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03553823	Population
78	NCT05320159	Novartis P. 2022 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Treatment Effectiveness Among Psoriasis Patients Treated With Cosentyx (Secukinumab). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05320159	Population
79	NCT05650060	Novartis P. 2023 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Characteristics of Patients Treated With Secukinumab for Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05650060	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
80	NCT06715254	Novartis P. 2024 Dez 4. ClinicalTrials.gov: A Real-world Study of Tuberculosis Incidence in AS, PsA, or PsO Patients Treated With Secukinumab in Brazil. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06715254	Population
81	NCT05004727	NYU LH. 2025 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Multi-Center PAMPA Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05004727	Population
82	NCT07138898	NYU LH. 2025 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Immunosuppressant Management in Rheumatology Patients Undergoing Elective Total Shoulder Arthroplasty. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07138898	Population
83	NCT03975153	Oregon Health and Science University. 2024 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Guselkumab in the Treatment of Pityriasis Rubra Pilaris (PRP). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03975153	Population
84	NCT06563323	Oregon Health and Science University. 2024 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Guselkumab in the Treatment of Adults With Pyoderma Gangrenosum (PG). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06563323	Population
85	NCT07177209	Pfizer. 2025 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Describing Treatment Patterns and Creating an Updated Treatment Flow in an Ulcerative Colitis Population. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07177209	Population
86	NCT04533737	Pharma LEO. 2025 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Guselkumab in the Treatment of Plaque Psoriasis After Inadequate Response to Ustekinumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04533737	Population
87	NCT04340076	Radboud University Medical Center. 2025 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Dose Reduction of IL17 and IL23 Inhibitors in Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04340076	Population
88	NCT04084665	Rockefeller University. 2020 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Biomarkers in Participants With Hidradenitis Suppurativa Receiving Guselkumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04084665	Population
89	NCT05503875	Second Affiliated Hospital SoMZU. 2024 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Immunoclassification of Psoriasis: a Strategy for Precision Medicine. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05503875	Population
90	NCT07184138	Sixth Affiliated Hospital SYU. 2025 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Real-World Study on the Safety and Effectiveness of IL-23 Inhibitors for Inflammatory Bowel Disease in China. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07184138	Population
91	NCT07034664	The Third Xiangya Hospital of Central South University. 2025 Jun 24. ClinicalTrials.gov: IUS Predicts Guselkumab Efficacy in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease +■a Prospective Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07034664	Population
92	NCT01848028	Universitätsklinikum H. 2025 Jan 27. ClinicalTrials.gov: PsoBest - The German Psoriasis Registry. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01848028	Population
93	NCT06916390	Universitaire Ziekenhuizen KUL. 2025 Apr 8. ClinicalTrials.gov: GUselkumAb inteRvention and DIet evaluAtioN for Pouchitis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06916390	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
94	NCT04080648	University Hospital G. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Therapeutic Drug Monitoring of Guselkumab in Psoriasis Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04080648	Population
95	NCT06398106	University Hospital G. 2025 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Proactive TDM Versus Standard Use of Biologics in Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06398106	Population
96	NCT05270733	University Hospitals Cleveland Medical Center. 2025 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Development of Predictive Psoriasis Response Endotypes Using Single Cell Transcriptomics. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05270733	Population
97	NCT06399432	University Hospitals Cleveland Medical Center. 2025 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Mediterranean Diet vs no Dietary Intervention for Improving Signs and Symptoms of Psoriasis in Patients Treated With Anti-IL-17 or Anti-IL-23 Inhibitors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06399432	Population
98	NCT04061395	University Medical Center Groningen. 2024 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Guselkumab for Hidradenitis Suppurativa, a Mode of Action Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04061395	Population
99	NCT05957120	University Medical Centre Ljubljana. 2023 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Subclinical Impairment of Cardiovascular System in Patients With Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05957120	Population
100	NCT04736966	University of California SD. 2024 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Guselkumab (Anti-IL 23 Monoclonal Antibody) for Alcohol Associated Liver Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04736966	Population
101	NCT02103361	University of California SD. 2025 Jan 28. ClinicalTrials.gov: Stelara and Tremfya Pregnancy Exposure Registry OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02103361	Studientyp
102	NCT06586281	University of California SD. 2025 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Elucidating Shared Mechanisms Contributing to NAFLD and PsA Disease Severity With Guselkumab Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06586281	Population
103	NCT05858632	University of California SF. 2023 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Immune Spatial Features of Guselkumab Cutaneous Response. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05858632	Population
104	NCT04645355	University of California SF. 2024 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Guselkumab Immunogenetics. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04645355	Population
105	NCT07198113	University of North Carolina CH. 2025 Sep 30. ClinicalTrials.gov: COMPARE - Pediatric Inflammatory Bowel Disease (PIBD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT07198113	Population
106	NCT05669833	University of Pennsylvania. 2025 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Guselkumab vs Golimumab in PsA TNF Inadequate Responder Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05669833	Population
107	NCT06274554	Weill Medical College of Cornell University. 2025 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Testing the Role of Anti-fungal Therapy in Improving the Response to Therapies for Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06274554	Population
108	NCT06651489	Yale University. 2025 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Guselkumab in Treating Hailey Hailey Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06651489	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
109	2019-002383-27	Centre for Human Drug Research. 2019 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 mult.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002383-27	Population
110	2017-003249-18	Cliniques Univ. 2019 Okt 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Study of the effects of TNF and IL23 blocking agents on Gene Expression pRofiles in the PsA Synovium (TIGERS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003249-18	Population
111	2020-001398-59	Immunotherapeutics OSE. 2020 Sep 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, double-blind, Phase 2 study to evaluate the efficacy and the safety of OSE-127 versus placebo in subjects with moderate to severe active ulcerative colitis who have failed or are intole.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001398-59	Population
112	2016-002135-15	Janssen-Cilag G. 2016 Nov 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter, randomized, open-label, efficacy assessor-blinded, active comparator-controlled phase 3b study to compare the efficacy of guselkumab to fumaric acid esters (FumadermAr initial/ Fumaderm.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002135-15	Population
113	2011-001066-17	Janssen-Cilag International NV. 2012 Apr 10. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001066-17	Population
114	2011-001122-18	Janssen-Cilag International NV. 2012 Jun 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab (STELARAAr) and CNTO 1959 Administered Subcutaneously in.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001122-18	Population
115	2014-000719-15	Janssen-Cilag International NV. 2014 Okt 24. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 Seve.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000719-15	Population
116	2014-000721-20	Janssen-Cilag International NV. 2014 Okt 28. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 Inadequat.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000721-20	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
117	2014-000720-18	Janssen-Cilag International NV. 2015 Feb 11. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 Seve.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000720-18	Population
118	2014-003697-17	Janssen-Cilag International NV. 2015 Apr 22. ClinicalTrialsRegister.eu: 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	Population
119	2016-002022-37	Janssen-Cilag International NV. 2016 Sep 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 1959 (Guselkumab) Delivered via a SelfDoseΓ,ó Device in the Treatment of Subjects .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002022-37	Population
120	2016-002995-29	Janssen-Cilag International NV. 2017 Mai 10. ClinicalTrialsRegister.eu: 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
121	2016-001224-63	Janssen-Cilag International NV. 2017 Jul 6. ClinicalTrialsRegister.eu: 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	Population
122	2016-001163-37	Janssen-Cilag International NV. 2017 Jul 25. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 i.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001163-37	Population
123	2018-001176-38	Janssen-Cilag International NV. 2018 Okt 29. ClinicalTrialsRegister.eu: 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
124	2018-001238-16	Janssen-Cilag International NV. 2019 Jan 3. ClinicalTrialsRegister.eu: 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
125	2018-003214-41	Janssen-Cilag International NV. 2019 Jan 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants with Active Psoriatic Arthrit.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003214-41	Population
126	2018-001510-15	Janssen-Cilag International NV. 2019 Mai 2. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 G.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001510-15	Population
127	2017-002195-13	Janssen-Cilag International NV. 2019 Jun 5. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 Seve.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002195-13	Population
128	2018-003206-58	Janssen-Cilag International NV. 2019 Jun 29. ClinicalTrialsRegister.eu: 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
129	2018-004002-25	Janssen-Cilag International NV. 2019 Okt 15. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004002-25	Population
130	2018-003155-38	Janssen-Cilag International NV. 2020 Aug 9. ClinicalTrialsRegister.eu: 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
131	2020-000622-26	Janssen-Cilag International NV. 2020 Dez 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Proof-of-Concept Study to Evaluate Guselkumab for the Treatment of Participants with New-Onset or Relapsing Giant Cell Arteritis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000622-26	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
132	2021-000482-32	Janssen-Cilag International NV. 2021 Aug 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3B, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants with Active Psoriatic Arthri.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000482-32	Population
133	2020-004981-20	Janssen-Cilag International NV. 2021 Aug 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered Guselkumab in Improving the Signs and Symptoms and Inhi.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004981-20	Population
134	2021-000465-32	Janssen-Cilag International NV. 2021 Aug 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 4, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Bio-naive Participants with Active Psoriat.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000465-32	Population
135	2021-002012-31	Janssen-Cilag International NV. 2021 Okt 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered Guselkumab and Golimumab Combination Therapy in Participants with Active Ps.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002012-31	Population
136	2020-004061-39	Janssen-Cilag International NV. 2021 Okt 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 4, Interventional, Single-arm, Open-label Study Evaluating the Effect of Guselkumab on Cardiovascular Risk Surrogate Markers in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004061-39	Population
137	2020-006165-11	Janssen-Cilag International NV. 2022 Apr 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction Therapy in Participants with Moderately t.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-006165-11	Population
138	2021-000491-10	Janssen-Cilag International NV. 2022 Jun 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Fistulizing, Perianal Crohn's Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000491-10	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
139	2020-005503-40	Janssen-Cilag International NV. 2022 Nov 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, Safety, and Immunogenicity of Subcutaneously Administered Ustekinumab or Guselkumab in Pediatric Participants Wit.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005503-40	Population
140	2021-005528-39	Janssen-Cilag International NV. 2023 Feb 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b Randomized, Double-blind, Active-and Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Combination Therapy with Gusel.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005528-39	Population
141	2021-003314-39	Janssen-Cilag International NV. 2023 Feb 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b Randomized, Double-blind, Active-and Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Combination Therapy with Gusel.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003314-39	Population
142	2022-002389-33	Janssen-Cilag International NV. 2023 Apr 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Guselkumab for the Treatment of Participants with CrohnΓ_Ts Disease After Surgical Resection. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002389-33	Population
143	2022-000365-41	Janssen-Cilag International NV. 2023 Apr 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction Therapy in Participants with Mode.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000365-41	Population
144	2021-006282-37	Janssen-Cilag International NV. 2023 Aug 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Platform Study of p19 Inhibition of the IL-23 Pathway to Establish Efficacy in Pediatric CrohnΓ_Ts Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006282-37	Population
145	2019-004099-20	LEO PA. 2020 Nov 25. ClinicalTrialsRegister.eu: 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
146	2018-001048-70	Novartis Pharma AG. 2018 Nov 5. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 Γ_‘ ARROW. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001048-70	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
147	2021-000271-36	Philipps University Marburg. 2021 Sep 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Guselkumab in Patients with Oral Lichen Planus - An open label, parallel, randomized, multicenter, phase II trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000271-36	Population
148	2019-004230-42	Radboudumc. 2020 Jul 31. ClinicalTrialsRegister.eu: Dose reduction of the new generation biologics (IL17 and IL23 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
149	2018-004451-20	Rheinische Friedrich-Wilhelms-Univ. 2019 Jul 17. ClinicalTrialsRegister.eu: 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
150	2018-002978-52	Universitair Medisch CG. 2019 Jul 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Guselkumab for hidradenitis suppurativa, a mode of action study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002978-52	Population
151	2017-002793-39	Universitätsklinikum Erlangen. 2018 Mrz 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Abatacept Bone Effects in Psoriatic Arthritis with Bone Biomarker Γ ‘ ABEPSA_BB. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002793-39	Population
152	2020-001899-14	Universit. 2020 Aug 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, randomized, controlled, open label, assessor-blinded, parallel-group Phase III clinical trial to evaluate the impact of tapering systemic immunosuppressive therapy in a treat-to-targ. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001899-14	Population
Clinical Trials Information System (CTIS)			
153	2023-503776-25-00	Aarhus University Hospital. 2024 Mrz 18. CTIS: AN INVESTIGATOR-INITIATED, PHASE 4, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, SINGLE-CENTER STUDY INVESTIGATING THE TISSUE-RESIDENT MEMORY T-CELLS AND DISEASE MEMORY IN PSORIASIS SKIN DURING GUSELKUMAB TREATMENT. THE GUSMEM STUDY. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503776-25-00	Population
154	2023-504715-33-00	Cilag I. 2025 Feb 7. CTIS: A Phase 3B, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants with Active Psoriatic Arthritis who had an Inadequate Response and/or Intolerance to One Prior Anti-Tumor Necrosis Factor a Agent. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504715-33-00	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
155	2023-504716-15-00	Cilag I. 2025 Mai 7. CTIS: A Phase 4, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Bio-naïve Subjects with Active Psoriatic Arthritis Axial Disease. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504716-15-00	Population
156	2022-502238-22-00	Cilag I. 2025 Jun 10. CTIS: A Phase 3 Randomized, Open-label Induction, Double-blind Maintenance, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Guselkumab in Pediatric Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502238-22-00	Population
157	2023-504740-33-00	Cilag I. 2025 Jul 1. CTIS: A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Fistulizing, Perianal Crohn's Disease. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504740-33-00	Population
158	2023-504736-18-00	Cilag I. 2025 Jul 15. CTIS: 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://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504736-18-00	Population
159	2023-504040-34-01	Cilag I. 2025 Jul 31. CTIS: A Phase 3b, Open-label, Multicenter Study to Evaluate Transmural Healing and Disease Modifying Effect of Guselkumab in Crohn's Disease Patients. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504040-34-01	Population
160	2023-504734-21-00	Cilag I. 2025 Sep 10. CTIS: A Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered Guselkumab in Improving the Signs and Symptoms and Inhibiting Radiographic Progression in Participants with Active Psoriatic Arthritis. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504734-21-00	Population
161	2023-504743-13-00	Cilag I. 2025 Sep 15. CTIS: A Phase 2b Randomized, Double-blind, Active- and Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Combination Therapy with Guselkumab and Golimumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504743-13-00	Population
162	2023-504741-32-00	Cilag I. 2025 Sep 15. CTIS: A Phase 2b Randomized, Double-blind, Active- and Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Combination Therapy with Guselkumab and Golimumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504741-32-00	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
163	2023-504735-41-00	Cilag I. 2025 Sep 25. CTIS: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Platform Study of p19 Inhibition of the IL-23 Pathway to Establish Efficacy in Pediatric Crohn's Disease. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504735-41-00	Population
164	2023-504718-31-00	Cilag I. 2025 Sep 30. CTIS: 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://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504718-31-00	Population
165	2023-504719-34-00	Cilag I. 2025 Okt 9. CTIS: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction Therapy in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504719-34-00	Population
166	2023-504737-41-00	Cilag I. 2025 Okt 15. CTIS: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction Therapy in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504737-41-00	Population
167	2023-507144-36-00	Cilag I. 2025 Okt 17. CTIS: A Phase 3 Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, Safety, and Immunogenicity of Subcutaneously Administered Ustekinumab or Guselkumab in Pediatric Participants With Active Juvenile Psoriatic Arthritis (PSUMMIT-Jr). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507144-36-00	Population
168	2023-508424-34-00	Janssen C. 2024 Dez 4. CTIS: 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://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508424-34-00	Population
169	2023-509560-16-00	Janssen C. 2025 Okt 17. CTIS: A Phase 3, Multicenter, Open-label, Basket, Long-term Extension Study to Evaluate the Safety of Guselkumab in Pediatric Participants with Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, or Juvenile Psoriatic Arthritis. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509560-16-00	Population
170	2023-508251-39-00	Universitaetsklinikum EAR. 2024 Jul 24. CTIS: A prospective, randomized, controlled, open label, assessor-blinded, parallel-group Phase III clinical trial to evaluate the impact of tapering systemic immunosuppressive therapy in a treat-to-target approach on maintaining minimal disease activity in adult subjects with psoriatic arthritis. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508251-39-00	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
171	2024-512459-19-00	Universitaetsklinikum EAR. 2025 Apr 1. CTIS: Prospective, multicentre, open-label clinical trial on the effect of GUSelkumab on the resolution of ultrasound-proven ENThEsitis in bDMARD-naïve patients with pSoriatic arthriTis. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512459-19-00	Population
172	2023-509637-39-00	Universitair ZG. 2025 Jun 19. CTIS: Proactive therapeutic drug monitoring versus routine care with the novel biologics in psoriasis: a pragmatic, multicentric, randomised, controlled study (HELIOS). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509637-39-00	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.gov: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>Clinical Trials Information System (CTIS): Last updated</i>			

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 Tabelle 4-68 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-68 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROTOSTAR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung: Evaluierung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik (PK) von Guselkumab bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Primäres Ziel: Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Sekundäre Ziele: • Bewertung der PK und Immunogenität von Guselkumab bei pädiatrischen Teilnehmern • dermatologisch gesundheitsbezogene Lebensqualität bei pädiatrischen Teilnehmern • Bewertung der Aufrechterhaltung des Therapieansprechens bei Teilnehmern, bei denen die aktive Behandlung abgesetzt wird • Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer erneuten Behandlung mit Guselkumab • Erhebung zur klinischen Anwendbarkeit und Nutzungserfahrung der vorgefüllten Spritze mit variabler Einzeldosierung (<i>Pre-Filled Syringe VarioJect</i>, PFS-V) bei pädiatrischen Teilnehmern mit einem Körpergewicht < 70 kg

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Hypothese: Guselkumab ist im Vergleich zu Placebo überlegen, um bei Patienten einen <i>Investigator's Global Assessment</i> (IGA)-Score von 0 oder 1 sowie einen <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> (PASI) von 75 zu Woche 16 zu erzielen. Behandlung mit Gusekumab ist der Placebo-Behandlung überlegen, • gemessen am Anteil der Teilnehmer, die eine PASI 90-Antwort zu Woche 16 erreichen • gemessen am Anteil der Teilnehmer, die einen IGA Score von 0 zu Woche 16 erreichen • gemessen am Anteil der Teilnehmer, die eine PASI 100-Antwort zu Woche 16 erreichen • hinsichtlich der Verbesserung der dermatologisch gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei pädiatrischen Teilnehmern, gemessen an der Veränderung gegenüber Baseline im <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i> (CDLQI) in Woche 16
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie PROTOSTAR ist eine multizentrische, randomisierte, placebo- und aktivkontrollierte Phase-III-Studie. Die Studie PROTOSTAR gliedert sich in zwei Teile. Teil 1 umfasst eine 16-wöchige randomisierte, placebo- und aktivkontrollierte Periode, gefolgt von einer nicht aktivkontrollierten Periode bis einschließlich Woche 52. Teil 1 der Hauptstudie teilt sich in zwei Altersgruppen auf: • Teil 1.a (≥ 12 bis < 18 Jahre) mit einem Zuteilungsverhältnis 2:1:1 • Teil 1.b (≥ 6 bis < 12 Jahre) mit einem Zuteilungsverhältnis 1:1:1 Teil 2 der Studie PROTOSTAR ist nicht randomisiert. Die Teilnehmer erhalten Guselkumab open-label.

3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Im Studienprotokoll wurden die folgenden relevanten Änderungen vorgenommen: 1. Amendment (09.05.2018) • Auf Anfrage der Zulassungsbehörden: Erweiterung des Untersuchungsplans um zusätzliche Zeitpunkte für körperliche Untersuchung, Laboranalysen, Körpergrößenmessung, Antikörperbestimmung und VarioJect-Injektions Bewertungsfragebogen • Auf Anfrage der Zulassungsbehörden zur Verabreichung der Studienmedikation: Die Patienten oder deren Betreuungspersonen können jederzeit während der Studie erneut geschult werden, insbesondere bei gemeldeten Anwendungsproblemen • Hinzunahme zusätzlicher Dosierungszeitfenster zur Dosierung von Etanercept: Etanercept sollte innerhalb eines Bereichs von ± 3 Tagen zum geplanten Datum erfolgen • Klarstellung zur Anwendung topischer Steroide, die nicht zu oder nach Woche 16 begonnen werden sollen • Auf Anfragen der Zulassungsbehörde Aktualisierungen zum Abbruch der Studienmedikation • Aktualisierung der Blutentnahmevolumina und Anpassung der Laborzeitpunkte zur Berücksichtigung zusätzlicher Untersuchungen • Ergänzung von Informationen zur elektronischen Einwilligung. Eine begrenzte Anzahl von Studienzentren wird vom Sponsor gebeten, die Einwilligung mithilfe eines validierten elektronischen Systems anstelle eines papierbasierten Prozesses einzuholen • Auf Anfrage der Zulassungsbehörden Erweiterung der Vitalzeichenmessung um Temperatur, Anpassung der Definitionen bei allergischen Reaktionen und suizidbezogenen Ereignissen sowie redaktionelle und strukturelle Klarstellungen zur Erfassung und Auswertung von Nebenwirkungen • Klarstellung der Kriterien für ein Therapieversagen
-----------	---	--

		- Anpassung der Ausschussgröße des und Klarstellung der fachlichen Zusammensetzung des <i>Data Monitoring Committee</i> 2. Amendment (08.05.2019) - Klarstellung, dass Teilnehmer, die in den Etanercept-Arm randomisiert werden bei den Visiten zu Woche 0, 4 und 12 keine Blutentnahme zur Bestimmung der PK und/oder Immunogenität erhalten 3. Amendment (19.02.2020) - Klarstellung zum Zeitplan der Aktivitäten (<i>Schedule of Activities</i>, SoA) in Teil 1 (1a und 1b) und Teil 2 der PROTOSTAR: Klarstellung, dass Tests zur Bewertung spezifischer Marker für Leberfunktionsstörungen durchgeführt werden - Klarstellung der Kriterien zum Abbruch der Studienmedikation aufgrund von Auffälligkeiten bei Leberfunktionstests. - Hinzunahme eines Absatzes zum Abbruch der Studienmedikation bei auffälligen Leberfunktionstests, um die Grenzwerte für auffällige Leberfunktionstests zu verdeutlichen, das empfohlene Vorgehen bei auffälligen Ergebnissen zu beschreiben und um auf mögliche Untersuchungen hinzuweisen - Aktualisierter Anhang (Appendix 12) zur Überwachung, Bewertung und Beurteilung auffälliger Leberwerte bei Teilnehmern ohne zugrunde liegende Lebererkrankung 4. Amendment (24.02.2022) - Aktualisierung der Formulierungen zur Versorgung nach Studienende: Klarstellung zur Mindestversorgung nach Studienende für Teilnehmer, die vor oder während der anschließenden Langzeitanschlussstudie (<i>Long Term Extension</i>, LTE) das 18. Lebensjahr erreichen - Klarstellung zur Möglichkeit der Selbstverabreichung bei Teilnehmern in der LTE - Aktualisierungen zum Einschlusskriterium: Klarstellung zum Umgang mit falsch-positiven Tuberkulose (TB)-Ergebnissen beim QuantiFERON®-TB-Test
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Hinzunahme von Ausschlusskriterien zum Umgang mit Infektionen mit COVID-19 gemäß aktualisierter Protokollvorlage, insbesondere Empfehlungen zur Aktualität aller Impfungen - Aufnahme der COVID-19-Impfung als Teil der Begleittherapie - Ergänzung eines COVID-19 spezifischen Anhangs zur Übereinstimmung der aktuellen Sponsor-Protokollvorlage - Klarstellungen zum Abbruch der Studienmedikation bei TB inklusive einer Klarstellung zum Umgang von Verdachtsfällen falsch-positiver TB-Testergebnisse - Klarstellung zur Vorgehensweise bei potenziellen Hy's Law-Fällen 5. Amendment (29.08.2024) - Hinzugefügter Hinweis zur Durchführung gemäß <i>European Union Clinical Trials Regulation</i> (EU CTR) und Hinzunahme einer EU CTR-konformen Kennzeichnung der Studie (EU-Studiennummer) - Ergänzung zur Bewertung von Nutzen und Risiken gemäß regulatorischen Anforderungen - Hinzunahme von Tabellen zu Prüfpräparaten (<i>Investigational Medicinal Products</i>, IMP), Nicht-prüfbezogene Arzneimittel <i>Non-Investigational Medicinal Products</i>, NIMP) und Hilfsarzneimittel (<i>Auxiliary Medicinal Product</i>, AxMP) gemäß EU CTR - Meldepflichten bei schwerwiegenden und erwarteten Ereignissen: Anforderungen zu erwarteten Ereignissen ergänzt - Anpassung an EU-Datenschutzvorgaben zum Schutz personenbezogener Daten - Angaben zur Klarstellung der Offenlegung der Studienergebnisse
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> - Jungen oder Mädchen im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren - Diagnose einer chronischen Plaque-Psoriasis seit mindestens 6 Monaten vor der ersten Gabe des Studienmedikaments

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		vorliegen (mit oder ohne Psoriasis-Arthritis), definiert durch folgende Befunde bei Screening und Baseline - IGA ≥ 3 - PASI ≥ 12 - Beteiligung von $\geq 10\%$ der betroffenen Körperoberfläche (<i>Body Surface Area</i>, BSA) sowie mindestens eines der folgenden Merkmale ○ sehr ausgeprägte (dicke) Läsionen oder ○ klinisch relevante Beteiligung von Gesicht, Genitalbereich, Händen oder Füßen oder ○ PASI ≥ 20 ○ $>20\%$ BSA ○ IGA von 4 • Der Teilnehmer muss für eine Phototherapie oder eine systemische Behandlung der Plaque-Psoriasis in Frage kommen (entweder therapienaiv oder mit vorheriger Behandlungserfahrung) • Die Plaque-Psoriasis muss nach Einschätzung des Prüfarztes trotz angemessener Anwendung von Phototherapie und/ oder topischer Therapie hinsichtlich Dosierung und Dauer als unzureichend kontrolliert gelten • Teilnehmer müssen nach der Einschätzung des Prüfarztes für eine Behandlung mit Etanercept gemäß der zugelassenen Produktinformation des jeweiligen Landes geeignet sein • Die Teilnehmer müssen abgesehen von ihrer Psoriasis-Erkrankung bei körperlichen Untersuchungen, Anamnese und Vitalzeichen als gesund eingestuft werden. Etwaige Auffälligkeiten müssen mit der Grunderkrankung in der Studienpopulation vereinbar sein. Diese Einschätzung muss in den Quelldokumenten der Teilnehmer dokumentiert und vom Prüfarzt abgezeichnet werden • Die Verwendung von Verhütungsmitteln zur Empfängnisverhütung bei Jungen oder Mädchen sollte im Einklang mit den lokalen Vorschriften hinsichtlich der akzeptablen Verhütungsmethoden für Teilnehmer klinischer Studien stehen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vor der Randomisierung müssen Mädchen entweder a. Nicht gebärfähig sein, definiert als Prämenarchal, dauerhaft sterilisiert, z.B. durch Hysterektomie, bilaterale Salpingektomie, bilaterale Tubenligatur oder Ovariectomie oder aus anderen Gründen nicht schwangerschaftsfähig sein b. Gebärfähig sein und eine hochwirksame Verhütungsmethode (Versagensrate bei korrekter und konsequenter Anwendung <1% pro Jahr) anwenden und diese Methode während der Studienintervention und bis 12 Wochen nach der letzten Dosis beizubehalten. Die gewählte Methode muss den lokalen/regionalen Vorschriften für hochwirksame Kontrazeption entsprechen Wenn sich das reproduktive Potenzial nach Studienbeginn verändert, etwa durch Einsetzen der Menarche bei Mädchen oder der Beginn heterosexueller Aktivität, muss eine hochwirksame Verhütungsmethode eingesetzt werden • Sexuell aktive Jungen mit gebärfähiger Partnerin und ohne Vasektomie müssen während der Studie und bis mindestens 12 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden • Zustimmung, während der Studienintervention bis 12 Wochen nach der letzten Dosis auf eine Spende von Ei- oder Samenzellen zur Fortpflanzung zu verzichten • Mädchen im gebärfähigen Alter müssen zu Beginn der Studie und allen weiteren Visiten, zu denen eine Studienmedikation verabreicht wird, einen negativen Schwangerschaftstest vorlegen • Erfüllung der Kriterien hinsichtlich einer TB a. Keine Vorgeschichte einer latenten oder aktiven TB vor dem Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		b. Keine Anzeichen oder Symptome einer aktiven TB laut medizinischer Vorgeschichte und/oder körperlicher Untersuchung c. Kein kürzlicher enger Kontakt mit einer Person mit aktiver TB d. Innerhalb von 10 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation ein negativer QuantiFERON®-TB-Test e. Falls der QuantiFERON®-TB-Test im jeweiligen Land nicht zugelassen oder registriert ist oder ein Tuberkulintest durch lokale Gesundheitsbehörden vorgeschrieben ist: zusätzlich ein negativer Tuberkulinhauttest innerhalb von 10 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation f. Unklare oder möglicherweise falsch-positive QuantiFERON®-TB-Testergebnisse müssen wiederholt werden. Fällt der Wiederholungstest negativ aus, muss der Teilnehmer an einen auf TB spezialisierten Arzt überwiesen werden, um zu klären, ob der ursprüngliche Test als falsch-positiv gewertet werden kann. Diese Entscheidung müssen mit dem Sponsor der Studie abgestimmt werden und vor der ersten Gabe der Studienmedikation vollständig dokumentiert werden. Ist der Wiederholungstest positiv oder unklar, wird dies als tatsächlich positiv gewertet und der Teilnehmer muss von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden • Die Teilnehmer müssen eine Immunität gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen nachweisen a. Dokumentation einer aktuellen Impfung gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen, die beide Dosen jeder Impfung umfasst (sofern lokale Richtlinien keine abweichenden Vorgaben machen) b. Dokumentation einer früheren Infektion mit Masern, Mumps, Röteln und Varizellen durch medizinisches Fachpersonal

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		c. Falls weder (a) noch (b) vorliegt: Nachweis positiver, schützender Antikörper gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen vor der ersten Gabe der Studienmedikation Teilnehmer, die den empfohlenen Impfplan für Varizellen, Masern, Mumps oder Röteln noch nicht abgeschlossen haben und deren nächste Impfung innerhalb der nächsten 4 Jahre fällig ist, müssen vor Studieneinschluss, sofern verfügbar und lokal empfohlen, ein beschleunigten Impfplan abschließen. Wird eine Impfung mit Varizellen, Masern, Mumps oder Röteln durchgeführt, muss ein Zeitraum von mindestens 2 Wochen zwischen der Impfung und der Verabreichung der Studienmedikation liegen • Zustimmung, mindestens 3 Monate vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation, während der Studie sowie innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Verabreichung keine Impfung mit Lebendviren oder lebenden Bakterien zu erhalten (ausgenommen Impfstoffe gegen Varizellen und Mumps, Masern oder Röteln) • Die Teilnehmer müssen zustimmen, keine Impfung gegen <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> (BCG) innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening, während der Studie oder innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation zu erhalten • Die Teilnehmer müssen lange Sonnenexpositionen sowie die Nutzung von Solarien oder anderen ultravioletten (UV)-Lichtquellen während der Studie vermeiden • Die Teilnehmer müssen Screening-Laborwerte innerhalb der folgenden Parameter aufweisen. Falls einer oder mehrere der oben genannten Laborwerte außerhalb des Referenzbereichs liegen, ist ein einmaliger Wiederholungstest der Laborwerte zulässig a. Hämoglobin ○ ≥ 10 g/dL (SI: ≥ 100 g/L; Alter: 6 bis 11 Jahre)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ ≥ 12 g/dL (SI: ≥ 120 g/L; Alter: ≥ 12 Jahre) b. Weiße Blutkörperchen ○ $\geq 3,0 \times 10^3$ Zellen/μL (SI: $\geq 3,0 \times 10^9$ Zellen/L; Alter: 6 bis 11 Jahre) ○ $\geq 4,5 \times 10^3$ Zellen/μL (SI: $\geq 4,5 \times 10^9$ Zellen/L; Alter: ≥ 12 Jahre) c. Neutrophile ○ $\geq 1,5 \times 10^3$ Zellen/μL (SI: $\geq 1,5 \times 10^9$ Zellen/L) d. Thrombozyten ○ $\geq 150 \times 10^9$/L e. Serum-Kreatinin ○ $\leq 0,7$ mg/dL (SI: $62 \mu\text{mol/L}$; Alter: 6 bis 10 Jahre) ○ $\leq 1,0$ mg/dL (SI: $88 \mu\text{mol/L}$; Alter: 11 bis 12 Jahre) ○ $< 1,5$ mg/dL (SI: $< 133 \mu\text{mol/L}$; Alter: > 12 Jahre) f. Aspartat-Aminotransferase (AST) ○ ≤ 72 IU/L (Alter: 6 bis 11 Jahre) ○ $< 1,5 \times$ Obere Grenze des Normalbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>, ULN) (Alter: ≥ 12 Jahre) g. Alanin-Aminotransferase (ALT) ○ ≤ 54 IU/L (Alter: 6 bis < 18 Jahre) • Alle Teilnehmer der Studie müssen bereit und in der Lage sein, sich an die im Protokoll festgelegten Verbote und Einschränkungen zu halten • Die Teilnehmer (oder rechtlich zulässiger Vertreter) müssen ein unterschriebenes Informationsblatt zur Einwilligung (<i>Informed Consent Form</i>, ICF) unterschreiben, in dem angegeben ist, dass der Teilnehmer den Zweck und die für die Studie erforderlichen Verfahren versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen • Die Eltern (vorzugsweise beide oder ihr rechtlicher Vertreter) müssen ebenfalls ein ICF unterschreiben, welches bestätigt, dass sie den Zweck und die Verfahren der Studie verstehen und bereit sind, der Teilnahme ihres Kindes an der Studie zuzustimmen. Zusätzlich ist eine Zustimmung von Kindern erforderlich, die in der Lage sind, die Natur der Studie zu verstehen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Ausschlusskriterien:</u> <i>Medizinische Vorgeschichte</i> • Nicht-plaqueartige Form der Psoriasis (z.B. erythrodermische, tropfenförmige oder pustulöse Psoriasis) • Medikamenteninduzierte Psoriasis (z.B. neu auftretende Psoriasis oder Verschlechterung der Psoriasis durch Betablocker, Kalziumkanalblocker oder Lithium) • Teilnehmer mit einer aktuellen Schwangerschaft, Stillzeit oder Teilnehmer mit der Absicht während der Studiendauer oder innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation eine Schwangerschaft oder Vaterschaft plant, werden von der Teilnahme ausgeschlossen • Vorgeschichte oder aktuelle Symptome einer schweren, fortschreitenden oder unkontrollierten Erkrankung der Nieren, Leber, des Blutes, Magen-Darm-Trakts, Hormonsystems, der Lunge, des Herzens, des Nervensystems, des Gehirns oder der Psyche • Organtransplantation (mit Ausnahme einer Hornhauttransplantation, die mehr als 3 Monate vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt wurde) • Teilnehmer, die innerhalb von 8 Wochen vor dem Screening eine größere Operation hatten, davon noch nicht voll genesen sind oder eine solche Operation während der Studiendauer geplant haben. Teilnehmer mit geplanten chirurgischen Eingriffen unter örtlicher Betäubung dürfen an der Studie teilnehmen • Teilnehmer mit instabilen suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten a. Teilnehmer im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren dürfen nicht randomisiert werden, wenn sie gemäß <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i> (C-SSRS) eine Bewertung aufweisen mit: ○ Suizidgedanken mit Handlungsabsicht („Ideation Level 4“)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Suizidgedanken mit konkretem Plan und Absicht („Ideation Level 5“) ○ oder nicht-suizidales selbstverletzendes Verhalten in den letzten 6 Monaten, ODER ○ eine C-SSRS-Bewertung mit suizidalem Verhalten (tatsächlicher Suizidversuch, unterbrochener oder abgebrochener Versuch oder vorbereitende Handlungen) b. Teilnehmer im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren dürfen nicht randomisiert werden, wenn sie eine C-SSRS-Bewertung aufweisen: ○ Suizidgedanken mit Handlungsabsicht („Ideation Level 4“) ○ Suizidgedanken mit konkretem Plan und Absicht („Ideation Level 5“) ○ suizidalem Verhalten (tatsächlicher, unterbrochener oder abgebrochener Versuch oder vorbereitende Handlungen), ○ oder jegliches selbstverletzendes Verhalten jemals c. Teilnehmer mit einer C-SSRS-Bewertung beim Screening von ○ „Wunsch zu sterben“ („Ideation Level 1“), ○ „unspezifische aktive Suizidgedanken“ („Ideation Level 2“), ○ oder „aktive Suizidgedanken mit Methoden (ohne Plan) ohne Handlungsabsicht“ („Ideation Level 3“) dürfen nicht randomisiert werden, wenn: ○ Teilnehmer im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren eine dieser Bewertungen in den letzten 6 Monaten hatten und vom Prüfarzt nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor oder dessen Vertreter als gefährdet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		eingestuft werden ○ Teilnehmer im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren eine dieser Bewertungen jemals hatten und vom Prüfarzt nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor oder dessen Vertreter als gefährdet eingestuft werden • Bekannter Drogen- oder Alkoholmissbrauch in den letzten 12 Monaten <i>Medizinische Vorthérapien</i> • Teilnehmer, die zuvor Guselkumab oder Etanercept erhalten haben • Teilnehmer mit Kontraindikationen für die Anwendung von Etanercept gemäß den lokalen Verschreibungsinformationen • Teilnehmer, die innerhalb der letzten 3 Monate vor der ersten Verabreichung der Studienintervention eine Anti-TNFα-Biologika-Therapie (TNFα: Tumornekrosefaktor-alpha) erhalten haben (mit Ausnahme von Etanercept) • Teilnehmer, die nicht für eine Anti-TNFα-Therapie geeignet sind: a. Vorgeschichte bekannter demyelinisierender Erkrankungen wie Multiple Sklerose oder Optikusneuritis b. Bekannte oder vermutete Unverträglichkeit oder Überempfindlichkeit gegenüber Anti-TNFα-Medikamenten (z. B. klinisches lupusähnliches Syndrom, serumkrankheitsähnliche Reaktion) c. Vorgeschichte oder gleichzeitiges Vorliegen einer Herzinsuffizienz (<i>Congestive Heart Failure</i>, CHF), einschließlich medizinisch kontrollierter CHF • Teilnehmer, die innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienintervention einen therapeutischen Wirkstoff erhalten haben, der direkt auf Interleukin-(IL) 12/23, IL-17 oder IL-23 abzielt (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Ustekinumab, Tildrakizumab, Secukinumab, Ixekizumab, Risankizumab oder Brodalumab)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Teilnehmer, die innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening Natalizumab, Efalizumab oder Wirkstoffe erhalten haben, die B- oder T-Zellen depletieren (z. B. Rituximab, Alemtuzumab, Abatacept, Anakinra oder Visilizumab), oder bei denen zum Zeitpunkt des Screenings Hinweise auf eine anhaltende Depletion der Ziel-Lymphozytenpopulation vorliegen • Teilnehmer, die innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation systemische Immunsuppressiva erhalten haben (z. B. Methotrexat (MTX), Azathioprin, Ciclosporin, 6-Thioguanin, Mercaptopurin, Mycophenolat-Mofetil, Hydroxyurea und Tacrolimus) • Teilnehmer, die innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation eine Phototherapie oder systemische Medikamente/Behandlungen erhalten haben, die Psoriasis oder IGA-Bewertungen beeinflussen könnten (einschließlich, aber nicht beschränkt auf orale oder injizierbare Kortikosteroide, Retinoide, 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 und Analoga, Psoralene, Sulfasalazin, Hydroxyurea, Fumarsäurederivate, pflanzliche Behandlungen oder traditionelle taiwanesische, koreanische oder chinesische Medizin) • Teilnehmer, die innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation topische Behandlungen angewendet haben, die Psoriasis oder IGA-Bewertungen beeinflussen könnten (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Kortikosteroide, Anthralin, Calcipotriol, topische Vitamin-D-Derivate, Retinoide, Tazaroten, Methoxsalen, Trimethylpsoralene, Pimecrolimus, Tacrolimus oder topische traditionelle taiwanesische, koreanische oder chinesische Medizin)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Teilnehmer, die derzeit Lithium, Antimalariamittel oder intramuskuläres (i.m.) Gold erhalten oder diese innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienintervention erhalten haben • Teilnehmer, die innerhalb der letzten 6 Monate vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation einen experimentellen Antikörper oder eine biologische Therapie erhalten haben oder innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten eine andere experimentelle Therapie oder einen neuen Prüfwerkstoff (topisch oder systemisch) erhalten haben, oder derzeit an einer anderen Studie teilnehmen • Teilnehmer, die eine Impfung mit Lebendviren oder lebenden Bakterien (ausgenommen Impfstoffe gegen Varizellen und Mumps, Masern oder Röteln) innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation, während der Studie oder innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation erhalten haben • Teilnehmer, die innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening eine BCG-Impfung erhalten haben • Teilnehmer, die in der Vergangenheit eine Überempfindlichkeitsreaktion, einschließlich Anaphylaxie, auf ein Immunglobulinpräparat (z. B. plasmabasiert oder rekombinanter monoklonaler Antikörper) gezeigt haben • Teilnehmer mit bekannten Allergien, Überempfindlichkeiten oder Unverträglichkeiten gegenüber Guselkumab oder Etanercept sowie dessen Hilfsstoffen • Teilnehmer mit bekannter Allergie oder Empfindlichkeit gegenüber Latex <i>Infektionen</i> • Teilnehmer mit einer Vorgeschichte chronischer oder wiederkehrender Infektionskrankheiten, einschließlich, aber nicht beschränkt auf chronische Niereninfektionen, chronische Brustkorb-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		/Lungeninfektionen, wiederkehrende Harnwegsinfektionen, Pilzinfektionen oder offene, nässende oder infizierte Hautwunden oder -geschwüre, sind von der Teilnahme ausgeschlossen • Teilnehmer, die eine schwere Infektion hatten (z. B. Sepsis, Pneumonie oder Pyelonephritis), innerhalb der letzten 2 Monate vor dem Screening hospitalisiert wurden oder intravenöse Antibiotika gegen eine Infektion erhalten haben • Herpes Zoster innerhalb der letzten 2 Monate vor dem Screening • Teilnehmer mit einer Vorgeschichte latenter oder aktiver granulomatöser Infektionen, einschließlich TB, Histoplasmose oder Kokzidioidomykose • Teilnehmer, die eine nicht-tuberkulöse Mykobakterieninfektion hatten • Teilnehmer, die jemals eine opportunistische Infektion hatten, z. B. Zytomegalievirus-Kolitis oder -Retinitis, Pneumocystis-Pneumonie oder invasive Aspergillose • Teilnehmer mit anhaltend unbestimmten QuantiFERON®-TB-Testergebnissen (auch bei wiederholter Probenentnahme unbestimmt) • Teilnehmer mit einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) • Teilnehmer mit einem positiven Antikörpertest auf Hepatitis-C-Virus (HCV) beim Screening • Teilnehmer mit einem positiven Test auf Hepatitis-B-Virus (HBV) • Teilnehmer mit einer dokumentierten Vorgeschichte eines Immundefizienzsyndroms, z. B. schweres kombiniertes Immundefizienzsyndrom, T-Zell-Defizienzsyndrome, B-Zell-Defizienzsyndrome oder chronische granulomatöse Erkrankung <i>Bösartige Erkrankungen</i> • Teilnehmer mit bekannter Vorgeschichte einer lymphoproliferativen Erkrankung, einschließlich Lymphom, einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz oder mit Anzeichen und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Symptomen, die auf eine mögliche lymphoproliferative Erkrankung hindeuten, wie z. B. Lymphknotenschwellung oder Milzvergrößerung - Teilnehmer mit bekannter Krebserkrankung oder einer entsprechenden Vorgeschichte <i>Andere</i> - Teilnehmer, die nicht in der Lage oder nicht bereit sind, sich mehreren Venenpunktionen zu unterziehen, sei es aufgrund geringer Verträglichkeit oder schlechter Zugänglichkeit der Venen - Teilnehmer, die auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Einrichtung leben - Der Prüfarzt oder Sponsor ist der Meinung, dass die Teilnahme an der Studie aufgrund des Zustands des Studienteilnehmers nicht im besten Interesse dessen Wohlbefindens wäre oder die im Protokoll definierten Erhebungen einschränken, verhindern oder verzerren könnte - Angestellte des Prüfarztes oder des Studienzentrums mit direkter Beteiligung an dieser Studie oder anderen Studien unter Leitung des Prüfarztes oder des Studienzentrums sowie Familienmitglieder von Angestellten des Prüfarztes - Teilnehmer, die innerhalb von 6 Wochen vor Baseline eine bestätigte Infektion mit COVID-19, einen Verdacht auf eine Infektion mit COVID-19 ohne dokumentiertes Ergebnis oder engen Kontakt zu einer Person mit bekannter oder vermuteter Infektion mit COVID-19 hatten (Ausnahme: dokumentiertes negatives Testergebnis)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie ist die globale Organisation Janssen Research & Development, LCC. Die Studie wurde an 29 Studienzentren in 9 Ländern durchgeführt. Liste der Länder mit der Anzahl der Studienzentren: Australien (1); Belgien (3); Deutschland (5); Kanada (2); Niederlande (1); Polen (3); Italien (4) Ungarn (4); USA (6).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Hauptstudie ist in zwei Teile unterteilt: Teil 1 (bestehend aus 1a und 1b) und Teil 2. In Teil 1 der Studie PROTOSTAR werden die Studienteilnehmer abhängig von ihrem Alter bei Studienbeginn entweder 1a oder 1b zugeteilt: • 1a: Teilnehmer im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren • 1b: Teilnehmer im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren) Die Teilnehmer in 1a werden nach einem 2:1:1 Randomisierungsschema und in 1b einem 1:1:1 Randomisierungsschema einer von drei Gruppen zugeteilt: Gruppe I • Guselkumab subkutan (s.c.) zu Woche 0, 4 und 12, gewichtsbasierte Dosis: ○ < 70 kg* 1,3 mg/kg mit dem VarioJect (PFS-V) ○ ≥ 70 kg 100 mg mit einer Fertigspritze mit integriertem Nadel-Schutzmechanismus (PFS-U) • Zu Woche 16 setzen die Teilnehmer ihre Behandlung entsprechend ihres PASI-Ansprechens fort: ○ <u>PASI-90 Responder</u> keine weitere Behandlung bis ≥ 50 % Verlust der Verbesserung: ➤ Guselkumab s.c. ➤ Eine weitere Dosis 4 Wochen später, danach alle 8 Wochen (q8w) bis zur Woche 52 ○ <u>PASI-90 Non-Responder</u> ➤ Placebo s.c. zu Woche 16 ➤ Guselkumab s.c. q8w von Woche 20 bis zur Woche 52 Gruppe II • Placebo s.c. zu Woche 0, 4 und 12, gewichtsbasierte Dosis: ○ < 70 kg* 1,3 mg/kg mit dem PFS-V ○ ≥ 70 kg 100 mg mit dem PFS-U • Zu Woche 16 setzen die Teilnehmer ihre Behandlung entsprechend ihres PASI-Ansprechens fort: ○ <u>PASI-90 Responder</u> keine weitere Behandlung bis ≥ 50 % Verlust der Verbesserung: ➤ Guselkumab s.c.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		➤ Eine weitere Dosis 4 Wochen später, danach q8w bis zur Woche 52 ○ <u>PASI-90 Non-Responder</u> ➤ Guselkumab s.c. zu Woche 16 und 20 ➤ Guselkumab s.c. q8w bis zur Woche 52 *Teilnehmer mit einem Gewicht <70kg erhalten eine oder zwei Injektionen von entweder Guselkumab oder Placebo, wobei das Volumen anhand der gewichtsabhängigen Dosierung für Guselkumab berechnet wird. Gruppe III • Etanercept s.c. wöchentlich bis Woche 15, gewichtsbasierte Dosis, wie folgt beschrieben: ○ <63 kg* 0,8 mg/kg, verabreicht mit Pulver und Lösungsmittel ○ ≥63 kg 50 mg, verabreicht mit vorgefüllter Spritze • Teilnehmer, die zu Woche 16 weiter an der Studie teilnehmen möchten, erhalten anstelle von Etanercept: ○ Guselkumab s.c. zu Woche 20 und 24 ○ Guselkumab s.c. q8w bis Woche 48 *Teilnehmer mit einem Gewicht unter 63 kg erhalten eine oder zwei Injektionen, abhängig vom berechneten Volumen. In Teil 2 der Studie PROTOSTAR erhalten alle Studienteilnehmer Guselkumab s.c. open-label zu Woche 0, 4 und anschließend q8w bis Woche 52, gewichtsbasierte Dosis, wie folgt beschrieben: ○ <70 kg* 1,3 mg/kg mit dem VarioJect (PFS-V) ○ ≥70 kg 100 mg mit einer Fertigspritze (PFS-U) *Teilnehmer mit einem Gewicht <70kg erhalten eine oder zwei Injektionen von Guselkumab, wobei das Volumen anhand der gewichtsabhängigen Dosierung für Guselkumab berechnet wird.

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	<u>Teil 1 der Studie PROTOSTAR:</u> Primäre Zielkriterien • Anteil der Teilnehmer mit einem IGA Score von „abgeklungen (0)“ oder „minimal (1)“ zu Woche 16 • Anteil der Teilnehmer mit einem PASI-75-Ansprechen zu Woche 16 Wichtige sekundäre Zielkriterien • Anteil der Teilnehmer mit einem PASI-90-Ansprechen zu Woche 16 • Anteil der Teilnehmer mit einem IGA Score von 0 oder 1 zu Woche 16 • Anteil der Teilnehmer mit einem PASI-100-Ansprechen zu Woche 16 • Veränderung des CDLQI gegenüber Baseline zu Woche 16 Weitere sekundäre Zielkriterien • Anteil der erneut behandelten Teilnehmer mit PASI-90-Ansprechen im Zeitverlauf nach erneuter Behandlung • Anteil der erneut behandelten Teilnehmer mit PASI-Ansprechen (PASI 50, 75, 90, 100) oder IGA-Ansprechen (IGA 0, 1 oder 2; IGA 0 oder 1; IGA 0) im Zeitverlauf nach erneuter Behandlung • Zeit bis zum Verlust von 50% der PASI-Verbesserung zu Woche 16 (Zeit bis zur erneuten Behandlung) • Zeit bis zum Verlust des PASI-90-Ansprechens nach Absetzen • Anteil der Teilnehmer mit PASI-50-Ansprechen zu Woche 16 • Anteil der Teilnehmer mit einem IGA Score von ≤ 2 zu Woche 16 • Prozentuale Verbesserung des PASI gegenüber Baseline im Zeitverlauf bis zu Woche 16 • Anteil der PASI-Ansprecher (PASI 50, 75, 90, 100) im Zeitverlauf bis Woche 16 • Anteil der IGA-Ansprecher (IGA 0, 1 oder 2; IGA 0 oder 1; IGA 0) im Zeitverlauf bis zu Woche 16 • Anteil der Teilnehmer mit CDLQI =0 oder 1 zu Woche 16 unter den randomisierten Teilnehmern mit Baseline CDLQI >1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• BSA mit Psoriasis und Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 16 im Vergleich zwischen dem Guselkumab- und Placebo-Arm • BSA und Veränderung gegenüber Baseline im Zeitverlauf bis zu Woche 16 • Anteil der Teilnehmer mit <i>Family Dermatology Life Quality Index</i> (FDLQI) 0 oder 1 zu Woche 16 unter den randomisierten Teilnehmern mit Baseline FDLQI >1 • Die Veränderung im FDLQI von Baseline bis Woche 16 <u>Teil 2 der Studie PROTOSTAR:</u> • PASI-Ansprechen, IGA-Ansprechen, prozentuale PASI-Verbesserung, Veränderung gegenüber Baseline in CDLQI und FDLQI • Anteil der Teilnehmer mit CDLQI =0 oder 1 • Anteil der Teilnehmer mit FDLQI =0 oder 1 Erhebungsmethoden und Zeitpunkte: Hinweise: • Screening: innerhalb von 10 Wochen vor dem Besuch zu Woche 0 stattfinden • Woche 0 entspricht der Baseline • <i>Study Termination Visit</i> (STV): wird weiterhin zu den im Protokoll festgelegten Untersuchungen und Bewertungen erscheinen – und zwar für mindestens 12 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation und alle im Rahmen des Studienabschlussbesuchs vorgesehenen Verfahren und Bewertungen beim letzten Besuch durchführen. Falls ein Teilnehmer sowohl die Studienmedikation abbricht als auch die Studienteilnahme beendet, sollten die Verfahren und Bewertungen des Studienabschlussbesuchs beim letzten Besuch durchgeführt werden. <u>Teil 1 der Studie PROTOSTAR:</u> Sicherheit: <u>Körperliche Untersuchung:</u> (einschließlich Hautuntersuchung und Tanner-Staging) • Screening • Woche 20 und 52

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• STV (wenn zutreffend) <u>Vitalzeichen:</u> • Screening • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 • STV (wenn zutreffend) <u>Tuberkulose Evaluation:</u> • Screening • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 • STV (wenn zutreffend) <u>Schwangerschaftstest (Urin):</u> Mädchen im gebärfähigen Alter müssen vor der Randomisierung sowie bei allen Studienbesuchen bis Woche 16 einen negativen Urin-Schwangerschaftstest vorweisen. • Screening • Woche 0, 4, 8, 12, 16* • STV (wenn zutreffend) *Nach Woche 16 ist ein negativer Urin-Schwangerschaftstest bei allen Besuchen erforderlich, bei denen eine Studienmedikation verabreicht wird. <u>Größe:</u> • Woche 0, 12, 20, 36, 52 • STV (wenn zutreffend) <u>Gewicht:</u> • Screening • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 • STV (wenn zutreffend) <u>Kopfumfang:</u> • Woche 0, 52 • STV (wenn zutreffend) <u>Beurteilung des Injektionsschmerzes:</u> Schmerzen, die bei jeder Placebo- oder Guselkumab-Injektion auftreten, werden bei jedem Studienbesuch, bei dem eine Injektion verabreicht wird, erfasst. Die Schmerzbewertung erfolgt bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren mithilfe der überarbeiteten <i>Faces Pain Scale</i> für Injektionsschmerz und bei Jugendlichen im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren mithilfe der linearen visuellen Analogskala zur Bewertung von Injektionsschmerz.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Woche 0, 4, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 <u>C-SSRS:</u> Die C-SSRS sollte als erste Bewertung beim Screening nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung durchgeführt werden und bei allen Besuchen nach Baseline jeweils nach der CDLQI-Bewertung und vor allen anderen Tests, Verfahren oder Konsultationen erfolgen, um eine Beeinflussung der Wahrnehmung der Teilnehmer zu vermeiden. - Screening - Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 - STV (wenn zutreffend) <u>Begleittherapie:</u> - Screening - Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 - STV (wenn zutreffend) <u>UE:</u> - Screening - Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 - STV (wenn zutreffend) Wirksamkeit: <u>IGA, PASI, BSA:</u> - Screening - Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 - STV (wenn zutreffend) <u>CDLQI:</u> Vor der Durchführung anderweitiger Tests oder Verfahren (PASI, IGA, BSA) durchzuführen. - Woche 0, 8, 16, 28, 36, 48, 52 - STV (wenn zutreffend) <u>FDLQI:</u> Der FDLQI sollte von der primären Bezugsperson des Teilnehmers ausgefüllt werden. - Woche 0, 8, 16, 28, 36, 48, 52 - STV (wenn zutreffend)

		Laborbewertung: <u>QuantiFERON®-TB-Test, HBC und HCV, HIV, Antikörperbestimmung gegen Varizellen, Masern, Mumps und Röteln:</u> • Screening <u>Serum Immunglobulin G/M und A:</u> • Woche 0, 16, 52 • STV (wenn zutreffend) <u>Hämatologie und klinische Chemie:</u> • Screening • Woche 0*, 8, 16, 28, 36, 44, 52 • STV (wenn zutreffend) * Nicht erforderlich, wenn der Teilnehmer innerhalb von 4 Wochen nach den Blutentnahmen für klinische Chemie und Hämatologie beim Screening randomisiert wird. PK und Immunogenität: <u>Serum Guselkumab-Konzentration:</u> • Woche 0*, 4*, 12*, 16, 20, 28, 36, 44 • STV (wenn zutreffend) * Teilnehmer, die Etanercept erhalten, benötigen bei diesen Besuchen keine Blutentnahme zur Bewertung der PK und/ oder Immunogenität. <u>Antikörper gegen Guselkumab:</u> • Woche 0*, 4*, 12*, 16, 28, 44 • STV (wenn zutreffend) * Teilnehmer, die Etanercept erhalten, benötigen bei diesen Besuchen keine Blutentnahme zur Bewertung der PK und/ oder Immunogenität. <u>Teil 2 der Studie PROTOSTAR:</u> <u>Körperliche Untersuchung:</u> • Screening • Woche 20 und 52 • STV (wenn zutreffend) <u>Vitalzeichen:</u> • Screening • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 28, 36, 44, 52 • STV (wenn zutreffend) <u>Tuberkulose Evaluation:</u> • Screening • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 28, 36, 44, 52 • STV (wenn zutreffend) <u>Schwangerschaftstest (Urin):</u> • Screening • Woche 0, 4, 12, 20, 28, 36, 44, 52
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• STV (wenn zutreffend) <u>Größe:</u> • Woche 0, 12, 20, 36, 52 • STV (wenn zutreffend) <u>Gewicht:</u> • Screening • Woche 0, 4, 12, 20, 28, 36, 44, 52 • STV (wenn zutreffend) <u>Kopfumfang:</u> • Woche 0, 52 • STV (wenn zutreffend) <u>Beurteilung des Injektionsschmerzes:</u> • Woche 0, 4, 12, 20, 28, 36, 44, 52 <u>C-SSRS:</u> • Screening • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 28, 36, 44, 52 • STV (wenn zutreffend) <u>Begleittherapie:</u> • Screening • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 28, 36, 44, 52 • STV (wenn zutreffend) <u>UE:</u> • Screening • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 28, 36, 44, 52 • STV (wenn zutreffend) Wirksamkeit: <u>IGA, PASI, BSA:</u> • Screening • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 28, 36, 44, 52 • STV (wenn zutreffend) <u>CDLQI:</u> • Woche 0, 8, 16, 28, 36, 52 • STV (wenn zutreffend) <u>FDLQI:</u> • Woche 0, 8, 16, 28, 36, 52 • STV (wenn zutreffend) Laborbewertung: <u>QuantiFERON®-TB-Test, HBC und HCV, HIV, Antikörperbestimmung gegen Varizellen, Masern, Mumps und Röteln:</u> • Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Serum Immunglobulin G/M und A:</u> • Woche 0, 16, 52 • STV* (wenn zutreffend) * Probe sollte bei der Studienabschluss-Visite nicht entnommen werden, wenn bereits eine Probe zu Woche 52 entnommen wurde. <u>Hämatologie und klinische Chemie:</u> • Screening • Woche 0*, 8, 16, 28, 36, 44, 52 • STV (wenn zutreffend) * Beinhaltet die Untersuchung der Leberfunktion. PK und Immunogenität: <u>Serum Guselkumab-Konzentration:</u> • Woche 0, 4, 12, 16, 20, 28, 36, 44 • STV (wenn zutreffend) <u>Antikörper gegen Guselkumab:</u> • Woche 0, 4, 12, 28, 44 • STV (wenn zutreffend)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Annahmen für die Stichprobengrößenberechnung für Teil 1 der Studie PROTOSTAR basieren auf historischen Ansprechraten aus Studien mit Erwachsenen und/oder pädiatrischen Patienten für Placebo, Guselkumab und den aktiven Vergleichsarm Etanercept. Für die Vergleiche zwischen Guselkumab und Placebo bei den co-primären Endpunkten wird eine Power von mindestens 99% angestrebt, während für die Vergleiche zwischen Etanercept und Placebo eine Power von mindestens 81% vorgesehen ist. Die geplante Randomisierung in Teil 1 umfasst mindestens 90 Teilnehmer, davon 60 in Teil 1a (Randomisierung im Verhältnis 2:1:1) und mindestens 30 in Teil 1b (Randomisierung im Verhältnis 1:1:1). Daraus ergeben sich 40 Teilnehmer im Guselkumab-Arm, 25 im Placebo-Arm und 25 im Etanercept-Arm. Die Ansprechraten von Guselkumab und Placebo basieren auf historischen Schätzungen von 65% Ansprechraten im Guselkumab-Arm, 13% im Placebo-Arm und 53% im Etanercept-Arm. Teil 2 der Studie PROTOSTAR dient der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Erweiterung von Sicherheitsdaten und umfasst mindestens 10 weitere Teilnehmer. Es ist zu berücksichtigen, dass Etanercept bereits als wirksames Therapeutikum zur Behandlung der pädiatrischen Plaque-Psoriasis etabliert ist. Der Etanercept-Vergleichsarm wird daher als „Benchmark“ aufgenommen (d. h. die Bewertung der Wirksamkeit von Etanercept im Vergleich zu Placebo dient der internen Validierung der Gesamtergebnisse der pädiatrischen Psoriasis-Studie). Zwischen Etanercept und Guselkumab werden keine formalen Wirksamkeitsvergleiche durchgeführt, da die relativ geringe Teilnehmerzahl keine ausreichende Power bietet, um einen Unterschied zwischen diesen beiden Behandlungsgruppen nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für die Studie PROTOSTAR ist eine Zwischenanalyse zur PK geplant, nachdem alle Teilnehmer im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren in Teil 1a ihre Woche-16-Visite abgeschlossen haben. Die Auswertung dieser Analyse wird von Mitarbeitenden des Sponsors durchgeführt, die nicht anderweitig an der Durchführung der Studie beteiligt sind. In dieser Zwischenanalyse werden keine Wirksamkeitsdaten ausgewertet. Das Ziel der Analyse besteht darin, zu beurteilen, ob eine gewichtsbasierte Dosierung von Guselkumab in Teil 1a der Studie PROTOSTAR bei Teilnehmern im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren eine mit Erwachsenen vergleichbare Wirkstoffexposition erreicht oder ob eine Anpassung der Dosierung für Teil 1b und Teil 2 erforderlich ist. Kriterien für einen frühzeitigen Studienabbruch: • Der Prüfarzt ist der Ansicht, dass es aus Sicherheits- oder Verträglichkeitsgründen im besten Interesse des Teilnehmers ist, die Studienintervention abubrechen • Eine Nebenwirkung, die zeitlich mit der Injektion der Studienintervention zusammenhängt und zu Bronchospasmus mit Giemen und/oder Atemnot führt, die eine Beatmungsunterstützung erfordert, oder symptomatischer Hypotonie • Rückruf der Zustimmung des Teilnehmers oder des rechtlichen Vertreters zur Verabreichung der Studienintervention

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Schwangerschaft oder geplante Schwangerschaft während der Studie oder innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Injektion der Studienintervention • Initiierung von Medikation/Therapie, die im Studienprotokoll verboten wurde • Der Teilnehmer wird mit einer malignen Erkrankung diagnostiziert • Eine opportunistische Infektion • Eine wiederkehrende oder chronische schwere Infektion • Eine schwere Reaktion an der Injektionsstelle der Studienintervention • Der Teilnehmer erfüllt die TB-Kriterien nicht • Der Teilnehmer weist Leberwertabweichungen auf • Der Teilnehmer kann den Studienbesuchsterminen oder den Anforderungen des Protokolls nicht nachkommen • Reaktion mit Myalgie und/oder Arthralgie mit Fieber und/oder Hautausschlag (Hinweis auf Serumkrankheit und nicht repräsentativ für andere bekannte klinische Syndrome), die 1 bis 14 Tage nach einer Injektion der Studienintervention auftritt Studienteilnehmer werden aus den folgenden Gründen aus der Studie ausgeschlossen: • Lost to follow-up • Rücknahme der Zustimmung • Tod Beim Ausscheiden eines Studienteilnehmers vor Ende der Studie muss der Grund für das Ausscheiden im <i>Case Report Form</i> (CRF) und im Quelldokument dokumentiert werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wird vor Studienbeginn mittels einer computergenerierten Randomisierungsliste zentral vom Sponsor oder unter der Aufsicht des Sponsors erstellt. Dazu wird das Interaktive Web Response System (IWRS) verwendet. Das IWRS weist jedem Teilnehmer einen individuellen Behandlungscode zu. Basierend auf dem Randomisierungscode wird die Behandlungszuteilung festgelegt und die passende Studienmedikation für jeden Teilnehmer zugeteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierungssequenz wird mithilfe zufällig permutierender Blöcke erstellt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region, um potenzielle regionale Unterschiede in der Studienpopulation zu berücksichtigen. In Teil 1 der Studie PROTOSTAR werden die Teilnehmer in zwei Altersgruppen unterteilt. Die Teilnehmer in 1a werden nach einem Randomisierungsschema von 2:1:1 und in 1b nach einem Verhältnis von 1:1:1 auf die drei Behandlungsarme Guselkumab, Placebo oder Etanercept zugeteilt. In Teil 2 der Studie PROTOSTAR findet keine Randomisierung statt. Alle Studienteilnehmer erhalten Guselkumab open-label.
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 Zuweisung erfolgt zentral zu Woche 0 über das IWRS. Allocation Concealment: Der Investigator hat keinen Zugang zu den Randomisierungscodes. Die Randomisierungscodes werden im IWRS verwaltet, das über die Funktion verfügt, dem Prüfer die Möglichkeit zu geben, die Verblindung der Behandlung für einen bestimmten Teilnehmer aufzuheben. Der Anfragende muss seine oder ihre Nutzeridentifikation und persönliche Identifikationsnummer nutzen, wenn das IWRS kontaktiert wird und erhält daraufhin die relevanten Informationen zum Studienteilnehmer, um diesen eindeutig zu identifizieren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Durchführung der Zuteilung: Es wird das IWRS verwendet, welches für jeden Studienteilnehmer einen eindeutigen Behandlungscode zuweist, der die Behandlungszuweisung und die entsprechenden Studieninterventionskits für den Teilnehmer bestimmt.
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 basiert auf einem vor den Studien vom Sponsor erstellten und/oder unter dessen Aufsicht erstellten Zufallsverteilungsplan. Das IWRS weist einen eindeutigen Behandlungscode zu, der über die Behandlungszuweisung und die Übereinstimmung mit den Studieninterventionskits des Teilnehmers entscheidet.
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?	In Teil 1 der Studie PROTOSTAR werden Teilnehmer, die in den ersten 16 Wochen Guselkumab oder Placebo erhalten, verblindet. Die Verblindung wird durch das IWRS umgesetzt. Die Prüfarzte erhalten keine Randomisierungs-codes, um die Verblindung sicherzustellen. Daten, die die Behandlungszuweisung enthüllen könnten, werden mit großer Sorgfalt behandelt, um sicherzustellen, dass die Verblindung intakt bleibt und mögliche Verzerrungen minimiert werden. Dies beinhaltet Vorkehrungen wie die Trennung dieser Daten vom Zugriff der Untersucher, des klinischen Studienteams bis zum jeweiligen Datenbankschluss in Woche 52. Eine vorzeitige Entblindung ist nur in medizinischen Notfällen, die eine Entblindung des Teilnehmers erfordert, zulässig. Diese muss dokumentiert und dem Sponsor mitgeteilt werden. Zur Sicherstellung der Verblindung erhalten Teilnehmer, die Guselkumab oder das entsprechende Placebo erhalten, identische Applikationsgeräte, die ein Volumen verabreichen, das dem der aktiven Behandlung mit Guselkumab entspricht. Die Teilnehmer sind bis einschließlich Woche 16 gegenüber ihrer jeweiligen Studienmedikation verblindet. Die Verblindung bleibt bis zum Datenbankschluss in Woche 16 bestehen. Ab Woche 16 erhalten alle Teilnehmer Guselkumab. Diese Phase der Studie ist entsprechend nicht verblindet und nicht aktiv-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		kontrolliert. Die Informationen über die ursprünglich erhaltene Studienmedikation wird den Teilnehmern erst nach Datenbankschluss der Studie zu Woche 52 offengelegt. Prüffärzte, Studienteilnehmer und Studienmonitore des Sponsors werden erst nach Abschluss des letzten Besuchs zu Woche 52 und dem finalen Datenbankschluss entblindet. Teilnehmer, die in Teil 1 Etanercept oder in Teil 2 Guselkumab erhalten sind zu keinem Zeitpunkt verblindet. Alle Wirksamkeitsbewertungen, einschließlich der Screening-Visite, führt ein vom Sponsor qualifizierter, verblindeter Endpunkterheber durch. Die Bewertungen erfolgen in beiden Studienteilen bis Woche 16-Datenbankschluss für Teil 1.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die aktiv wirksame Studienintervention und das entsprechende Placebo sehen jeweils identisch aus.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Zielkriterien Die primäre Wirksamkeitsanalyse basiert auf dem <i>Full Analysis Set</i>, definiert als alle randomisierten Teilnehmer gemäß Behandlungszuweisung. Die Anzahl und der Anteil der Teilnehmer, die zu Woche 16 einen IGA Score von „abgeklungen“ (0) oder „minimal“ (1) sowie ein PASI-75-Ansprechen erreichen, werden jeweils für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Unterschiede in den Anteilen zwischen dem Guselkumab- und Placebo-Arm werden mit exakten 95%-Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Zur Bewertung des primären Studienziels wird ein zweiseitiger <i>Fisher's Exact Test</i> ($\alpha = 0,05$) verwendet, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 6 bis < 12 Jahre, ≥ 12 bis < 18 Jahre) und Region. Die Studie gilt als positiv, wenn sich der Guselkumab-Arm bei beiden co-primären Endpunkten signifikant vom Placebo-Arm unterscheidet. Beide co-primären Endpunkte werden auf einem zweiseitigen α-Niveau von 0,05 getestet. Ist einer der Vergleiche nicht signifikant, gelten die co-primären Endpunkte insgesamt als nicht signifikant.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Zielkriterien Für kategoriale Ansprechkriterien (PASI-90, IGA Score von 0, PASI-100-Ansprechen) zu Woche 16 wird der Fisher's Exact Test verwendet, stratifiziert nach Altersgruppe und Region, um den Anteil der Teilnehmer mit Therapieansprechen zwischen dem Guselkumab-Arm und dem Placebo-Arm zu vergleichen. Die p-Werte sowie die Unterschiede in den Anteilen mit exakten 95%-KIs werden dargestellt. Die Veränderung gegenüber Baseline im CDLQI zu Woche 16 wird mithilfe eines <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i> (MMRM) analysiert, um den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu testen und fehlende Daten zu berücksichtigen. Unabhängige Variablen in diesem Modell können der Behandlungsarm, Region, Altersgruppe, Baseline CDLQI-Score, Woche der Visite, eine Interaktion zwischen Baseline CDLQI-Score und Visite sowie eine Interaktion zwischen Behandlung und Visite umfassen, sofern angemessen. Es wird eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Matrix für wiederholte Messungen innerhalb eines Teilnehmers verwendet. Der Behandlungsunterschied zwischen Guselkumab und Placebo wird als Differenz der LS-Means geschätzt. Die 95 %-KI für die Differenz der LS-Means zwischen den Armen sowie die p-Werte werden berechnet. Um die Gesamtfehlerquote vom Typ 1 zu kontrollieren, werden die co-primären Analysen und die wichtigsten sekundären Analysen in einer festen Reihenfolge getestet. Die Analyse der sekundären Endpunkte erfolgt nur, wenn beide co-primären Endpunkte statistisch signifikant sind. Sollte ein Vergleich zwischen dem Guselkumab -und dem Placebo-Arm auf einem zweiseitigen α-Niveau von 0,05 nicht signifikant sein, gelten alle weiteren Vergleiche in dieser Sequenz als nicht signifikant und werden lediglich als unterstützende Analysen betrachtet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für folgende Kategorien präspezifiziert: Demografische Merkmale • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnische Zugehörigkeit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Region (Nordamerika/ Australien/ Brasilien, Europa) • Alter zu Baseline (≥ 6 bis < 12 Jahre, ≥ 12 bis < 18 Jahre) • Gewicht zu Baseline (< 70 kg, ≥ 70 kg) Krankheitsspezifische Baseline Charakteristika • Alter bei Diagnosestellung (Jahre) (< 8, ≥ 8) • Dauer der Psoriasis-Erkrankung (Jahre) (< 3, ≥ 3) • PASI-Wert bei Studienbeginn (< 20, ≥ 20) • IGA-Wert bei Studienbeginn (< 4, $= 4$) • BSA bei Studienbeginn (< 20 %, ≥ 20 %) • Psoriasis-Arthritis (Ja, Nein) • CDLQI bei Studienbeginn (< 10, ≥ 10) Psoriasis bezogene Medikationshistorie • Phototherapie (Ultraviolett B (UV-B)-Licht oder Psoralen und Ultraviolett A-Licht (PUVA)) ○ Nie verwendet ○ Schon einmal verwendet • Nicht-biologische systemische Therapien (PUVA, MTX, Ciclosporin, Acitretin, Apremilast oder Tofacitinib) ○ Nie verwendet ○ Schon einmal verwendet • Biologika (Infliximab, Alefacept, Efalizumab, Ustekinumab, Briakinumab, Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab oder Adalimumab) ○ Nie verwendet ○ Schon einmal verwendet • Nicht-biologische systemische Therapien oder Biologika (wie oben definiert) ○ Nie verwendet ○ Schon einmal verwendet
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	a) Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die randomisiert wurden: • Guselkumab: n=41 • Etanercept: n=26 • Placebo: n=25

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben: • Guselkumab: n=41 • Etanercept: n=26 • Placebo: n=25 c) Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: • Guselkumab: n=41 • Etanercept: n=26 • Placebo: n=25 Für Teil 2 der Studie PROTOSTAR ist keine entsprechende Auflistung gemäß a), b) und c) erforderlich, da in Teil 2 keine Randomisierung erfolgt und alle Teilnehmer Guselkumab s.c. in einem einarmigen und offenen Studiendesign erhalten.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Für Teil 1 der Studie PROTOSTAR:</u> Teilnehmer, die die Studienteilnahme bis zu Woche 16 abgebrochen haben: <u>Guselkumab: n=0</u> <u>Etanercept: n=3 (11,5%)</u> • Widerruf der Zustimmung durch Teilnehmer (COVID-19): n=1 (3,8%) • Widerruf der Zustimmung durch Eltern/rechtlichen Vertreter: n=2 (7,7%) <u>Placebo: n=1 (4,0%)</u> • UE (Verschlechterung der Psoriasis): n=1 (4,0%) Teilnehmer, die die Studienteilnahme von Woche 16 bis zu Woche 52 abgebrochen haben (Teilnehmer, die Guselkumab zu Woche 16 oder ab Woche 16 erhalten haben): <i>PASI-90-Ansprechen zu Woche 16:</i> <u>Guselkumab: n=0</u> <u>Placebo → Guselkumab: n=0</u> <i>PASI-90-Nicht-Ansprechen zu Woche 16:</i> <u>Guselkumab: n=3 (16,7%)</u> • Mangelnde Wirksamkeit: n=2 (11,1%) • Widerruf der Zustimmung durch Eltern/rechtlichen Vertreter n=1 (5,6%)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Placebo → Guselkumab: n=0</u> <u>Etanercept → Guselkumab: n=1 (4,5%)</u> <u>Widerruf der Zustimmung durch Teilnehmer: n=1 (4,5%)</u> <u>Für Teil 2 der Studie PROTOSTAR:</u> Teilnehmer, die die Studienteilnahme bis zu Woche 52 abgebrochen haben: <u>Guselkumab: n=1 (3,6%)</u> - UE (Sonstige): n=1 (3,6%)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 12.07.2018 Studienende: /
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie ist noch nicht abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010. ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AxMP: Auxiliary Medicinal Product; BCG: Bacillus Calmette-Guérin; BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; CHF: Congestive Heart Failure; CRF: Case Report Form; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EU CTR: European Union Clinical Trials Regulation; FDLQI: Family Dermatology Life Quality Index; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanen Immundefizienzvirus; ICF: Informed Consent Form; IGA: Investigator's Global Assessment, IL: Interleukin; i.m.: intramuskulär; IMP: Investigational Medicinal Products; IWRS: Interaktives Web Response System; KI: Konfidenzintervall; LTE: Long Term Extension; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MTX: Methotrexat; NIMP: Non-Investigational Medicinal Products; PASI: Psoriasis Area and Severity Index (PASI); PFS-U: Pre-Filled Syringe – UltraSafe Plus; PFS-V: Pre-Filled Syringe VarioJect; PK: Pharmakokinetik; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; q8w: alle 8 Wochen; s.c.: subkutan; SoA: Schedule of Activities; STV: Study Termination Visit; TB: Tuberkulose, TNFα: Tumornekrosefaktor alpha; UE: Unerwünschte Ereignisse; ULN: Upper Limit of Normal; UV: Ultraviolett; UV-B: Ultraviolett B-Licht		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

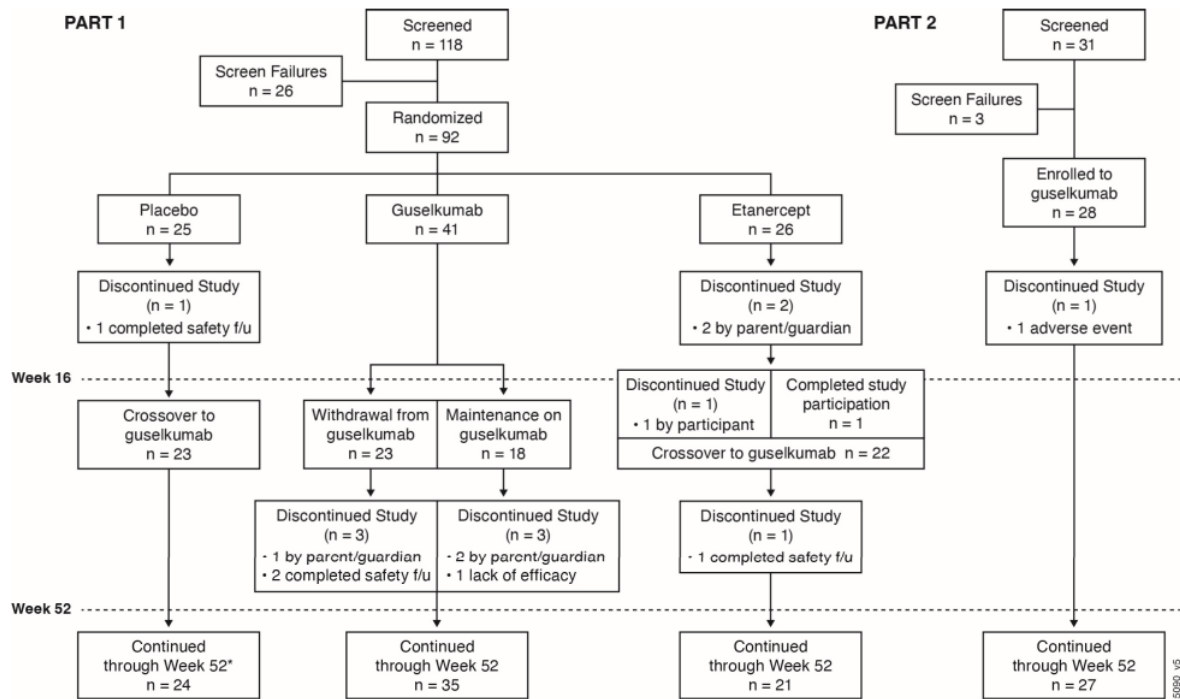


Abbildung 4-9: Flow Chart Studie CNT01959PS03011 (PROTOSTAR)

Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; PASI: Psoriasis Area and Severity Index

Quelle: (31)

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. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROTOSTAR

Studie: PROTOSTAR

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (32)	A
Statistischer Analyseplan (25)	B
Studienbericht (31)	C
Zusatzanalysendokument (5)	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 bei der Studie PROTOSTAR um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo- und aktivkontrollierte Phase III Zulassungsstudie. (A)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungssequenz wird vor dem Beginn der Studie mittels einer computergenerierten Randomisierungsliste zentral vom Sponsor oder unter der Aufsicht des Sponsors erstellt. Dazu wird das Interaktive Web Response System (IWRS) verwendet. (A)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral mithilfe eines interaktiven Web Response Systems (Interactive Web Response System, IWRS). Das IWRS weist jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zu. Basierend auf dem Randomisierungscode wird die Behandlungszuteilung festgelegt und die passende Studienmedikation für jeden Studienteilnehmer zugeteilt. (A)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Etanercept-Arm ist open-label und nicht verblindet. Der Guselkumab- und Placebo-Arm sind bis Woche 16 verblindet. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Etanercept-Arm ist open-label und nicht verblindet. Der Guselkumab- und Placebo-Arm sind bis Woche 16 verblindet. Daher wird ein verblindeter Endpunkterheber für PASI, IGA und BSA eingesetzt. (A)

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. (A, B, C)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der eingeschlossenen Teilnehmer erfolgte mit Hilfe eines IWRS, wodurch eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz gegeben war. Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind im Etanercept-Arm nicht verblindet. Daher wird ein verblindeter Endpunkterheber eingesetzt. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, wurde eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene behandelt. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie PROTOSTAR ist auf Studienebene somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: PASI****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des PASI erfolgte durch einen verblindeten Endpunkterheber.

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 Zuschnitts entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung. Der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie die Anzahl der Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (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 ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PASI als niedrig eingestuft, weil der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden kann und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren nicht vorliegen.

Endpunkt: IGA**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des IGA erfolgte durch einen verblindeten Endpunkterheber.

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 Zuschnitts entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung. Der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie die Anzahl der Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4 ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts IGA als niedrig eingestuft, weil der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden kann und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren nicht vorliegen.

Endpunkt: BSA**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des BSA erfolgte durch einen verblindeten Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben 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 Zuschnitts entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung. Der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie die Anzahl der Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (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 ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts BSA als niedrig eingestuft, weil der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden kann und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren nicht vorliegen.

Endpunkt: CDLQI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei diesem subjektiv erhobenen Endpunkt ist der Endpunkterheber der Patient selbst. Da die Patienten in der PROTOSTAR Studie teilweise nicht verblindet waren, liegt keine verblindete Endpunkterhebung bezüglich des CDLQI vor.

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 Zuschnitts entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung. Der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie die Anzahl der Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (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:

Das ITT-Prinzip ist bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Für patientenberichtete EP sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: FDLQI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei diesem subjektiv erhobenen Endpunkt ist der Endpunkterheber der Angehörige des Patienten selbst. Da die Angehörigen in der PROTOSTAR Studie teilweise nicht verblindet waren, liegt keine verblindete Endpunkterhebung bezüglich des FDLQI vor.

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 Zuschnitts entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung. Der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie die Anzahl der Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (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:

Das ITT-Prinzip ist bei der Analyse adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Für patientenberichtete EP sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Angehörigen zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Etanercept-Arm ist open-label und nicht verblindet. Der Guselkumab- und Placebo-Arm sind bis Woche 16 verblindet.

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 Zuschnitts entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (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	Jegliche UE
☒ niedrig	☐ hoch	Schwerwiegende UE
☐ niedrig	☒ hoch	UE, die zum Therapieabbruch führen
☐ niedrig	☒ hoch	UE, die zum Tode führen

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Im Etanercept-Arm sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Dies kann zur subjektiven Erhebung des Endpunktes führen. Für Jegliche UE und für UE, die zum Therapieabbruch bzw. Tod führen kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die Schwerwiegenden UE kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

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: Vollständige Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

In diesem Anhang 4-G werden zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.1.3. präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert dargestellt, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Anhang 4-G1: Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Mortalität

Nicht zutreffend.

Anhang 4-G2: Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität**PASI**

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einer PASI 50-Response zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einer PASI 50- Response, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	21/22 (95,5%)	9/14 (64,3%)	6,45 [0,77; 54,41] p=0,0779	1,29 [0,90; 1,84] p=0,1645	21,30% [-6,70%; 49,30%] p=0,1363
Anteil der Patienten mit einer PASI 50- Response, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0475					
Weiblich	6/7 (85,7%)	5/6 (83,3%)	1,20 [0,06; 24,47] p=0,9093	1,03 [0,64; 1,64] p=0,9062	2,40% [-37,10%; 41,90%] p=0,9060
Männlich	15/15 (100,0%)	4/8 (50,0%)	NA [NA; NA] p=NA	2,00 [1,00; 4,00] p=0,0499	50,00% [15,40%; 84,60%] p=0,0047
Anteil der Patienten mit einer PASI 50- Response, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,5352					
<70 kg	14/15 (93,3%)	6/10 (60,0%)	9,33 [0,85; 101,95] p=0,0455	1,56 [0,92; 2,63] p=0,0983	33,30% [0,50%; 66,20%] p=0,0469
≥70 kg	7/7 (100,0%)	3/4 (75,0%)	NA [NA; NA] p=NA	1,33 [0,76; 2,35] p=0,3190	25,00% [-17,40%; 67,40%] p=0,2482
Anteil der Patienten mit einer PASI 50- Response, Subgruppe: Alter zu Diagnosestellung, Interaktion: p=0,1776					
<8 Jahre	9/9 (100,0%)	5/9 (55,6%)	NA [NA; NA] p=NA	1,80 [1,00; 3,23] p=0,0487	44,40% [12,00%; 76,90%] p=0,0073
≥8 Jahre	12/13 (92,3%)	4/5 (80,0%)	3,00 [0,15; 59,89] p=0,4695	1,15 [0,72; 1,84] p=0,5468	12,30% [-25,60%; 50,20%] p=0,5248

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einer PASI 50- Response, Subgruppe: PASI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,4350					
<20	11/12 (91,7%)	6/10 (60,0%)	7,33 [0,66; 81,36] p=0,0847	1,53 [0,90; 2,61] p=0,1198	31,70% [-2,50%; 65,80%] p=0,0692
≥20	10/10 (100,0%)	3/4 (75,0%)	NA [NA; NA] p=NA	1,33 [0,76; 2,35] p=0,3190	25,00% [-17,40%; 67,40%] p=0,2482
Anteil der Patienten mit einer PASI 50- Response, Subgruppe: IGA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,6428					
<4	15/16 (93,8%)	5/9 (55,6%)	12,00 [1,07; 134,11] p=0,0247	1,69 [0,93; 3,07] p=0,0863	38,20% [3,60%; 72,80%] p=0,0303
=4	6/6 (100,0%)	4/5 (80,0%)	NA [NA; NA] p=NA	1,25 [0,81; 1,94] p=0,3183	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635
Anteil der Patienten mit einer PASI 50- Response, Subgruppe: BSA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,0887					
<20%	11/11 (100,0%)	2/5 (40,0%)	NA [NA; NA] p=NA	2,50 [0,85; 7,31] p=0,0943	60,00% [17,10%; 100,00%] p=0,0062
≥20%	10/11 (90,9%)	7/9 (77,8%)	2,86 [0,21; 37,99] p=0,4252	1,17 [0,79; 1,74] p=0,4401	13,10% [-18,90%; 45,20%] p=0,4218
Anteil der Patienten mit einer PASI 50- Response, Subgruppe: Psoriasis-Arthritis, Interaktion: p=NA					
Nein	21/22 (95,5%)	9/14 (64,3%)	11,67 [1,19; 114,59] p=0,0159	1,49 [0,99; 2,22] p=0,0533	31,20% [4,60%; 57,70%] p=0,0215
Anteil der Patienten mit einer PASI 50- Response, Subgruppe: CDLQI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,1113					
<10	11/12 (91,7%)	5/6 (83,3%)	2,20 [0,11; 42,73] p=0,6063	1,10 [0,74; 1,64] p=0,6375	8,30% [-25,30%; 42,00%] p=0,6276
≥10	10/10 (100,0%)	4/8 (50,0%)	NA [NA; NA] p=NA	2,00 [1,00; 4,00] p=0,0499	50,00% [15,40%; 84,60%] p=0,0047

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)					

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einer PASI 75- Response, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	17/22 (77,3%)	8/14 (57,1%)	1,87 [0,36; 9,62] p=0,4656	1,18 [0,74; 1,89] p=0,4814	11,90% [-20,40%; 44,30%] p=0,4697
Anteil der Patienten mit einer PASI 75- Response, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4497					
Weiblich	5/7 (71,4%)	4/6 (66,7%)	1,25 [0,12; 13,24] p=0,8586	1,07 [0,51; 2,23] p=0,8539	4,80% [-45,70%; 55,20%] p=0,8532
Männlich	12/15 (80,0%)	4/8 (50,0%)	4,00 [0,61; 26,12] p=0,1453	1,60 [0,77; 3,35] p=0,2118	30,00% [-10,10%; 70,10%] p=0,1428
Anteil der Patienten mit einer PASI 75- Response, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9677					
<70 kg	12/15 (80,0%)	6/10 (60,0%)	2,67 [0,45; 15,96] p=0,2850	1,33 [0,76; 2,35] p=0,3190	20,00% [-16,50%; 56,50%] p=0,2827
≥70 kg	5/7 (71,4%)	2/4 (50,0%)	2,50 [0,19; 32,19] p=0,4980	1,43 [0,48; 4,23] p=0,5198	21,40% [-37,90%; 80,80%] p=0,4791
Anteil der Patienten mit einer PASI 75- Response, Subgruppe: Alter zu Diagnosestellung, Interaktion: p=0,7180					
<8 Jahre	6/9 (66,7%)	4/9 (44,4%)	2,50 [0,37; 16,89] p=0,3566	1,50 [0,63; 3,56] p=0,3578	22,20% [-22,50%; 67,00%] p=0,3304
≥8 Jahre	11/13 (84,6%)	4/5 (80,0%)	1,38 [0,10; 19,64] p=0,8191	1,06 [0,64; 1,74] p=0,8245	4,60% [-35,60%; 44,80%] p=0,8218

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einer PASI 75- Response, Subgruppe: PASI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,6596					
<20%	9/12 (75,0%)	6/10 (60,0%)	2,00 [0,32; 12,33] p=0,4624	1,25 [0,68; 2,28] p=0,4678	15,00% [-24,00%; 54,00%] p=0,4511
≥20%	8/10 (80,0%)	2/4 (50,0%)	4,00 [0,33; 48,66] p=0,2794	1,60 [0,57; 4,47] p=0,3701	30,00% [-24,90%; 84,90%] p=0,2843
Anteil der Patienten mit einer PASI 75- Response, Subgruppe: IGA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,5433					
<4	12/16 (75,0%)	4/9 (44,4%)	3,75 [0,66; 21,25] p=0,1344	1,69 [0,77; 3,69] p=0,1904	30,60% [-8,20%; 69,30%] p=0,1225
=4	5/6 (83,3%)	4/5 (80,0%)	1,25 [0,06; 26,87] p=0,8918	1,04 [0,59; 1,83] p=0,8875	3,30% [-42,70%; 49,40%] p=0,8871
Anteil der Patienten mit einer PASI 75- Response, Subgruppe: BSA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,0756					
<20%	10/11 (90,9%)	2/5 (40,0%)	15,00 [0,98; 228,90] p=0,0348	2,27 [0,76; 6,76] p=0,1398	50,90% [4,70%; 97,10%] p=0,0307
≥20%	7/11 (63,6%)	6/9 (66,7%)	0,88 [0,14; 5,58] p=0,8904	0,95 [0,50; 1,81] p=0,8872	-3,00% [-44,90%; 38,90%] p=0,8873
Anteil der Patienten mit einer PASI 75- Response, Subgruppe: Psoriasis-Arthritis, Interaktion: p=NA					
Nein	17/22 (77,3%)	8/14 (57,1%)	2,55 [0,60; 10,92] p=0,2076	1,35 [0,81; 2,25] p=0,2434	20,10% [-11,20%; 51,40%] p=0,2072
Anteil der Patienten mit einer PASI 75- Response, Subgruppe: CDLQI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,1656					
<10	8/12 (66,7%)	4/6 (66,7%)	1,00 [0,13; 8,00] p=1,0000	1,00 [0,50; 2,00] p=1,0000	0,00% [-46,20%; 46,20%] p=1,0000
≥10	9/10 (90,0%)	4/8 (50,0%)	9,00 [0,75; 108,31] p=0,0673	1,80 [0,87; 3,71] p=0,1111	40,00% [0,70%; 79,30%] p=0,0462

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)					

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einer PASI 90- Response, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	12/22 (54,5%)	6/14 (42,9%)	1,38 [0,30; 6,26] p=0,6850	1,16 [0,57; 2,37] p=0,6831	7,40% [-27,40%; 42,20%] p=0,6758
Anteil der Patienten mit einer PASI 90- Response, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5565					
Weiblich	4/7 (57,1%)	2/6 (33,3%)	2,67 [0,28; 25,64] p=0,4095	1,71 [0,47; 6,29] p=0,4167	23,80% [-28,80%; 76,40%] p=0,3750
Männlich	8/15 (53,3%)	4/8 (50,0%)	1,14 [0,20; 6,37] p=0,8815	1,07 [0,46; 2,47] p=0,8802	3,30% [-39,50%; 46,20%] p=0,8789
Anteil der Patienten mit einer PASI 90- Response, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4248					
<70 kg	8/15 (53,3%)	5/10 (50,0%)	1,14 [0,23; 5,67] p=0,8728	1,07 [0,49; 2,33] p=0,8712	3,30% [-36,60%; 43,30%] p=0,8702
≥70 kg	4/7 (57,1%)	1/4 (25,0%)	4,00 [0,27; 60,33] p=0,3261	2,29 [0,37; 14,03] p=0,3719	32,10% [-23,90%; 88,20%] p=0,2612
Anteil der Patienten mit einer PASI 90- Response, Subgruppe: Alter zu Diagnosestellung, Interaktion: p=0,7846					
<8 Jahre	3/9 (33,3%)	3/9 (33,3%)	1,00 [0,14; 7,10] p=1,0000	1,00 [0,27; 3,69] p=1,0000	0,00% [-43,60%; 43,60%] p=1,0000
≥8 Jahre	9/13 (69,2%)	3/5 (60,0%)	1,50 [0,18; 12,78] p=0,7176	1,15 [0,52; 2,57] p=0,7266	9,20% [-40,50%; 59,00%] p=0,7160

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einer PASI 90- Response, Subgruppe: PASI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,2791					
<20	4/12 (33,3%)	4/10 (40,0%)	0,75 [0,13; 4,29] p=0,7518	0,83 [0,28; 2,51] p=0,7459	-6,70% [-47,10%; 33,70%] p=0,7465
≥20	8/10 (80,0%)	2/4 (50,0%)	4,00 [0,33; 48,66] p=0,2794	1,60 [0,57; 4,47] p=0,3701	30,00% [-24,90%; 84,90%] p=0,2843
Anteil der Patienten mit einer PASI 90- Response, Subgruppe: IGA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,0697					
<4	9/16 (56,3%)	2/9 (22,2%)	4,50 [0,70; 28,79] p=0,1070	2,53 [0,69; 9,25] p=0,1603	34,00% [-2,40%; 70,50%] p=0,0673
=4	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
Anteil der Patienten mit einer PASI 90- Response, Subgruppe: BSA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,5730					
<20%	5/11 (45,5%)	1/5 (20,0%)	3,33 [0,28; 40,29] p=0,3452	2,27 [0,35; 14,73] p=0,3892	25,50% [-20,30%; 71,20%] p=0,2757
≥20%	7/11 (63,6%)	5/9 (55,6%)	1,40 [0,23; 8,46] p=0,7206	1,15 [0,55; 2,39] p=0,7174	8,10% [-35,10%; 51,20%] p=0,7136
Anteil der Patienten mit einer PASI 90- Response, Subgruppe: Psoriasis-Arthritis, Interaktion: p=NA					
Nein	12/22 (54,5%)	6/14 (42,9%)	1,60 [0,41; 6,18] p=0,5002	1,27 [0,62; 2,60] p=0,5086	11,70% [-21,60%; 44,90%] p=0,4907
Anteil der Patienten mit einer PASI 90- Response, Subgruppe: CDLQI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,3555					
<10	4/12 (33,3%)	2/6 (33,3%)	1,00 [0,13; 8,00] p=1,0000	1,00 [0,25; 4,00] p=1,0000	0,00% [-46,20%; 46,20%] p=1,0000
≥10	8/10 (80,0%)	4/8 (50,0%)	4,00 [0,50; 31,98] p=0,1923	1,60 [0,75; 3,42] p=0,2249	30,00% [-12,60%; 72,60%] p=0,1675

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)					

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einer PASI 100- Response, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	8/22 (36,4%)	2/14 (14,3%)	2,51 [0,43; 14,63] p=0,3099	1,95 [0,51; 7,52] p=0,3308	17,70% [-12,80%; 48,20%] p=0,2561
Anteil der Patienten mit einer PASI 100- Response, Subgruppe: Psoriasis-Arthritis, Interaktion: p=NA					
Nein	8/22 (36,4%)	2/14 (14,3%)	3,43 [0,61; 19,35] p=0,1551	2,54 [0,63; 10,29] p=0,1899	22,10% [-5,10%; 49,30%] p=0,1117
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)					

IGA

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0 oder 1 zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem IGA Score von 0 oder 1, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	16/22 (72,7%)	8/14 (57,1%)	1,44 [0,30; 6,97] p=0,6584	1,12 [0,69; 1,82] p=0,6599	7,50% [-25,80%; 40,90%] p=0,6580
Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0 oder 1, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2282					
Weiblich	4/7 (57,1%)	4/6 (66,7%)	0,67 [0,07; 6,41] p=0,7353	0,86 [0,36; 2,02] p=0,7239	-9,50% [-62,10%; 43,10%] p=0,7227
Männlich	12/15 (80,0%)	4/8 (50,0%)	4,00 [0,61; 26,12] p=0,1453	1,60 [0,77; 3,35] p=0,2118	30,00% [-10,10%; 70,10%] p=0,1428
Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0 oder 1, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3650					
<70 kg	10/15 (66,7%)	6/10 (60,0%)	1,33 [0,25; 7,01] p=0,7389	1,11 [0,60; 2,06] p=0,7390	6,70% [-31,90%; 45,30%] p=0,7351
≥70 kg	6/7 (85,7%)	2/4 (50,0%)	6,00 [0,34; 107,42] p=0,2225	1,71 [0,61; 4,78] p=0,3030	35,70% [-19,70%; 91,10%] p=0,2067
Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0 oder 1, Subgruppe: Alter zu Diagnosestellung, Interaktion: p=0,3939					
<8 Jahre	5/9 (55,6%)	5/9 (55,6%)	1,00 [0,16; 6,42] p=1,0000	1,00 [0,44; 2,29] p=1,0000	0,00% [-45,90%; 45,90%] p=1,0000
≥ 8 Jahre	11/13 (84,6%)	3/5 (60,0%)	3,67 [0,35; 38,03] p=0,2742	1,41 [0,67; 2,99] p=0,3704	24,60% [-22,60%; 71,80%] p=0,3068
Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0 oder 1, Subgruppe: PASI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,6701					
<20	7/12 (58,3%)	5/10 (50,0%)	1,40 [0,26; 7,58] p=0,7025	1,17 [0,53; 2,55] p=0,6995	8,30% [-33,40%; 50,00%] p=0,6953
≥20	9/10 (90,0%)	3/4 (75,0%)	3,00 [0,14; 64,26] p=0,4850	1,20 [0,66; 2,19] p=0,5530	15,00% [-31,30%; 61,30%] p=0,5257

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem IGA Score von 0 oder 1, Subgruppe: IGA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,6599					
<4	11/16 (68,8%)	4/9 (44,4%)	2,75 [0,51; 14,86] p=0,2433	1,55 [0,69; 3,45] p=0,2862	24,30% [-15,30%; 63,90%] p=0,2292
=4	5/6 (83,3%)	4/5 (80,0%)	1,25 [0,06; 26,87] p=0,8918	1,04 [0,59; 1,83] p=0,8875	3,30% [-42,70%; 49,40%] p=0,8871
Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0 oder 1, Subgruppe: BSA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,4613					
<20%	8/11 (72,7%)	2/5 (40,0%)	4,00 [0,43; 37,11] p=0,2249	1,82 [0,59; 5,64] p=0,3010	32,70% [-17,60%; 83,10%] p=0,2028
≥20%	8/11 (72,7%)	6/9 (66,7%)	1,33 [0,20; 9,08] p=0,7743	1,09 [0,61; 1,96] p=0,7713	6,10% [-34,50%; 46,60%] p=0,7694
Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0 oder 1, Subgruppe: Psoriasis-Arthritis, Interaktion: p=NA					
Nein	16/22 (72,7%)	8/14 (57,1%)	2,00 [0,49; 8,23] p=0,3404	1,27 [0,76; 2,14] p=0,3641	15,60% [-16,30%; 47,50%] p=0,3385
Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0 oder 1, Subgruppe: CDLQI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,3488					
<10	8/12 (66,7%)	4/6 (66,7%)	1,00 [0,13; 8,00] p=1,0000	1,00 [0,50; 2,00] p=1,0000	0,00% [-46,20%; 46,20%] p=1,0000
≥10	8/10 (80,0%)	4/8 (50,0%)	4,00 [0,50; 31,98] p=0,1923	1,60 [0,75; 3,42] p=0,2249	30,00% [-12,60%; 72,60%] p=0,1675
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)					

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0 zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem IGA Score von 0, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	9/22 (40,9%)	2/14 (14,3%)	3,06 [0,52; 17,82] p=0,2149	2,19 [0,58; 8,26] p=0,2472	22,10% [-8,60%; 52,80%] p=0,1586
Anteil der Patienten mit einem IGA Score von 0, Subgruppe: Psoriasis-Arthritis, Interaktion: p=NA					
Nein	9/22 (40,9%)	2/14 (14,3%)	4,15 [0,74; 23,23] p=0,0955	2,86 [0,72; 11,36] p=0,1345	26,60% [-0,90%; 54,20%] p=0,0581
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)					

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

BSA

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die prozentuale Verbesserung des BSA mit MMRM zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab				Etanercept				Guselkumab vs. Etanercept	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
BSA, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamt- population	22	27,45 (18,65)	15,82 (2,99)	-12,52 (3,67)	14	23,07 (8,76)	16,10 (2,49)	-11,68 (3,05)	-0,83 [-7,53; 5,86] p=0,8018	-0,05 [-0,72; 0,62]
BSA, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8789										
Weiblich	7	39,43 (20,02)	15,85 (3,62)	-18,92 (4,49)	6	19,50 (3,73)	14,48 (4,12)	-19,71 (5,11)	0,79 [-15,80; 17,38] p=0,9172	0,06 [-1,03; 1,15]
Männlich	15	21,87 (15,65)	12,77 (1,59)	-13,37 (1,99)	8	25,75 (10,65)	13,88 (2,21)	-11,83 (2,75)	-1,54 [-8,65; 5,56] p=0,6558	-0,19 [-1,05; 0,67]
BSA, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4599										
<70 kg	15	27,53 (20,23)	11,92 (1,76)	-18,36 (2,19)	10	23,90 (10,20)	14,62 (2,21)	-14,37 (2,75)	-3,99 [-11,30; 3,30] p=0,2687	-0,45 [-1,26; 0,36]
≥70 kg	7	27,29 (16,20)	15,76 (2,72)	-11,55 (3,40)	4	21,00 (3,46)	16,18 (3,63)	-11,03 (4,53)	-0,53 [-13,80; 12,72] p=0,9294	-0,05 [-1,28; 1,18]
BSA, Subgruppe: Alter zu Diagnosestellung, Interaktion: p=0,2955										
<8 Jahre	9	26,56 (16,05)	16,12 (2,40)	-12,46 (3,08)	9	24,22 (10,70)	15,18 (2,45)	-12,97 (3,13)	0,51 [-8,87; 9,88] p=0,9100	0,05 [-0,87; 0,98]
≥8 Jahre	13	28,08 (20,88)	11,51 (1,51)	-18,25 (1,89)	5	21,00 (3,46)	14,40 (2,45)	-14,64 (3,07)	-3,62 [-11,30; 4,11] p=0,3342	-0,51 [-1,55; 0,54]

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

	Guselkumab				Etanercept				Guselkumab vs. Etanercept	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
BSA, Subgruppe: PASI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,2685										
<20%	12	19,58 (15,93)	11,26 (1,01)	-11,25 (1,27)	10	20,30 (5,91)	11,01 (1,16)	-11,34 (1,46)	0,09 [-3,97; 4,15] p=0,9643	0,02 [-0,82; 0,86]
≥20%	10	36,90 (17,88)	16,62 (3,50)	-22,86 (4,37)	4	30,00 (11,75)	21,98 (5,57)	-16,08 (6,96)	-6,78 [-25,00; 11,47] p=0,4309	-0,46 [-1,63; 0,72]
BSA, Subgruppe: IGA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,4202										
<4	16	30,75 (20,64)	14,28 (1,91)	-17,47 (2,39)	9	23,00 (9,67)	17,41 (2,61)	-13,09 (3,25)	-4,38 [-12,80; 4,06] p=0,2937	-0,44 [-1,27; 0,39]
=4	6	18,67 (7,47)	11,28 (2,65)	-12,41 (3,34)	5	23,20 (7,89)	9,71 (2,91)	-13,93 (3,65)	1,52 [-10,10; 13,16] p=0,7713	0,17 [-1,02; 1,36]
BSA, Subgruppe: BSA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,8792										
<20%	11	14,27 (3,32)	7,60 (0,83)	-9,18 (1,05)	5	16,00 (3,16)	10,11 (1,35)	-5,60 (1,73)	-3,58 [-7,96; 0,81] p=0,1029	-0,94 [-2,06; 0,18]
≥20%	11	40,64 (18,36)	17,84 (3,00)	-20,82 (3,75)	9	27,00 (8,43)	18,72 (3,34)	-19,65 (4,18)	-1,18 [-13,60; 11,27] p=0,8442	-0,09 [-0,97; 0,79]
BSA, Subgruppe: Psoriasis-Arthritis, Interaktion: p=NA										
Nein	22	27,45 (18,65)	13,28 (1,51)	-16,02 (1,89)	14	23,07 (8,76)	14,91 (1,93)	-13,57 (2,41)	-2,45 [-8,70; 3,80] p=0,4311	-0,27 [-0,94; 0,41]
BSA, Subgruppe: CDLQI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,0212										
<10	12	23,75 (15,03)	15,04 (1,79)	-10,22 (2,28)	6	22,50 (4,04)	11,48 (2,53)	-14,56 (3,21)	4,34 [-4,06; 12,74] p=0,2881	0,53 [-0,47; 1,52]
≥10	10	31,90 (22,25)	10,95 (2,20)	-22,74 (2,71)	8	23,50 (11,41)	17,89 (2,58)	-13,38 (3,16)	-9,36 [-18,30; -0,40] p=0,0416	-1,02 [-2,02; -0,02]

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

	Guselkumab				Etanercept				Guselkumab vs. Etanercept	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
a: Der LS-Mean wurde anhand des MMRM unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten berechnet. Das Modell enthielt den Baseline PRO Score, die Periode, die Behandlungsgruppe sowie die Randomisierung der Stratifikationsfaktoren als festen Faktor, das Individuum als zufälligen Faktor. Für die Hauptanalyse wurde eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Matrix verwendet, während für die Subgruppenanalyse aufgrund der begrenzten Stichprobengröße in einigen Kategorien der Subgruppe eine Matrix mit Compound Symmetry verwendet wurde b: Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)										

Anhang 4-G3: Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

CDLQI

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 – Symptome und Gefühle zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Symptome und Gefühle, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	19/22 (86,4%)	9/14 (64,3%)	4,03 [0,60; 27,04] p=0,1553	1,32 [0,85; 2,04] p=0,2123	20,70% [-9,20%; 50,60%] p=0,1745
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Symptome und Gefühle, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2059					
Weiblich	7/7 (100,0%)	4/6 (66,7%)	NA [NA; NA] p=NA	1,50 [0,85; 2,64] p=0,1601	33,30% [-4,40%; 71,10%] p=0,0833
Männlich	12/15 (80,0%)	5/8 (62,5%)	2,40 [0,35; 16,21] p=0,3733	1,28 [0,71; 2,32] p=0,4149	17,50% [-21,70%; 56,70%] p=0,3813
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Symptome und Gefühle, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1434					
Europa	17/19 (89,5%)	9/11 (81,8%)	1,89 [0,23; 15,74] p=0,5589	1,09 [0,80; 1,50] p=0,5819	7,70% [-19,00%; 34,30%] p=0,5733
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Symptome und Gefühle, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6663					
<70 kg	13/15 (86,7%)	7/10 (70,0%)	2,79 [0,37; 20,82] p=0,3173	1,24 [0,79; 1,95] p=0,3541	16,70% [-16,50%; 49,90%] p=0,3252
≥70 kg	6/7 (85,7%)	2/4 (50,0%)	6,00 [0,34; 107,42] p=0,2225	1,71 [0,61; 4,78] p=0,3030	35,70% [-19,70%; 91,10%] p=0,2067
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Symptome und Gefühle, Subgruppe: Alter zu Diagnosestellung, Interaktion: p=0,3793					
<8 Jahre	7/9 (77,8%)	6/9 (66,7%)	1,75 [0,21; 14,22] p=0,6091	1,17 [0,65; 2,08] p=0,6019	11,10% [-30,00%; 52,20%] p=0,5959
≥8 Jahre	12/13 (92,3%)	3/5 (60,0%)	8,00 [0,53; 120,65] p=0,1094	1,54 [0,74; 3,20] p=0,2492	32,30% [-13,00%; 77,60%] p=0,1623

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Symptome und Gefühle, Subgruppe: PASI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,1733					
<20	10/12 (83,3%)	5/10 (50,0%)	5,00 [0,70; 35,49] p=0,1025	1,67 [0,85; 3,25] p=0,1348	33,30% [-4,10%; 70,80%] p=0,0813
≥20	9/10 (90,0%)	4/4 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	0,90 [0,73; 1,11] p=0,3175	-10,00% [-28,60%; 8,60%] p=0,2918
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Symptome und Gefühle, Subgruppe: IGA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,4236					
<4	14/16 (87,5%)	5/9 (55,6%)	5,60 [0,77; 40,59] p=0,0786	1,57 [0,85; 2,91] p=0,1464	31,90% [-4,30%; 68,20%] p=0,0844
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Symptome und Gefühle, Subgruppe: BSA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,1563					
<20%	10/11 (90,9%)	2/5 (40,0%)	15,00 [0,98; 228,90] p=0,0348	2,27 [0,76; 6,76] p=0,1398	50,90% [4,70%; 97,10%] p=0,0307
≥20%	9/11 (81,8%)	7/9 (77,8%)	1,29 [0,14; 11,54] p=0,8266	1,05 [0,67; 1,64] p=0,8242	4,00% [-31,40%; 39,50%] p=0,8233
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Symptome und Gefühle, Subgruppe: Psoriasis-Arthritis, Interaktion: p=NA					
Nein	19/22 (86,4%)	9/14 (64,3%)	3,52 [0,69; 18,07] p=0,1256	1,34 [0,88; 2,05] p=0,1726	22,10% [-6,80%; 51,00%] p=0,1344
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Symptome und Gefühle, Subgruppe: CDLQI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,6529					
<10	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
≥10	9/10 (90,0%)	5/8 (62,5%)	5,40 [0,44; 66,67] p=0,1753	1,44 [0,81; 2,56] p=0,2140	27,50% [-10,90%; 65,90%] p=0,1599

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)					

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 – Freizeit zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Freizeit, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	20/22 (90,9%)	11/14 (78,6%)	2,15 [0,22; 20,88] p=0,5282	1,09 [0,82; 1,46] p=0,5453	7,60% [-16,60%; 31,80%] p=0,5369
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Freizeit, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5012					
Weiblich	6/7 (85,7%)	5/6 (83,3%)	1,20 [0,06; 24,47] p=0,9093	1,03 [0,64; 1,64] p=0,9062	2,40% [-37,10%; 41,90%] p=0,9060
Männlich	14/15 (93,3%)	6/8 (75,0%)	4,67 [0,35; 61,83] p=0,2239	1,24 [0,82; 1,90] p=0,3101	18,30% [-14,20%; 50,90%] p=0,2697
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Freizeit, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7235					
Europa	18/19 (94,7%)	10/11 (90,9%)	1,80 [0,10; 31,99] p=0,6905	1,04 [0,84; 1,29] p=0,7067	3,80% [-15,90%; 23,60%] p=0,7038
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Freizeit, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2420					
<70 kg	13/15 (86,7%)	8/10 (80,0%)	1,63 [0,19; 13,93] p=0,6625	1,08 [0,75; 1,56] p=0,6699	6,70% [-23,50%; 36,80%] p=0,6650
≥70 kg	7/7 (100,0%)	3/4 (75,0%)	NA [NA; NA] p=NA	1,33 [0,76; 2,35] p=0,3190	25,00% [-17,40%; 67,40%] p=0,2482

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Freizeit, Subgruppe: Alter zu Diagnosestellung, Interaktion: p=0,8934					
<8 Jahre	8/9 (88,9%)	7/9 (77,8%)	2,29 [0,17; 30,96] p=0,5388	1,14 [0,75; 1,74] p=0,5319	11,10% [-22,90%; 45,20%] p=0,5224
≥8 Jahre	12/13 (92,3%)	4/5 (80,0%)	3,00 [0,15; 59,89] p=0,4695	1,15 [0,72; 1,84] p=0,5468	12,30% [-25,60%; 50,20%] p=0,5248
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Freizeit, Subgruppe: PASI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,1618					
<20	10/12 (83,3%)	8/10 (80,0%)	1,25 [0,14; 10,94] p=0,8437	1,04 [0,70; 1,55] p=0,8415	3,30% [-29,20%; 35,90%] p=0,8409
≥20	10/10 (100,0%)	3/4 (75,0%)	NA [NA; NA] p=NA	1,33 [0,76; 2,35] p=0,3190	25,00% [-17,40%; 67,40%] p=0,2482
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Freizeit, Subgruppe: IGA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,7788					
<4	15/16 (93,8%)	8/9 (88,9%)	1,88 [0,10; 34,13] p=0,6735	1,05 [0,81; 1,37] p=0,6919	4,90% [-18,90%; 28,60%] p=0,6878
=4	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
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Freizeit, Subgruppe: BSA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,4101					
<20%	10/11 (90,9%)	3/5 (60,0%)	6,67 [0,44; 101,73] p=0,1551	1,51 [0,72; 3,17] p=0,2709	30,90% [-15,30%; 77,10%] p=0,1896
≥20%	10/11 (90,9%)	8/9 (88,9%)	1,25 [0,07; 23,26] p=0,8839	1,02 [0,76; 1,38] p=0,8821	2,00% [-24,60%; 28,70%] p=0,8819
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Freizeit, Subgruppe: Psoriasis-Arthritis, Interaktion: p=NA					
Nein	20/22 (90,9%)	11/14 (78,6%)	2,73 [0,39; 18,88] p=0,3035	1,16 [0,85; 1,57] p=0,3467	12,30% [-12,30%; 37,00%] p=0,3261

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Freizeit, Subgruppe: CDLQI Wert zu Baseline, Interaktion: p=NA					
<10	12/12 (100,0%)	6/6 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA
≥10	8/10 (80,0%)	5/8 (62,5%)	2,40 [0,29; 19,78] p=0,4234	1,28 [0,69; 2,38] p=0,4350	17,50% [-24,20%; 59,20%] p=0,4109
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)					

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 – Schule oder Ferien zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schule oder Ferien, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	20/22 (90,9%)	12/14 (85,7%)	0,93 [0,08; 11,43] p=0,9579	0,99 [0,80; 1,24] p=0,9546	-0,60% [-21,60%; 20,50%] p=0,9564
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schule oder Ferien, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8115					
Weiblich	6/7 (85,7%)	5/6 (83,3%)	1,20 [0,06; 24,47] p=0,9093	1,03 [0,64; 1,64] p=0,9062	2,40% [-37,10%; 41,90%] p=0,9060
Männlich	14/15 (93,3%)	7/8 (87,5%)	2,00 [0,11; 36,95] p=0,6437	1,07 [0,79; 1,43] p=0,6678	5,80% [-20,30%; 32,00%] p=0,6621
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schule oder Ferien, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0176					
Europa	17/19 (89,5%)	11/11 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	0,90 [0,77; 1,04] p=0,1575	-10,50% [-24,30%; 3,30%] p=0,1349

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schule oder Ferien, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=NA					
<70 kg	13/15 (86,7%)	8/10 (80,0%)	1,63 [0,19; 13,93] p=0,6625	1,08 [0,75; 1,56] p=0,6699	6,70% [-23,50%; 36,80%] p=0,6650
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schule oder Ferien, Subgruppe: Alter zu Diagnosestellung, Interaktion: p=NA					
<8 Jahre	7/9 (77,8%)	7/9 (77,8%)	1,00 [0,11; 9,23] p=1,0000	1,00 [0,61; 1,64] p=1,0000	0,00% [-38,40%; 38,40%] p=1,0000
≥8 Jahre	13/13 (100,0%)	5/5 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schule oder Ferien, Subgruppe: PASI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,2751					
<20	11/12 (91,7%)	8/10 (80,0%)	2,75 [0,21; 35,84] p=0,4379	1,15 [0,80; 1,63] p=0,4507	11,70% [-17,60%; 41,00%] p=0,4353
≥20	9/10 (90,0%)	4/4 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	0,90 [0,73; 1,11] p=0,3175	-10,00% [-28,60%; 8,60%] p=0,2918
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schule oder Ferien, Subgruppe: IGA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,2278					
<4	14/16 (87,5%)	8/9 (88,9%)	0,88 [0,07; 11,24] p=0,9199	0,98 [0,73; 1,32] p=0,9170	-1,40% [-27,50%; 24,80%] p=0,9171
=4	6/6 (100,0%)	4/5 (80,0%)	NA [NA; NA] p=NA	1,25 [0,81; 1,94] p=0,3183	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schule oder Ferien, Subgruppe: BSA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,0960					
<20%	10/11 (90,9%)	3/5 (60,0%)	6,67 [0,44; 101,73] p=0,1551	1,51 [0,72; 3,17] p=0,2709	30,90% [-15,30%; 77,10%] p=0,1896
≥20%	10/11 (90,9%)	9/9 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	0,91 [0,75; 1,10] p=0,3175	-9,10% [-26,10%; 7,90%] p=0,2943
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schule oder Ferien, Subgruppe: Psoriasis-Arthritis, Interaktion: p=NA					
Nein	20/22 (90,9%)	12/14 (85,7%)	1,67 [0,21; 13,43] p=0,6336	1,06 [0,82; 1,36] p=0,6464	5,20% [-16,70%; 27,10%] p=0,6422

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schule oder Ferien, Subgruppe: CDLQI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,0243					
<10	10/12 (83,3%)	6/6 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	0,83 [0,65; 1,07] p=0,1579	-16,70% [-37,80%; 4,40%] p=0,1213
≥10	10/10 (100,0%)	6/8 (75,0%)	NA [NA; NA] p=NA	1,33 [0,89; 1,99] p=0,1587	25,00% [-5,00%; 55,00%] p=0,1025
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)					

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 – persönliche Beziehungen zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - persönliche Beziehungen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	21/22 (95,5%)	11/14 (78,6%)	NA [NA; NA] p=NA	1,13 [0,92; 1,39] p=0,2485	10,90% [-7,50%; 29,40%] p=0,2438
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - persönliche Beziehungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5067					
Weiblich	7/7 (100,0%)	5/6 (83,3%)	NA [NA; NA] p=NA	1,20 [0,84; 1,72] p=0,3180	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733
Männlich	14/15 (93,3%)	6/8 (75,0%)	4,67 [0,35; 61,83] p=0,2239	1,24 [0,82; 1,90] p=0,3101	18,30% [-14,20%; 50,90%] p=0,2697
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - persönliche Beziehungen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=NA					
Europa	19/19 (100,0%)	11/11 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - persönliche Beziehungen, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=NA					
≥70 kg	7/7 (100,0%)	4/4 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA
<70 kg	14/15 (93,3%)	7/10 (70,0%)	6,00 [0,52; 68,72] p=0,1266	1,33 [0,87; 2,04] p=0,1874	23,30% [-7,70%; 54,40%] p=0,1412
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - persönliche Beziehungen, Subgruppe: Alter zu Diagnosestellung, Interaktion: p=0,0583					
<8Jahre	9/9 (100,0%)	6/9 (66,7%)	NA [NA; NA] p=NA	1,50 [0,94; 2,38] p=0,0854	33,30% [2,50%; 64,10%] p=0,0339
≥8 Jahre	12/13 (92,3%)	5/5 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	0,92 [0,79; 1,08] p=0,3174	-7,70% [-22,20%; 6,80%] p=0,2979
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - persönliche Beziehungen, Subgruppe: PASI Wert zu Baseline, Interaktion: p=NA					
≥20	10/10 (100,0%)	4/4 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA
<20	11/12 (91,7%)	7/10 (70,0%)	4,71 [0,41; 54,83] p=0,1999	1,31 [0,84; 2,03] p=0,2298	21,70% [-10,80%; 54,10%] p=0,1903
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - persönliche Beziehungen, Subgruppe: IGA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,4818					
<4	15/16 (93,8%)	7/9 (77,8%)	4,29 [0,33; 55,59] p=0,2478	1,21 [0,83; 1,75] p=0,3243	16,00% [-13,70%; 45,60%] p=0,2908
=4	6/6 (100,0%)	4/5 (80,0%)	NA [NA; NA] p=NA	1,25 [0,81; 1,94] p=0,3183	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - persönliche Beziehungen, Subgruppe: BSA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,0978					
<20%	11/11 (100,0%)	3/5 (60,0%)	NA [NA; NA] p=NA	1,67 [0,81; 3,41] p=0,1618	40,00% [-2,90%; 82,90%] p=0,0679
≥20%	10/11 (90,9%)	8/9 (88,9%)	1,25 [0,07; 23,26] p=0,8839	1,02 [0,76; 1,38] p=0,8821	2,00% [-24,60%; 28,70%] p=0,8819

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - persönliche Beziehungen, Subgruppe: Psoriasis-Arthritis, Interaktion: p=NA					
Nein	21/22 (95,5%)	11/14 (78,6%)	5,73 [0,53; 61,75] p=0,1213	1,22 [0,91; 1,62] p=0,1858	16,90% [-6,30%; 40,10%] p=0,1536
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - persönliche Beziehungen, Subgruppe: CDLQI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,3444					
<10	12/12 (100,0%)	5/6 (83,3%)	NA [NA; NA] p=NA	1,20 [0,84; 1,72] p=0,3180	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733
≥10	9/10 (90,0%)	6/8 (75,0%)	3,00 [0,22; 40,93] p=0,4096	1,20 [0,77; 1,88] p=0,4274	15,00% [-20,30%; 50,30%] p=0,4049
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)					

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 – Schlaf zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schlaf, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	21/22 (95,5%)	12/14 (85,7%)	2,00 [0,05; 78,25] p=0,7389	1,03 [0,88; 1,21] p=0,7237	2,70% [-12,60%; 18,10%] p=0,7268
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schlaf, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3752					
Weiblich	7/7 (100,0%)	5/6 (83,3%)	NA [NA; NA] p=NA	1,20 [0,84; 1,72] p=0,3180	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733
Männlich	14/15 (93,3%)	7/8 (87,5%)	2,00 [0,11; 36,95] p=0,6437	1,07 [0,79; 1,43] p=0,6678	5,80% [-20,30%; 32,00%] p=0,6621

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schlaf, Subgruppe: Region, Interaktion: p=NA					
Europa	19/19 (100,0%)	11/11 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schlaf, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=NA					
<70 kg	14/15 (93,3%)	8/10 (80,0%)	3,50 [0,27; 44,95] p=0,3248	1,17 [0,83; 1,64] p=0,3716	13,30% [-14,50%; 41,20%] p=0,3475
≥70 kg	7/7 (100,0%)	4/4 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schlaf, Subgruppe: Alter zu Diagnosestellung, Interaktion: p=0,0896					
<8 Jahre	9/9 (100,0%)	7/9 (77,8%)	NA [NA; NA] p=NA	1,29 [0,91; 1,82] p=0,1584	22,20% [-4,90%; 49,40%] p=0,1088
≥8 Jahre	12/13 (92,3%)	5/5 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	0,92 [0,79; 1,08] p=0,3174	-7,70% [-22,20%; 6,80%] p=0,2979
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schlaf, Subgruppe: PASI Wert zu Baseline, Interaktion: p=NA					
<20	11/12 (91,7%)	8/10 (80,0%)	2,75 [0,21; 35,84] p=0,4379	1,15 [0,80; 1,63] p=0,4507	11,70% [-17,60%; 41,00%] p=0,4353
≥20	10/10 (100,0%)	4/4 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schlaf, Subgruppe: IGA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,3553					
<4	15/16 (93,8%)	8/9 (88,9%)	1,88 [0,10; 34,13] p=0,6735	1,05 [0,81; 1,37] p=0,6919	4,90% [-18,90%; 28,60%] p=0,6878
=4	6/6 (100,0%)	4/5 (80,0%)	NA [NA; NA] p=NA	1,25 [0,81; 1,94] p=0,3183	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schlaf, Subgruppe: BSA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,0223					
<20%	11/11 (100,0%)	3/5 (60,0%)	NA [NA; NA] p=NA	1,67 [0,81; 3,41] p=0,1618	40,00% [-2,90%; 82,90%] p=0,0679
≥20%	10/11 (90,9%)	9/9 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	0,91 [0,75;]	-9,10% [-26,10%;]

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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
				1,10] p=0,3175	7,90%] p=0,2943
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schlaf, Subgruppe: Psoriasis-Arthritis, Interaktion: p=NA					
Nein	21/22 (95,5%)	12/14 (85,7%)	3,50 [0,29; 42,77] p=0,3094	1,11 [0,88; 1,41] p=0,3642	9,70% [-10,60%; 30,00%] p=0,3468
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Schlaf, Subgruppe: CDLQI Wert zu Baseline, Interaktion: p=NA					
<10	12/12 (100,0%)	6/6 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA
≥10	9/10 (90,0%)	6/8 (75,0%)	3,00 [0,22; 40,93] p=0,4096	1,20 [0,77; 1,88] p=0,4274	15,00% [-20,30%; 50,30%] p=0,4049
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)					

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 – Behandlung zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Behandlung, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	22/22 (100,0%)	12/14 (85,7%)	NA [NA; NA] p=NA	1,09 [0,92; 1,29] p=0,3174	8,20% [-8,10%; 24,50%] p=0,3238
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Behandlung, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=1,0000					
Weiblich	7/7 (100,0%)	5/6 (83,3%)	NA [NA; NA] p=NA	1,20 [0,84; 1,72] p=0,3180	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733
Männlich	15/15 (100,0%)	7/8 (87,5%)	NA [NA; NA] p=NA	1,14 [0,88; 1,49] p=0,3177	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Behandlung, Subgruppe: Region, Interaktion: p=NA					
Europa	19/19 (100,0%)	11/11 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Behandlung, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=NA					
<70 kg	15/15 (100,0%)	8/10 (80,0%)	NA [NA; NA] p=NA	1,25 [0,92; 1,70] p=0,1582	20,00% [-4,80%; 44,80%] p=0,1138
≥70 kg	7/7 (100,0%)	4/4 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Behandlung, Subgruppe: Alter zu Diagnosestellung, Interaktion: p=NA					
<8Jahre	9/9 (100,0%)	7/9 (77,8%)	NA [NA; NA] p=NA	1,29 [0,91; 1,82] p=0,1584	22,20% [-4,90%; 49,40%] p=0,1088
≥8Jahre	13/13 (100,0%)	5/5 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Behandlung, Subgruppe: PASI Wert zu Baseline, Interaktion: p=NA					
<20	12/12 (100,0%)	8/10 (80,0%)	NA [NA; NA] p=NA	1,25 [0,92; 1,70] p=0,1582	20,00% [-4,80%; 44,80%] p=0,1138
≥20	10/10 (100,0%)	4/4 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Behandlung, Subgruppe: IGA Wert zu Baseline, Interaktion: p=1,0000					
<4	16/16 (100,0%)	8/9 (88,9%)	NA [NA; NA] p=NA	1,13 [0,89; 1,42] p=0,3176	11,10% [-9,40%; 31,60%] p=0,2888
=4	6/6 (100,0%)	4/5 (80,0%)	NA [NA; NA] p=NA	1,25 [0,81; 1,94] p=0,3183	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Behandlung, Subgruppe: BSA Wert zu Baseline, Interaktion: p=NA					
<20%	11/11 (100,0%)	3/5 (60,0%)	NA [NA; NA] p=NA	1,67 [0,81; 3,41] p=0,1618	40,00% [-2,90%; 82,90%] p=0,0679
≥20%	11/11 (100,0%)	9/9 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Behandlung, Subgruppe: Psoriasis-Arthritis, Interaktion: p=NA					
Nein	22/22 (100,0%)	12/14 (85,7%)	NA [NA; NA] p=NA	1,17 [0,94; 1,45] p=0,1577	14,30% [-4,00%; 32,60%] p=0,1266
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Subscore von 0 oder 1 - Behandlung, Subgruppe: CDLQI Wert zu Baseline, Interaktion: p=NA					
<10	12/12 (100,0%)	6/6 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA
≥10	10/10 (100,0%)	6/8 (75,0%)	NA [NA; NA] p=NA	1,33 [0,89; 1,99] p=0,1587	25,00% [-5,00%; 55,00%] p=0,1025
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)					

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1 zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	16/22 (72,7%)	2/14 (14,3%)	12,04 [1,95; 74,33] p=0,0043	3,90 [1,11; 13,76] p=0,0340	54,00% [24,30%; 83,60%] p=0,0004
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4363					
Weiblich	4/7 (57,1%)	1/6 (16,7%)	6,67 [0,49; 91,33] p=0,1508	3,43 [0,51; 22,94] p=0,2039	40,50% [-6,80%; 87,70%] p=0,0932
Männlich	12/15 (80,0%)	1/8 (12,5%)	28,00 [2,42; 323,70] p=0,0024	6,40 [1,01; 40,73] p=0,0493	67,50% [36,90%; 98,10%] p<0,0001

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1268					
<70 kg	10/15 (66,7%)	2/10 (20,0%)	8,00 [1,22; 52,69] p=0,0250	3,33 [0,92; 12,11] p=0,0674	46,70% [12,30%; 81,10%] p=0,0078
≥70 kg	6/7 (85,7%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	85,70% [59,80%; 100,00%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: Alter zu Diagnosestellung, Interaktion: p=0,0533					
<8 Jahre	5/9 (55,6%)	2/9 (22,2%)	4,38 [0,56; 33,95] p=0,1587	2,50 [0,65; 9,69] p=0,1850	33,30% [-9,00%; 75,70%] p=0,1227
≥8 Jahre	11/13 (84,6%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	84,60% [65,00%; 100,00%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: PASI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,4647					
<20	9/12 (75,0%)	1/10 (10,0%)	27,00 [2,34; 311,17] p=0,0029	7,50 [1,14; 49,54] p=0,0364	65,00% [34,20%; 95,80%] p<0,0001
≥20	7/10 (70,0%)	1/4 (25,0%)	7,00 [0,50; 97,75] p=0,1386	2,80 [0,49; 16,04] p=0,2475	45,00% [-6,10%; 96,10%] p=0,0841
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: IGA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,2529					
<4	13/16 (81,3%)	1/9 (11,1%)	34,67 [3,06; 393,19] p=0,0009	7,31 [1,14; 47,10] p=0,0363	70,10% [42,10%; 98,20%] p<0,0001
=4	3/6 (50,0%)	1/5 (20,0%)	4,00 [0,27; 60,33] p=0,3261	2,50 [0,36; 17,17] p=0,3514	30,00% [-23,20%; 83,20%] p=0,2690
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: BSA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,8912					
<20%	9/11 (81,8%)	1/5 (20,0%)	18,00 [1,24; 260,92] p=0,0219	4,09 [0,69; 24,14] p=0,1198	61,80% [20,00%; 100,00%] p=0,0038
≥20%	7/11 (63,6%)	1/9 (11,1%)	14,00 [1,25; 156,61] p=0,0201	5,73 [0,86; 38,33] p=0,0720	52,50% [17,50%; 87,60%] p=0,0033

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: Psoriasis-Arthritis, Interaktion: p=NA					
Nein	16/22 (72,7%)	2/14 (14,3%)	16,00 [2,73; 93,62] p=0,0007	5,09 [1,38; 18,84] p=0,0148	58,40% [32,30%; 84,60%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: CDLQI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,1082					
<10	9/12 (75,0%)	2/6 (33,3%)	6,00 [0,70; 51,10] p=0,0967	2,25 [0,69; 7,31] p=0,1772	41,70% [-3,30%; 86,60%] p=0,0694
≥10	7/10 (70,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	70,00% [41,60%; 98,40%] p<0,0001
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)					

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, die zu Baseline bereits einen CDQLI ≤1 aufwiesen, zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	14/20 (70,0%)	2/14 (14,3%)	10,48 [1,69; 64,88] p=0,0078	3,79 [1,06; 13,51] p=0,0400	51,50% [21,00%; 82,00%] p=0,0009
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3818					
Weiblich	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
Männlich	11/14 (78,6%)	1/8 (12,5%)	25,67 [2,21; 298,49] p=0,0034	6,29 [0,98; 40,12] p=0,0519	66,10% [34,70%; 97,50%] p<0,0001

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1049					
<70 kg	8/13 (61,5%)	2/10 (20,0%)	6,40 [0,95; 43,23] p=0,0514	3,08 [0,83; 11,43] p=0,0931	41,50% [5,30%; 77,80%] p=0,0247
≥ 70 kg	6/7 (85,7%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	85,70% [59,80%; 100,00%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: Alter zu Diagnosestellung, Interaktion: p=0,0475					
<8 Jahre	4/8 (50,0%)	2/9 (22,2%)	3,50 [0,43; 28,45] p=0,2458	2,25 [0,55; 9,17] p=0,2580	27,80% [-16,20%; 71,80%] p=0,2162
≥8 Jahre	10/12 (83,3%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	83,30% [62,20%; 100,00%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: IGA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,2910					
<4	11/14 (78,6%)	1/9 (11,1%)	29,33 [2,56; 336,39] p=0,0020	7,07 [1,09; 45,79] p=0,0401	67,50% [37,70%; 97,20%] p<0,0001
=4	3/6 (50,0%)	1/5 (20,0%)	4,00 [0,27; 60,33] p=0,3261	2,50 [0,36; 17,17] p=0,3514	30,00% [-23,20%; 83,20%] p=0,2690
Anteil der Patienten mit einem CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: Psoriasis-Arthritis, Interaktion: p=NA					
Nein	14/20 (70,0%)	2/14 (14,3%)	14,00 [2,37; 82,72] p=0,0016	4,90 [1,32; 18,25] p=0,0178	55,70% [28,50%; 82,90%] p<0,0001
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)					

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1 zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab		Etanercept		Guselkumab vs. Etanercept
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	16/22 (72,7%)	2,05 [1,87; 3,75]	3/14 (21,4%)	NA [1,91; NA]	3,57 [1,03; 12,39] p=0,0447
Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9021					
Weiblich	4/7 (57,1%)	3,75 [1,81; NA]	1/6 (16,7%)	NA [1,87; NA]	4,25 [0,47; 38,29] p=0,1970
Männlich	12/15 (80,0%)	1,87 [1,84; 3,58]	2/8 (25,0%)	NA [1,87; NA]	4,74 [1,05; 21,37] p=0,0429
Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=NA					
Weiß	15/21 (71,4%)	2,10 [1,87; 3,75]	2/12 (16,7%)	NA [1,87; NA]	5,81 [1,32; 25,49] p=0,0198
Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: Alter zu Baseline, Interaktion: p=NA					
≥12 bis <18 Jahre	16/22 (72,7%)	2,05 [1,87; 3,75]	3/11 (27,3%)	NA [1,87; NA]	3,51 [1,02; 12,09] p=0,0467
Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9935					
<70 kg	10/15 (66,7%)	2,10 [1,87; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,87; NA]	2,62 [0,72; 9,54] p=0,1435
≥ 70 kg	6/7 (85,7%)	2,00 [1,81; 3,65]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=NA
Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: Alter zu Diagnosestellung, Interaktion: p=0,9927					
<8 Jahre	5/9 (55,6%)	3,58 [1,81; NA]	3/9 (33,3%)	NA [1,87; NA]	1,90 [0,45; 7,96] p=0,3811
≥8 Jahre	11/13 (84,6%)	1,87 [1,87; 3,65]	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=NA
Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: PASI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,7824					
<20	9/12 (75,0%)	1,87 [1,84; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,87; NA]	5,00 [1,07; 23,30] p=0,0404
≥20	7/10 (70,0%)	2,84 [1,81; NA]	1/4 (25,0%)	NA [1,87; NA]	3,73 [0,45; 30,70] p=0,2203

	Guselkumab		Etanercept		Guselkumab vs. Etanercept
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: IGA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,7037					
<4	13/16 (81,3%)	1,94 [1,87; 3,58]	2/9 (22,2%)	NA [1,87; NA]	5,29 [1,19; 23,58] p=0,0290
=4	3/6 (50,0%)	NA [1,81; NA]	1/5 (20,0%)	NA [1,87; NA]	2,87 [0,30; 27,63] p=0,3613
Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: BSA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,6899					
<20%	9/11 (81,8%)	1,87 [1,84; 3,65]	1/5 (20,0%)	NA [1,87; NA]	5,39 [0,68; 42,59] p=0,1105
≥20%	7/11 (63,6%)	3,48 [1,87; NA]	2/9 (22,2%)	NA [1,87; NA]	3,64 [0,75; 17,73] p=0,1095
Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: Psoriasis-Arthritis, Interaktion: p=NA					
Nein	16/22 (72,7%)	2,05 [1,87; 3,75]	3/14 (21,4%)	NA [1,91; NA]	4,61 [1,34; 15,87] p=0,0156
Zeit bis zum Erreichen des CDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: CDLQI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,9917					
<10	9/12 (75,0%)	1,87 [1,84; NA]	3/6 (50,0%)	NA [1,87; NA]	1,99 [0,54; 7,36] p=0,3046
≥10	7/10 (70,0%)	3,61 [1,81; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=NA
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Guselkumab. Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard Ratio; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index Quelle: (5)					

FDLQI

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit einem FDLQI Gesamtscore von 0 oder 1 zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	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 Angehörigen mit einem FDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	10/22 (45,5%)	2/14 (14,3%)	3,56 [0,65; 19,41] p=0,1348	2,48 [0,66; 9,34] p=0,1781	27,60% [-4,10%; 59,30%] p=0,0883
Anteil der Angehörigen mit einem FDLQI Gesamtscore von 0 oder 1, Subgruppe: Psoriasis-Arthritis, Interaktion: p=NA					
Nein	10/22 (45,5%)	2/14 (14,3%)	5,00 [0,90; 27,82] p=0,0565	3,18 [0,81; 12,43] p=0,0959	31,20% [3,40%; 58,90%] p=0,0276
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: FDLQI: Family Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (5)					

Anhang 4-G4: Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für UE – Gesamtraten zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
Gesamtrate UE, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	9/22 (40,9%)	9/14 (64,3%)	0,41 [0,10; 1,82] p=0,2438	0,65 [0,34; 1,27] p=0,2110	-22,20% [-57,90%; 13,50%] p=0,2227
Gesamtrate UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7090					
Weiblich	3/7 (42,9%)	4/6 (66,7%)	0,38 [0,04; 3,60] p=0,4095	0,64 [0,23; 1,79] p=0,3985	-23,80% [-76,40%; 28,80%] p=0,3750
Männlich	6/15 (40,0%)	5/8 (62,5%)	0,40 [0,07; 2,34] p=0,3143	0,64 [0,28; 1,45] p=0,2860	-22,50% [-64,20%; 19,20%] p=0,2904

	Guselkumab	Etanercept	Guselkumab vs. Etanercept		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
Gesamtrate UE, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2733					
<70 kg	7/15 (46,7%)	6/10 (60,0%)	0,58 [0,12; 2,95] p=0,5218	0,78 [0,37; 1,63] p=0,5061	-13,30% [-52,80%; 26,20%] p=0,5081
≥70 kg	2/7 (28,6%)	3/4 (75,0%)	0,13 [0,01; 2,18] p=0,1561	0,38 [0,10; 1,40] p=0,1459	-46,40% [-100,00%; 7,60%] p=0,0894
Gesamtrate UE, Subgruppe: PASI Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,0070					
<20	8/12 (66,7%)	5/10 (50,0%)	2,00 [0,36; 11,23] p=0,4392	1,33 [0,64; 2,79] p=0,4447	16,70% [-24,20%; 57,60%] p=0,4243
≥20	1/10 (10,0%)	4/4 (100,0%)	NA [NA; NA] p=NA	0,10 [0,02; 0,64] p=0,0152	-90,00% [-100,00%; - 71,40%] p<0,0001
Gesamtrate UE, Subgruppe: IGA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,5930					
<4	7/16 (43,8%)	5/9 (55,6%)	0,62 [0,12; 3,22] p=0,5784	0,79 [0,35; 1,76] p=0,5614	-11,80% [-52,40%; 28,70%] p=0,5683
=4	2/6 (33,3%)	4/5 (80,0%)	0,13 [0,01; 2,00] p=0,1400	0,42 [0,12; 1,40] p=0,1574	-46,70% [-98,20%; 4,80%] p=0,0757
Gesamtrate UE, Subgruppe: BSA Wert zu Baseline, Interaktion: p=0,4731					
<20%	5/11 (45,5%)	2/5 (40,0%)	1,25 [0,15; 10,70] p=0,8435	1,14 [0,32; 3,98] p=0,8416	5,50% [-46,60%; 57,50%] p=0,8373
≥20%	4/11 (36,4%)	7/9 (77,8%)	0,16 [0,02; 1,20] p=0,0710	0,47 [0,20; 1,10] p=0,0818	-41,40% [-80,70%; - 2,10%] p=0,0390
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (5)					

In der ITT-Population traten in beiden Behandlungsarmen der Studie PROTOSTAR keine SUE, keine UE, die zum Therapieabbruch führten, und keine UE, die zum Tod führten, auf (5). Daher wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.