

Tragende Gründe

zum 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)

Guselkumab (neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn,
vorbehandelt)

Vom 20. November 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Guselkumab (Tremfya) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	18
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	19
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	19
2.4	Therapiekosten	20
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	26
3.	Bürokratiekostenermittlung	29
4.	Verfahrensablauf	29

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Guselkumab (Tremfya) wurde am 1. Dezember 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 5. Mai 2025 hat Guselkumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. Mai 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Guselkumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Tremfya ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn indiziert, die auf eine konventionelle

Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Guselkumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Guselkumab (Tremfya) gemäß Fachinformation

Tremfya ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn indiziert, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.11.2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Guselkumab:

- Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Ustekinumab oder Vedolizumab

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Guselkumab:

- Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Im Anwendungsgebiet grundsätzlich zugelassene Arzneimittel sind neben dem hier zu bewertenden Arzneimittel unter Berücksichtigung der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen Kortikosteroide (topisch, systemisch: Budesonid, Hydrocortisonacetat, Methylprednisolon, Prednison, Prednisolon), Indische Flohsamen und Flohsamenschalen, Immunsuppressiva (Azathioprin, Methotrexat) sowie 5-Aminosalizylate (Mesalazin, Sulfasalazin), die TNF- α -Antagonisten Adalimumab und Infliximab, die Interleukin-Inhibitoren Mirikizumab, Risankizumab und Ustekinumab, der Integrin-Inhibitor Vedolizumab sowie der JAK-Inhibitor Upadacitinib. Die Anwendungsgebiete von Budesonid, Methotrexat, Mesalazin und Sulfasalazin stimmen nur teilweise mit der Indikation „mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn“ überein.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Die operative Resektion stellt eine patientenindividuelle Option dar, die einer Einzelfallentscheidung bedarf und nicht den Regelfall abbildet. Somit ist die operative Resektion für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen.

zu 3. Im Anwendungsgebiet Morbus Crohn liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Vedolizumab vom 8. Januar 2015, für den Wirkstoff Risankizumab vom 15. Juni 2023, für den Wirkstoff Upadacitinib vom 19. Oktober 2023 und für den Wirkstoff Mirikizumab vom 4. September 2025 vor.

Zudem liegt ein Beschluss vor zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) - 6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Beschluss vom 21. Oktober 2021).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Anhand der etablierten Therapiealgorithmen und zugelassenen Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende Aufteilung der Patientengruppen vorgenommen:

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen
- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor)

unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Für die zu bewertende Indikation des mittelschweren bis schweren Morbus Crohn liegen umfangreiche publizierte Daten sowie Leitlinien vor.

Die konventionelle Behandlung des Morbus Crohn umfasst 5-Aminosalizylate, Kortikosteroide und die Immunsuppressiva Azathioprin und Methotrexat. Diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Behandlungssituation nicht mehr in Betracht. Indische Flohsamen und Flohsamenschalen werden ausschließlich unterstützend bei Morbus Crohn angewandt und kommen deshalb ebenfalls nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Demnach kommen noch als zugelassene medikamentöse Behandlungsoptionen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab, Infliximab), Interleukin-Inhibitoren (Mirikizumab, Risankizumab, Ustekinumab), der Integrin-Inhibitor Vedolizumab sowie der JAK-Inhibitor Upadacitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie² Morbus Crohn werden diese Wirkstoffe für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Therapie mit TNF- α -Antagonisten unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr darauf ansprechen, gleichermaßen empfohlen.

Vor dem Hintergrund, dass der Einsatz von JAK-Inhibitoren mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert ist³, hat jedoch Upadacitinib in der früheren Behandlungssituation, d.h. nach Versagen oder bei Unverträglichkeit auf eine konventionelle Therapie, aus Sicht des G-BA nicht denselben Stellenwert in der klinischen Versorgung, wie die anderen in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe. Der JAK-Inhibitor Upadacitinib wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe a) bestimmt.

Für Patientinnen und Patienten, die eine weitere Therapieeskalation und damit ein breiteres Spektrum an Therapiemöglichkeiten in dieser schwer einzustellenden Behandlungssituation benötigen, da sie bereits unzureichend auf ein Biologikum angesprochen oder dieses nicht vertragen haben (Patientengruppe b), wird der JAK-Inhibitor Upadacitinib unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der Vortherapie(n) als eine weitere geeignete Therapieoption angesehen und kommt daher für dieses Patientenkollektiv als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Nach Versagen auf eine vorangegangene Therapie mit einem Biologikum ist die Evidenzlage insgesamt gering. Sowohl hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit als auch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos wurden keine evidenzgesicherten Angaben dazu gefunden, dass einer der genannten Wirkstoffe regelhaft bei Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum versagt haben, vorzuziehen ist. Es kann auch innerhalb der TNF- α -Antagonisten keine Priorisierung erfolgen. Insgesamt kann in dieser Therapielinie neben einem Wechsel der Wirkstoffklasse auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden.

Der Wirkstoff Mirikizumab ist erst seit Kurzem für die Behandlung von Morbus Crohn zugelassen (Zulassung am 12. Februar 2025). Im Rahmen der Nutzenbewertung konnte kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden.

² Sturm A et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Morbus Crohn (Version 4.2). Z Gastroenterol 2024; 62: 1229–1318

³ siehe Fachinformation zu Rinvoq (Upadacitinib) Stand Juli 2024

Bisher besteht nur begrenzte Erfahrung mit diesem Wirkstoff in der Versorgung, weshalb der Stellenwert nicht abschließend beurteilbar ist. Insgesamt kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, Mirikizumab in keiner der beiden Patientenpopulationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Zudem wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Frage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt; diese jedoch nicht den Regelfall abbildet. Daher wird die operative Resektion für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

In der Gesamtschau werden für Patientengruppe a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab, Risankizumab, Ustekinumab oder Vedolizumab als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

Für Patientengruppe b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, wird ein Wechsel der Therapie auf Adalimumab, Infliximab, Risankizumab, Upadacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dabei ist für alle Optionen sowohl die jeweils erfolgte Vortherapie als auch die Zulassung der jeweiligen Wirkstoffe zu berücksichtigen.

Die vorliegend bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien umfassen jeweils mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. Der Zusatznutzen kann jeweils gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Guselkumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, legt der pharmazeutische Unternehmer die Studien GALAXI 1 und GALAXI 2 und GALAXI 3 vor.

Bei den Studien handelt es sich um doppelblinde, multizentrische RCTs zum Vergleich von Guselkumab in verschiedenen Dosierungen mit Ustekinumab und Placebo bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn.

Die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 haben ein identisches Studiendesign, untersuchen dieselben Endpunkte und wurden zeitgleich überwiegend in denselben Zentren durchgeführt. Es handelt sich bei den beiden Studien somit nicht um unabhängige Studien. Die gemeinsame Auswertung der beiden Studien war präspezifiziert. Für gepoolte Daten der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 wird die Bezeichnung GALAXI 2/3 verwendet.

Die Nichteignung für eine konventionelle Therapie war dabei anhand des Vorliegens von mindestens einem der folgenden Kriterien definiert: Ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit auf Kortikosteroide (einschließlich Prednison, Budesonid und Beclomethasondipropionat) oder Immunsuppressiva (Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat) sowie Vorliegen einer kortikosteroidabhängigen Erkrankung.

Die Nichteignung für eine Biologikatherapie war dabei definiert als primäres Nichtansprechen (kein anfängliches Ansprechen) oder sekundäres Nichtansprechen (Verlust des Ansprechens unter kontinuierlicher Therapie) oder Unverträglichkeit auf mindestens eine Therapie mit Biologika (Adalimumab, Infliximab, Certolizumab pegol oder Vedolizumab).

In der Studie GALAXI 1 (5-armig, N = 360) wurden die Patientinnen und Patienten auf drei Guselkumab-Dosierungen, Ustekinumab oder Placebo randomisiert. Die relevante Teilpopulation (Nichteignung für eine konventionelle Therapie bzw. Biologikatherapie) umfasste im Guselkumab-Arm 35 bzw. 38 und im Ustekinumab-Arm 30 bzw. 41 Patientinnen und Patienten.

In den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 (je 4-armig, N = 523 bzw. N = 525) erfolgte die Randomisierung auf zwei Guselkumab-Dosierungen, Ustekinumab und Placebo. In der Studie GALAXI 2 umfassten die relevanten Teilpopulationen mit Nichteignung für eine konventionelle Therapie bzw. Biologikatherapie im Guselkumab-Arm 70 bzw. 79 und im Ustekinumab-Arm 68 bzw. 82 Patientinnen und Patienten. In der Studie GALAXI 3 waren es im Guselkumab-Arm 70 bzw. 78 und im Ustekinumab-Arm 72 bzw. 78 Patientinnen und Patienten.

Die Behandlungsdauer im Rahmen der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 betrug 48 Wochen.

Der primäre Endpunkt in der Studie GALAXI 1 war die CDAI-Änderung zu Woche 12. In den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 waren die beiden ko-primären Endpunkte CDAI-Ansprechen (definiert als ≥ 100 Punkte Reduktion im Vergleich zum Behandlungsbeginn oder CDAI-Score < 150) zu Woche 12 und CDAI-Remission (definiert als CDAI-Score < 150) zu Woche 48, sowie CDAI-Ansprechen zu Woche 12 und endoskopisches Ansprechen zu Woche 48.

Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zu Patientenpopulation a)

Mortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. In den Studien GALAXI 1 und GALAXI 2/3 traten jeweils keine Todesfälle auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Patient-reported Outcome 2 (PRO2)

Der PRO2 umfasst die 2 Skalen des CDAI zu Stuhlfrequenz (CDAI-SF) und zu abdominalen Schmerzen (CDAI-AP; auf einer Skala mit 0 = keine, 1 = leichte, 2 = mittelstarke, 3 = starke Schmerzen), die jeweils mittels Patiententagebuch erfasst werden.

Remission (PRO2)

Der Endpunkt Remission wird mittels PRO2 erfasst. Gemäß Prädefinition bei der Studienplanung gilt als Remission mittels PRO2 eine tagesdurchschnittliche Stuhlfrequenz (CDAI-SF) ≤ 3 und gleichzeitige tagesdurchschnittliche abdominale Schmerzen (CDAI-AP) ≤ 1 (je über einen Zeitraum von 7 Tagen gemittelt). Dabei dürfen beide Werte jeweils nicht schlechter sein als zu Studienbeginn. Diese Operationalisierung entspricht einer weitgehenden Symptombefreiung der Patientinnen und Patienten.

Für den Endpunkt Remission, erhoben mit dem PRO2, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Kortikosteroidfreie Remission (PRO2)

Der Endpunkt kortikosteroidfreie Remission (PRO2) wurde operationalisiert als Remission mittels PRO2 zu Woche 48 bei gleichzeitiger Kortikosteroidfreiheit für eine Dauer von mindestens 90 Tagen vor Woche 48. Die kortikosteroidfreie Remission stellt ein wichtiges Therapieziel dar und wird als patientenrelevant betrachtet. Die 90-Tage kortikosteroidfreie Remission wird darüber hinaus als nachhaltigere Definition der Remission betrachtet. Bei der Remission zu Woche 48, der anhaltenden Remission und der punktuell kortikosteroidfreien Remission werden dagegen auch Patientinnen und Patienten als Responder betrachtet, die eine Remission nur unter Kortikosteroiden erreichen oder diese zumindest während der 90 Tage vor Woche 48 erhalten haben.

Für den Endpunkt kortikosteroidfreie Remission, erhoben mit dem PRO2, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

90-Tage-Kortikosteroidfreiheit + anhaltende Remission (PRO2)

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für eine weitere Operationalisierung der Remission als 90-Tage-Kortikosteroidfreiheit + anhaltende Remission (PRO2) vor.

Für die Nutzenbewertung ist in der Regel von Interesse, ob sich eine Patientin oder ein Patient zu einem relevanten Zeitpunkt in Remission befindet.

In der vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Stellungnahme nachgereichten Operationalisierung wurde ein Zeitraum beginnend bereits in Woche 12 (Woche 12 bis Woche

48) für die Beurteilung der anhaltenden Remission (PRO2) herangezogen. Dies erscheint nicht sachgerecht, da nicht ausgeschlossen ist, dass Patientinnen und Patienten auch nach Woche 12 noch eine Remission erreichen können.

Das spiegelt sich auch in den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten wider, in denen auch nach Woche 12 noch ein relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten in den Gesamtpopulationen der GALAXI Studien die symptomatische Remission erreichen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichte Operationalisierung 90-Tage Kortikosteroidfreiheit + anhaltende Remission (PRO2) wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

Zusätzlich zum Gesamtscore (siehe Ausführungen zur Lebensqualität) werden die 2 Subscores Darmsymptome und systemische Symptome des IBDQ zur Beurteilung der Symptomatik herangezogen.

Darmsymptome (IBDQ)

Für den Endpunkt Darmsymptome, erhoben mit dem entsprechenden Subscore des IBDQ, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Systemische Symptome (IBDQ)

Für den Endpunkt systemische Symptome, erhoben mit dem entsprechenden Subscore des IBDQ, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Fistelfreiheit

Der Endpunkt Fistelfreiheit ist definiert als vollständige Abwesenheit offener oder ableitender Fisteln, unabhängig davon, ob diese bereits zu Studienbeginn vorlagen oder im Studienverlauf neu aufgetreten sind.

Für den Endpunkt Fistelfreiheit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a)

Der Endpunkt Fatigue wurde in der vorliegenden Studie mittels des Fragebogens „PROMIS Fatigue SF 7a“ erhoben. Der PROMIS Fatigue SF 7a ist ein generischer Fragebogen zur indikationsübergreifenden Erfassung von Fatigue. Der Fragebogen umfasst insgesamt 7 Items. Er wird durch das PROMIS-Manual unter den verfügbaren PROMIS-Fragebogen zur selbstberichteten Erfassung von Fatigue bei Erwachsenen bevorzugt empfohlen und wurde konzipiert, um die gesamte Spanne der Ausprägungen von Fatigue abzudecken.

Für den Endpunkt Fatigue, erhoben mit dem PROMIS Fatigue SF 7a, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Symptomatik (PGIC, PGIS)

Die Skalen PGIC und PGIS bestehen jeweils aus einer einzigen Frage, mittels derer die Patientinnen und Patienten die Veränderung bzw. Schwere der Symptomatik des Morbus Crohn bewerten konnten. Mit dem PGIC sollten die Patientinnen und Patienten die Veränderung der Erkrankungsschwere auf einer siebenstufigen Skala (1 bis 7: von „sehr stark verbessert“ bis „sehr stark verschlechtert“) gegenüber Studienbeginn bewerten.

Mit dem PGIS sollten die Patientinnen und Patienten die gegenwärtige Erkrankungsschwere auf einer fünfstufigen Skala (1 bis 5: von „keine“ bis „sehr schwer“) bewerten.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer die fehlenden Auswertungen zur Verbesserung um ≥ 1 Punkt für die Studien GALAXI 2/3 sowie die entsprechenden Metaanalysen der GALAXI-Studien nachgereicht, sodass diese für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Für die Endpunkte Symptomatik, erhoben mit dem PGIC bzw. PGIS, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des „European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions“ (EQ-5D), zeigt sich für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um ≥ 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)

Der WPAI-CD ist ein Fragebogen zur Messung der Beeinträchtigung von Arbeitsproduktivität und Aktivitäten außerhalb der Arbeit aufgrund von Morbus Crohn. Während sich die ersten 5 Items auf die Arbeitsproduktivität beziehen, erhebt Item 6 Einschränkungen täglicher Aktivitäten außerhalb der Arbeit aufgrund von Morbus Crohn. Diese Frage misst die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten in den letzten 7 Tagen auf einer Skala von 0 bis 10 und ist augenscheinlich valide.

Mit der Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer für die relevanten Teilpopulationen Responderanalysen zu Woche 48 (Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite) vor, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung, erhoben mit dem WPAI-CD Item 6, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hospitalisierung

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zur Hospitalisierung, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen aufgrund von Morbus Chron vor. Eine Hospitalisierung aufgrund von Morbus Chron-bedingten Ereignissen kann grundsätzlich eine geeignete Operationalisierung zur Abbildung schwerer Morbus Chron-Symptomatik darstellen. Da jedoch keine weiteren Angaben zur Operationalisierung und zu den zugrundeliegenden Ereignissen vorliegen, werden die Auswertungen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Die Daten zur Hospitalisierung wurden bis zu 16 Wochen nach Therapieabbruch erhoben. Möglicherweise gehen somit auch Daten unter Folgetherapien in die Auswertung ein. Der Endpunkt Gesamthospitalisierung wird daher ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Lebensqualität

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)-Gesamtscore

Der IBDQ ist ein verbreitetes und validiertes krankheitsspezifisches Instrument in der vorliegenden Indikation Morbus Crohn.

Der IBDQ umfasst insgesamt 32 Fragen zu Aspekten entzündlicher Darmerkrankungen. Der Fragebogen umfasst 4 Domänen, mit 10 Fragen zu Darmsymptomen, 5 Fragen zu systemischen Symptomen, 12 Fragen zur emotionalen Funktion und 5 Fragen zur sozialen Funktion. Jede Frage kann auf einer Skala von 1 bis 7 bewertet werden, wobei höhere Werte jeweils einen besseren Zustand angeben. Die Gesamtpunktzahl (IBDQ-Gesamtscore) reicht von 32 bis 224 Punkten. Der IBDQ-Gesamtscore wird der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet.

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)-Gesamtscore

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem IBDQ-Gesamtscore, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

PROMIS-29 körperlicher Summenscore (PHS) und mentaler Summenscore (MHS)

Der PROMIS-29 ist ein generischer Fragebogen zur indikationsübergreifenden Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen umfasst insgesamt 29 Items aus dem PROMIS-Fragebogensystem und setzt sich aus 7 domänenspezifischen Short-Form-Fragebögen mit je 4 Items und einer numerischen Ratingskala (NRS) zur Schmerzintensität zusammen.

Die Darstellung der Ergebnisse ist gemäß PROMIS-Manual sowohl in Form von 7 Domänenscores plus NRS als auch in Form von 2 Summenscores (PHS und MHS) möglich. Für die Nutzenbewertung werden die 2 Summenscores herangezogen.

Für die Studie GALAXI 1 liegen keine Auswertungen des PROMIS-29 in Form der 2 Summenscores PHS und MHS und somit keine geeigneten Daten vor. Für GALAXI 2/3 legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu Responderanalysen für eine Verbesserung zu Woche 48 um die jeweils präspezifizierten Schwellenwerte ≥ 7 Punkte und ≥ 9 Punkte vor. Das prädefinierte Responsekriterium einer Verbesserung um ≥ 7 Punkte stellt eine geeignete Annäherung für ein Responsekriterium unter Verwendung von 15 % der Skalenspannweite dar und wird in der vorliegenden Datensituation für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels PROMIS-29, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Im Detail zeigt sich für das spezifische UE „Infektionen“, operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs), kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, legt der pharmazeutische Unternehmer die Studien GALAXI 1 und GALAXI 2/3 vor.

In der Kategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Remission (PRO2), Kortikosteroidfreie Remission (PRO2), Darmsymptome und systemische Symptome (IBDQ), Fistelfreiheit, Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a), Symptomatik (PGIC bzw. PGIS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich weder für den IBDQ-Gesamtscore noch für den PROMIS-29 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich bei den Gesamtraten der SUE und Abbruch wegen UE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau ist daher für Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, ein Zusatznutzen für Guselkumab gegenüber Ustekinumab nicht belegt.

Zu Patientenpopulation b)

Mortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. In den Studien GALAXI 1 und GALAXI 2/3 traten jeweils keine Todesfälle auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Patient-reported Outcome 2 (PRO2)

Der PRO2 umfasst die 2 Skalen des CDAI zu Stuhlfrequenz (CDAI-SF) und zu abdominalen Schmerzen (CDAI-AP; auf einer Skala mit 0 = keine, 1 = leichte, 2 = mittelstarke, 3 = starke Schmerzen), die jeweils mittels Patiententagebuch erfasst werden.

Remission (PRO2)

Der Endpunkt Remission wird mittels PRO2 erfasst. Gemäß Prädefinition bei der Studienplanung gilt als Remission mittels PRO2 eine tagesdurchschnittliche Stuhlfrequenz (CDAI-SF) ≤ 3 und gleichzeitige tagesdurchschnittliche abdominale Schmerzen (CDAI-AP) ≤ 1 (je über einen Zeitraum von 7 Tagen gemittelt). Dabei dürfen beide Werte jeweils nicht schlechter sein als zu Studienbeginn. Diese Operationalisierung entspricht einer weitgehenden Symptombefreiheit der Patientinnen und Patienten.

Für den Endpunkt klinische Remission, erhoben mit dem PRO2, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Kortikosteroidfreie Remission (PRO2)

Der Endpunkt kortikosteroidfreie Remission (PRO2) wurde operationalisiert als Remission mittels PRO2 zu Woche 48 bei gleichzeitiger Kortikosteroidfreiheit für eine Dauer von mindestens 90 Tagen vor Woche 48. Die kortikosteroidfreie Remission stellt ein wichtiges Therapieziel dar und wird als patientenrelevant betrachtet. Die 90-Tage kortikosteroidfreie Remission wird darüber hinaus als nachhaltigere Definition der Remission betrachtet. Bei der Remission zu Woche 48, der anhaltenden Remission und der punktuell kortikosteroidfreien Remission werden dagegen auch Patientinnen und Patienten als Responder betrachtet, die eine Remission nur unter Kortikosteroiden erreichen oder diese zumindest während der 90 Tage vor Woche 48 erhalten haben.

Für den Endpunkt Kortikosteroidfreie Remission, erhoben mit dem PRO2, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Ustekinumab.

90-Tage-Kortikosteroidfreiheit + anhaltende Remission (PRO2)

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für eine weitere Operationalisierung der Remission als 90-Tage-Kortikosteroidfreiheit + anhaltende Remission (PRO2) vor.

Für die Nutzenbewertung ist in der Regel von Interesse, ob sich eine Patientin oder ein Patient zu einem relevanten Zeitpunkt in Remission befindet.

In der vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Stellungnahme nachgereichten Operationalisierung wurde ein Zeitraum beginnend bereits in Woche 12 (Woche 12 bis Woche 48) für die Beurteilung der anhaltenden Remission (PRO2) herangezogen. Dies erscheint nicht sachgerecht, da nicht ausgeschlossen ist, dass Patientinnen und Patienten auch nach Woche 12 noch eine Remission erreichen können.

Das spiegelt sich auch in den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten wider, in denen auch nach Woche 12 noch ein relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten in den Gesamtpopulationen der GALAXI Studien die symptomatische Remission erreichen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichte Operationalisierung 90-Tage Kortikosteroidfreiheit + anhaltende Remission (PRO2) wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

Zusätzlich zum Gesamtscore (siehe Ausführungen zur Lebensqualität) werden die 2 Subscores Darmsymptome und systemische Symptome des IBDQ zur Beurteilung der Symptomatik herangezogen.

Darmsymptome (IBDQ)

Für den Endpunkt Darmsymptome, erhoben mit dem entsprechenden Subscore des IBDQ, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Systemische Symptome (IBDQ)

Für den Endpunkt systemische Symptome, erhoben mit dem entsprechenden Subscore des IBDQ, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Fistelfreiheit

Der Endpunkt Fistelfreiheit ist definiert als vollständige Abwesenheit offener oder ableitender Fisteln, unabhängig davon, ob diese bereits zu Studienbeginn vorlagen oder im Studienverlauf neu aufgetreten sind.

Für den Endpunkt Fistelfreiheit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a)

Der Endpunkt Fatigue wurde in der vorliegenden Studie mittels des Fragebogens „PROMIS Fatigue SF 7a“ erhoben. Der PROMIS Fatigue SF 7a ist ein generischer Fragebogen zur indikationsübergreifenden Erfassung von Fatigue. Der Fragebogen umfasst insgesamt 7 Items. Er wird durch das PROMIS-Manual unter den verfügbaren PROMIS-Fragebogen zur selbstberichteten Erfassung von Fatigue bei Erwachsenen bevorzugt empfohlen und wurde konzipiert, um die gesamte Spanne der Ausprägungen von Fatigue abzudecken.

Für den Endpunkt Fatigue, erhoben mit dem PROMIS Fatigue SF 7a, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Symptomatik (PGIC, PGIS)

Die Skalen PGIC und PGIS bestehen jeweils aus einer einzigen Frage, mittels derer die Patientinnen und Patienten die Veränderung bzw. Schwere der Symptomatik des Morbus Crohn bewerten konnten. Mit dem PGIC sollten die Patientinnen und Patienten die Veränderung der Erkrankungsschwere auf einer siebenstufigen Skala (1 bis 7: von „sehr stark verbessert“ bis „sehr stark verschlechtert“) gegenüber Studienbeginn bewerten.

Mit dem PGIS sollten die Patientinnen und Patienten die gegenwärtige Erkrankungsschwere auf einer fünfstufigen Skala (1 bis 5: von „keine“ bis „sehr schwer“) bewerten.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer die fehlenden Auswertungen zur Verbesserung um ≥ 1 Punkt für die Studien GALAXI 2/3 sowie die entsprechenden Metaanalysen der GALAXI-Studien nach, sodass diese für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mit dem PGIC bzw. PGIS, zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Ustekinumab.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des „European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions“ (EQ-5D), zeigt sich für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um ≥ 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)

Der WPAI-CD ist ein Fragebogen zur Messung der Beeinträchtigung von Arbeitsproduktivität und Aktivitäten außerhalb der Arbeit aufgrund von Morbus Crohn. Während sich die ersten 5 Items auf die Arbeitsproduktivität beziehen, erhebt Item 6 Einschränkungen täglicher Aktivitäten außerhalb der Arbeit aufgrund von Morbus Crohn. Diese Frage misst die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten in den letzten 7 Tagen auf einer Skala von 0 bis 10 und ist augenscheinlich valide.

Mit der Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer für die relevanten Teilpopulationen Responderanalysen zu Woche 48 (Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite) vor, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung, erhoben mit dem WPAI-CD Item 6, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Ustekinumab.

Hospitalisierung

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zur Hospitalisierung, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen aufgrund von Morbus Chron vor. Eine Hospitalisierung aufgrund von Morbus Chron-bedingten Ereignissen kann grundsätzlich eine geeignete Operationalisierung zur Abbildung schwerer Morbus Chron-Symptomatik darstellen. Da jedoch keine weiteren Angaben zur Operationalisierung und zu den zugrundeliegenden Ereignissen vorliegen, werden die Auswertungen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Die Daten zur Hospitalisierung wurden bis zu 16 Wochen nach Therapieabbruch erhoben. Möglicherweise gehen somit auch Daten unter Folgetherapien in die Auswertung ein. Der Endpunkt Gesamthospitalisierung wird daher ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Lebensqualität

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

Der IBDQ ist ein verbreitetes und validiertes krankheitsspezifisches Instrument in der vorliegenden Indikation Morbus Crohn.

Der IBDQ umfasst insgesamt 32 Fragen zu Aspekten entzündlicher Darmerkrankungen. Der Fragebogen umfasst 4 Domänen, mit 10 Fragen zu Darmsymptomen, 5 Fragen zu systemischen Symptomen, 12 Fragen zur emotionalen Funktion und 5 Fragen zur sozialen Funktion. Jede Frage kann auf einer Skala von 1 bis 7 bewertet werden, wobei höhere Werte jeweils einen besseren Zustand angeben. Die Gesamtpunktzahl (IBDQ-Gesamtscore) reicht von 32 bis 224 Punkten. Für die 4 Domänen können separate Subscores berechnet werden. Der IBDQ-Gesamtscore wird der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet.

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)-Gesamtscore

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem IBDQ-Gesamtscore, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Ustekinumab.

PROMIS-29 körperlicher Summenscore (PHS) und mentaler Summenscore (MHS)

Der PROMIS-29 ist ein generischer Fragebogen zur indikationsübergreifenden Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen umfasst insgesamt 29 Items aus dem PROMIS-Fragebogensystem und setzt sich aus 7 domänenspezifischen Short-Form-Fragebögen mit je 4 Items und einer numerischen Ratingskala (NRS) zur Schmerzintensität zusammen.

Die Darstellung der Ergebnisse ist gemäß PROMIS-Manual sowohl in Form von 7 Domänenscores plus NRS als auch in Form von 2 Summenscores (PHS und MHS) möglich. Für die Nutzenbewertung werden die 2 Summenscores herangezogen.

Für die Studie GALAXI 1 liegen keine Auswertungen des PROMIS-29 in Form der 2 Summenscores PHS und MHS und somit keine geeigneten Daten vor. Für GALAXI 2 / 3 legt

der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu Responderanalysen für eine Verbesserung zu Woche 48 um die jeweils präspezifizierten Schwellenwerte ≥ 7 Punkte und ≥ 9 Punkte vor. Das prädefinierte Responsekriterium einer Verbesserung um ≥ 7 Punkte stellt eine geeignete Annäherung für ein Responsekriterium unter Verwendung von 15 % der Skalenspannweite dar und wird in der vorliegenden Datensituation für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels PROMIS-29, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Im Detail zeigt sich für das spezifische UE „Infektionen“, operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs), kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, legt der pharmazeutische Unternehmer die Studien GALAXI 1 und GALAXI 2/3 vor.

In der Kategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Kortikosteroidfreie Remission (PRO2), Symptomatik (PGIC bzw. PGIS) und Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Guselkumab gegenüber Ustekinumab. Für die Endpunkte Darmsymptome und systemische Symptome (IBDQ), Fistelfreiheit, Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich für den IBDQ-Gesamtscore ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Ustekinumab. Anhand des PROMIS-29 ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich bei den Gesamtraten der SUE und Abbruch wegen UE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse wird für Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf

ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, aufgrund der gezeigten Vorteile sowohl in der Endpunktkategorie Morbidität als auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein geringer Zusatznutzen von Guselkumab festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien GALAXI 1 und GALAXI 2/3. In den GALAXI-Studien weisen die Ergebnisse zu allen Endpunkten mit Ausnahme des Endpunktes Abbruch wegen UEs ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Bei den Ergebnissen zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der Grund der hohe Anteil bzw. sich zwischen den Armen unterscheidende Anteil mittels Non-Response-Imputation (NRI) ersetzter Werte.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt, da ein hoher Anteil von Therapieabbrüchen aus anderen Gründen als UEs vorliegt.

In der Gesamtschau kann jedoch bei metaanalytischer Zusammenfassung der Ergebnisse ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Guselkumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet „Tremfya ist für Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn indiziert, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen
- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA für Patientenpopulation a) die Wirkstoffe Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Ustekinumab oder Vedolizumab bestimmt. Für Patientenpopulation b) wurden als zweckmäßige Vergleichstherapie die Wirkstoffe Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab bestimmt.

Für beide Patientenpopulationen legt der pharmazeutische Unternehmer die RCTs GALAXI 1 und GALAXI 2/3 vor, in denen Guselkumab gegenüber Ustekinumab verglichen wird.

Patientenpopulation a)

Kategorieübergreifend zeigen sich in den erhobenen Endpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtschau kann daher kein Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Ustekinumab festgestellt werden.

Patientenpopulation b)

In der Kategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Kortikosteroidfreie Remission (PRO2), Symptomatik (PGIC bzw. PGIS), und Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Guselkumab gegenüber Ustekinumab. Für die Endpunkte Darmsymptome und systemische Symptome (IBDQ), Fistelfreiheit, Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich für den IBDQ-Gesamtscore ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Ustekinumab. Anhand des PROMIS-29 ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie der Nebenwirkungen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbewertung wird für Guselkumab bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, aufgrund der gezeigten positiven Effekte sowohl in der Endpunktkategorie Morbidität als auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein geringer Zusatznutzen gegenüber Ustekinumab festgestellt.

Die Aussagesicherheit der Ergebnisse wird trotz bestehender Unsicherheiten aufgrund der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien GALAXI 1 und GALAXI 2/3 als Hinweis eingestuft.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Patientenzahlen aus dem Verfahren zu Mirikizumab (Beschluss vom 4. September 2025) und die Patientenzahlen des pharmazeutischen Unternehmers zu Guselkumab zugrunde gelegt. Die Patientenzahlen weichen zwischen den Angaben der beiden pharmazeutischen Unternehmer deutlich voneinander ab.

Die Unterschiede in den Patientenzahlen ergeben sich vor allem aus der unterschiedlichen Operationalisierung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn und des unzureichenden Ansprechens bzw. der Unverträglichkeit.

Den bestehenden Unsicherheiten kann in höherem Maße Rechnung getragen werden, indem die Gesamtspannen dargestellt werden, wie es bereits im Beschluss zu Mirikizumab vom 4. September 2025 unter Einbeziehung beider Herleitungen erfolgt ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tremfya (Wirkstoff: Guselkumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. September 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Guselkumab ist durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte vorgesehen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Guselkumab	kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Infliximab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Risankizumab	kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Ustekinumab	kontinuierlich, 1 x alle 84 Tage	4,3	1	4,3
Vedolizumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Guselkumab	kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Infliximab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Risankizumab	kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Upadacitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Ustekinumab	kontinuierlich, 1 x alle 84 Tage	4,3		4,3
Vedolizumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg)⁴

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Guselkumab	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	6,5	6,5 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Infliximab	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	26,1	26,1 x 120 mg
Risankizumab	360 mg	360 mg	1 x 360 mg	6,5	6,5 x 360 mg
Ustekinumab	90 mg	90 mg	1 x 90 mg	4,3	4,3 x 90 mg
Vedolizumab	108 mg	108 mg	1 x 108 mg	26,1	26,1 x 108 mg

- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Guselkumab	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	6,5	6,5 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Infliximab	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	26,1	26,1 x 120 mg
Risankizumab	360 mg	360 mg	1 x 360 mg	6,5	6,5 x 360 mg
Upadacitinib	15 mg – 30 mg	15 mg – 30 mg	1 x 15 mg – 1 x 30 mg	365,0	365 x 15 mg – 365 x 30 mg
Ustekinumab	90 mg	90 mg	1 x 90 mg	4,3	4,3 x 90 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Vedolizumab	108 mg	108 mg	1 x 108 mg	26,1	26,1 x 108 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Patientenpopulation a) und b)

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Guselkumab	2 ILO	5 321,80 €	1,77 €	0,00 €	5 320,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab 40 mg ⁵	6 ILO	2 804,97 €	1,77 €	0,00 €	2 803,20 €
Infliximab 120 mg	6 ILO	4 118,45 €	1,77 €	231,91 €	3 884,77 €
Risankizumab 360 mg	1 ILO	2 925,46 €	1,77 €	0,00 €	2 923,69 €
Upadacitinib 15 mg	90 RET	3 494,84 €	1,77 €	0,00 €	3 493,07 €
Upadacitinib 30 mg	90 RET	4 459,81 €	1,77 €	0,00 €	4 458,04 €
Ustekinumab 90 mg	2 ILO	5 818,60 €	1,77 €	329,01 €	5 487,82 €
Vedolizumab 108 mg	6 ILO	3 602,65 €	1,77 €	202,46 €	3 398,42 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; KAP = Kapseln; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; RET= Retard-Tablette					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2025

⁵ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Die für das Screening auf eine Tuberkulose-Infektion regelhaft anfallenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen fallen gleichermaßen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an, so dass auf eine Darstellung verzichtet wird.

Vor der Anwendung der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Infliximab und Upadacitinib) ist auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-Virus-Infektion zu testen. Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden⁶.

Für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden in Vertrieb befindliche Packungen mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 15. September 2025 sowie Gebührenordnungspositionen (GOP) mit dem Stand des 3. Quartals 2025 des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM 2025/Q3) zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Adalimumab Infliximab Upadacitinib	HBV-Screening			
	HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	1	5,06 €	5,06 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,43 €	5,43 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfsstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

⁶ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine

Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Guselkumab (Tremfya); Tremfya® 100 mg Inj.-Lsg. i. e. Fertigspritze
Tremfya® 100 mg OnePress Inj.-Lsg. im Fertigpen Tremfya® 100 mg PushPen Inj.-Lsg. im Fertigpen; Stand: Juli 2025

- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Guselkumab (Tremfya); Tremfya® 100 mg Inj.-Lsg. i. e. Fertigspritze
Tremfya® 100 mg OnePress Inj.-Lsg. im Fertigpen Tremfya® 100 mg PushPen Inj.-Lsg. im Fertigpen; Stand: Juli 2025

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Mai 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 30. Mai 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Guselkumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Juni 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Guselkumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. August 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Oktober 2025 statt.

Mit Schreiben vom 7. Oktober 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 31. Oktober 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. November 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. November 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. September 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. Oktober 2025 4. November 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. November 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. November 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken