

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Guselkumab_CU (Colitis ulcerosa, vorbehandelt)

Vom 20. November 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Beschluss	28
2.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	39
B.	Bewertungsverfahren.....	40
1.	Bewertungsgrundlagen	40
2.	Bewertungsentscheidung	40
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	40
2.2	Nutzenbewertung	40
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	41
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	42
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	46
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	47
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	47
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	48
5.1	Stellungnahme: Johnson & Johnson	48
5.2	Stellungnahme: TEVA GmbH.....	82
5.3	Stellungnahme: Dr. Falk Pharma GmbH	90
5.4	Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH.....	99
5.5	Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH	106
5.6	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	114
5.7	Stellungnahme: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	118

5.8	Stellungnahme: Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	123
D.	Anlagen	139
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	139
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	153

A. Tragende Gründe und Beschluss

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-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 24. April 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 mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa indiziert, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.“

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_CU 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_CU 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_CU (Tremfya) gemäß Fachinformation

Tremfya ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa 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:

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

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Guselkumab:

- Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, 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 Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Tofacitinib 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. Neben dem hier zu bewertenden Arzneimittel sind zur Behandlung der Colitis ulcerosa für Erwachsene folgende Arzneimittel zugelassen: 5-Aminosalizylate (Mesalazin, Olsalazin, Sulfasalazin), Azathioprin, Glukokortikoide, TNF- α -Antagonisten (Adalimumab, Golimumab, Infliximab), Interleukin-Inhibitoren (Mirikizumab, Risankizumab, Ustekinumab), der Integrin-Inhibitor Vedolizumab, JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) sowie Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren (Etrasimod, Ozanimod).
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Die operative Resektion stellt eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf dar, die nicht den Regelfall abbildet und für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist.
- zu 3. Es liegt eine Entscheidung des G-BA zur Verordnungsfähigkeit von Escherichia coli in der Indikation Colitis ulcerosa vor. Escherichia coli wurde vom Verordnungsausschluss nach Anlage III Nr. 22 der Arzneimittel-Richtlinie ausgenommen. Die Verordnung von Escherichia coli Stamm Nissle 1917 ist nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin erlaubt.

Des Weiteren liegen im Anwendungsgebiet Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Wirkstoffen nach § 35a SGB V zur Behandlung der Colitis ulcerosa vor. Für den Wirkstoff Vedolizumab der Beschluss vom 8. Januar 2015, für den Wirkstoff Tofacitinib der Beschluss vom 21. Februar 2019, für den Wirkstoff Filgotinib der Beschluss vom 19. Mai 2022, für den Wirkstoff Ozanimod der Beschluss vom 16. Juni 2022, für den Wirkstoff Upadacitinib der Beschluss vom 16. Februar 2023, für den Wirkstoff Mirikizumab der Beschluss vom 18. Januar 2024, für den Wirkstoff Etrasimod der Beschluss vom 2. Oktober 2024 und für den Wirkstoff Risankizumab der Beschluss vom 20. Februar 2025.

Zudem liegt ein Beschluss zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, Teil A) von 6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vor (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 und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem gemäß § 35a Absatz 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittel-kommission 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 mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen
- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Eine weitere Differenzierung der Patientenpopulation im Sinne von Personen, die auf jegliche biologische Therapien versagt haben, wird aufgrund fehlender abgrenzender Kriterien sowie fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen.

Für die zu bewertende Indikation der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa liegen umfangreiche publizierte Daten sowie Leitlinien vor.

Die konventionelle Behandlung der Colitis ulcerosa umfasst 5-Aminosalizylate, Azathioprin, Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin. Diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Behandlungssituation nicht mehr in Betracht.

Demnach kommen noch als zugelassene medikamentöse Behandlungsoptionen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab, Golimumab, Infliximab), Interleukin-Inhibitoren (Mirikizumab, Risankizumab, Ustekinumab), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib), der Integrin-Inhibitor Vedolizumab sowie die Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren Etrasimod und Ozanimod als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie² Colitis ulcerosa werden diese Wirkstoffe mit Ausnahme von der erst kürzlich im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe Etrasimod und Risankizumab für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Therapie mit TNF- α -Antagonisten unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr darauf ansprechen, gleichermaßen empfohlen. Eine Priorisierung einzelner Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen wird aufgrund fehlender oder unzureichender Vergleichsdaten nicht vorgenommen.

Vor dem Hintergrund, dass der Einsatz von JAK-Inhibitoren mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert ist³, haben jedoch

² Kucharzik T et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2). Z Gastroenterol 2024; 62: 769–858

³ siehe Fachinformation zu Xeljanz (Tofacitinib) Stand Oktober 2023, Jyseleca (Filgotinib) Stand Juli 2024, Rinvoq (Upadacitinib) Stand Juli 2024

Filgotinib, Tofacitinib und 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. Die JAK-Inhibitoren Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib werden 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), werden die JAK-Inhibitoren Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der Vorthherapie(n) als eine weitere geeignete Therapieoption angesehen und kommen daher für dieses Patientenkollektiv als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Nach Versagen auf eine vorangegangene Therapie mit einem Biologikum, v.a. für Wirkstoffe, die nicht zu der Wirkstoffklasse der TNF- α -Antagonisten gehören, ist die Evidenzlage insgesamt gering. Spezifische Therapieempfehlungen für diese Therapiesituation finden sich in der S3-Leitlinie² nur für ein Versagen auf TNF- α -Antagonisten. Bei primärem oder sekundärem Versagen auf eine Therapie mit TNF- α -Antagonisten sollte nach einer möglichen Therapieintensivierung ein Wechsel auf Interleukin-Inhibitoren (Mirikizumab, Ustekinumab), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib), den Integrin-Inhibitor Vedolizumab, den Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Ozanimod oder Calcineurin-Inhibitoren erfolgen. Ein Wechsel auf einen alternativen TNF- α -Antagonisten wird nur bei sekundärem Versagen als eine der Therapieoptionen empfohlen. Calcineurin-Inhibitoren sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

Insgesamt wird in dieser Therapielinie ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse als zweckmäßig erachtet. Bei einem primären Versagen auf einen TNF- α -Antagonisten wird jedoch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse aufgrund der geringen Erfolgsrate nicht empfohlen. Grundsätzlich ist bei der Wahl des Wirkstoffes für Patientengruppe b) sowohl die Vorthherapie als auch der Zulassungsstatus zu berücksichtigen.

Für die in der Indikation Colitis ulcerosa zuletzt zugelassenen Wirkstoffe Etrasimod und Risankizumab (Zulassung am 16. Februar 2024 und am 24. Juli 2024) konnte im Rahmen der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Bisher besteht nur begrenzte Erfahrung mit diesen Wirkstoffen in der Versorgung, weshalb der Stellenwert nicht abschließend beurteilbar ist. Insgesamt kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, diese Wirkstoffe weder in Patientengruppe a) noch in Patientengruppe b) als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Für den Einsatz von *Escherichia coli* lassen sich auf Basis der vorliegenden Evidenz keine Empfehlungen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa nach Versagen konventioneller Therapien oder einer Therapie mit Biologika ableiten.

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 mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, die Wirkstoffe Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Mirikizumab, Ozanimod, Ustekinumab und Vedolizumab als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

Für Patientengruppe b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, 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, Filgotinib, Golimumab, Infliximab, Mirikizumab, Ozanimod, Tofacitinib, Upadacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dabei ist für alle Optionen sowohl die jeweils erfolgte Vorthherapie 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 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_CU wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zu Patientenpopulation a)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie VEGA vor.

Bei der Studie VEGA handelt es sich um eine doppelblinde, dreiarmlige RCT zu erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die naiv gegenüber TNF- α -Inhibitoren waren und eine Unverträglichkeit, ein unzureichendes Ansprechen oder einen Verlust des Ansprechens gegenüber einer konventionellen Therapie mit oralen oder intravenösen Kortikosteroiden oder Immunmodulatoren (6-Mercaptopurin

oder Azathioprin) aufwiesen. In der Studie wurde die Kombinationstherapie Guselkumab + Golimumab mit den jeweiligen Monotherapien Guselkumab bzw. Golimumab verglichen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur der Vergleich der Monotherapien von Guselkumab gegenüber Golimumab relevant.

Es wurden insgesamt 143 Patientinnen und Patienten in die relevanten Behandlungsarme eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig dem Interventionsarm (N = 71) oder dem Kontrollarm (N = 72) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Merkmal Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja vs. nein).

Die Behandlungsdauer betrug 38 Wochen oder bis zur Initiierung einer nicht erlaubten Begleitmedikation, einer Kolektomie, bis zur Entwicklung einer opportunistischen Infektion, dem Auftreten weiterer spezifischer unerwünschter Ereignisse (UEs), bis zu einem Therapieabbruch nach prüfärztlicher Entscheidung oder auf Patientenwunsch. Die finale Nachbeobachtung für Sicherheit und Verträglichkeit sowie Colitis-ulcerosa-bedingte Hospitalisierung, Aufnahme in die Notaufnahme und Operationen erfolgte bis 16 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation. Dies entspricht einer Gesamtbeobachtung von 50 Wochen.

Primärer Endpunkt der Studie VEGA war das klinische Ansprechen zu Woche 12, gemessen an einer Verbesserung des Mayo-Scores im Vergleich zu Baseline um $\geq 30\%$ und ≥ 3 Punkte, einhergehend mit einer Verringerung des Subscores für rektale Blutungen um ≥ 1 Punkt oder eines Subscores für rektale Blutungen von 0 oder 1 Punkt. Sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Symptomatische Remission

Der Endpunkt symptomatische Remission basiert auf zwei Skalen des Mayo-Scores: Stuhlfrequenz (SF) und Rektalblutungen (RB). Beide Symptome wurden von den Patientinnen und Patienten innerhalb der letzten 7 Tage vor Studienvsiste in einem Patiententagebuch festgehalten. Um die Kriterien einer symptomatischen Remission zu erfüllen, mussten die Patientinnen und Patienten einen SF-Score von 0 oder 1 zu Woche 38 und keine Verschlechterung der SF gegenüber der Erhebung zu Baseline aufweisen. Zusätzlich musste ein RB-Score von 0 zu Woche 38 erreicht sein. Ein SF-Score von 0 oder 1 bedeutet eine normale Anzahl an Stühlen bzw. 1 bis 2 Stühle mehr als normal, wobei sich eine normale Anzahl an Stühlen innerhalb von 24 Stunden auf die durch die Patientin bzw. den Patienten berichtete patientenindividuelle Anzahl an Stühlen in der Situation vor der Erkrankung oder während der Remission der Erkrankung bezieht. Ein RB-Score von 0 bedeutet kein Blut im Stuhl sichtbar. Vorliegend gingen in den Endpunkt symptomatische Remission somit nur Stuhlfrequenz und Rektalblutungen ein, während abdominale Schmerzen nicht erfasst wurden.

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

90-Tage-Kortikosteroidfreiheit

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse für den Endpunkt 90-Tage-Kortikosteroidfreiheit zu Woche 38 nachgereicht. Es wird davon ausgegangen, dass innerhalb eines Karenzzeitraumes von 3 Monaten Kortikosteroid-induzierte Nebenwirkungen in relevantem Umfang vermieden werden können.

Die Ergebnisse zum Endpunkt 90-Tage-Kortikosteroidfreiheit wurden jedoch als separate Auswertung ohne Bezug zur symptomatischen Remission vorgelegt und sind daher nur begrenzt aussagekräftig. Der Endpunkt 90-Tage-Kortikosteroidfreiheit wird vorliegend nur ergänzend dargestellt.

Patient Global Impression of Change (PGIC)

Die Skala PGIC besteht aus einer einzigen Frage, mittels derer die Patientinnen und Patienten die Veränderung der Symptomatik der Colitis ulcerosa bewerten konnten. Mit dem PGIC sollten die Patientinnen und Patienten die Veränderung der Erkrankungsschwere auf einer siebenstufigen Skala („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“, „leicht verbessert“, „keine Änderung“, „leicht verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „sehr stark verschlechtert“) gegenüber Studienbeginn bewerten.

Für den Endpunkt PGIC zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Golimumab.

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.

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 insgesamt 7 Items umfasst. Es handelt sich um ein umfassend validiertes Instrument, für das u. a. auch eine Untersuchung der Validität im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte.

Für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung des PROMIS Fatigue SF 7a um $\geq 8,07$ Punkte 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 Colitis ulcerosa vor. Eine Hospitalisierung aufgrund von Colitis-ulcerosa-bedingten Ereignissen kann grundsätzlich eine geeignete Operationalisierung zur Abbildung schwerer Colitis-ulcerosa-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 Indikation Colitis ulcerosa.

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.

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

Patient-reported Outcome Measurement Information System 29 (PROMIS-29)

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. Vorliegend wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die präspezifizierte Auswertung in Form von den Domänenscores plus NRS gewählt. Die Summenscores wurden nicht vorgelegt.

Für die Domänen körperliche Funktionsfähigkeit, Angst, Depressivität, Erschöpfung, Beeinträchtigung durch Schmerzen und Schmerzintensität zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Domänen Schlafbeeinträchtigung und Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab.

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 Nutzenbewertung liegt die doppelblinde RCT VEGA zum Vergleich von Guselkumab mit Golimumab vor, die Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, einschließt.

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 symptomatische Remission, Darmsymptome (IBDQ), systemische Symptome (IBDQ) und Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt PGIC ergibt ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Golimumab. Der gezeigte Vorteil im Endpunkt PGIC wird jedoch in seiner Größe nicht als ausreichend angesehen, um in der Gesamtschau die Ableitung eines Zusatznutzens zu rechtfertigen.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich für den krankheitsspezifischen IBDQ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Anhand des PROMIS-29 zeigt sich für die Domänen „Schlafbeeinträchtigung“ und „Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten“ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab. Für die Domänen „körperliche Funktionsfähigkeit“, „Angst“, „Depressivität“, „Erschöpfung“, „Beeinträchtigung durch Schmerzen“ und „Schmerzintensität“ des PROMIS-29 zeigt sich hingegen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die beobachteten positiven Effekte von Guselkumab in diesen zwei Domänen des PROMIS-29 bilden lediglich Teilaspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab. Insgesamt werden diese Effekte vorliegend als nicht ausreichend angesehen, um die Ableitung eines Zusatznutzens für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu begründen.

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 Ergebnisse werden die gezeigten positiven Effekte von Guselkumab in der Endpunktkategorie Morbidität (PGIC) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Domänen „Schlafbeeinträchtigung“ und „Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten“ des PROMIS-29) als nicht ausreichend angesehen, um die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber Golimumab zu rechtfertigen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Zu Patientenpopulation b)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, 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 keine

(vergleichenden) Studien vor. Da somit keine geeigneten Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen für die Patientenpopulation b) nicht belegt.

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 die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa 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 mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen
- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, 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 Golimumab oder Infliximab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab bestimmt. Für Patientenpopulation b) wurden als zweckmäßige Vergleichstherapie die Wirkstoffe Adalimumab oder Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab bestimmt.

Patientenpopulation a)

Für die Patientenpopulation a) legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der doppelblinden RCT VEGA vor, in der Guselkumab gegenüber Golimumab verglichen wird.

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 symptomatische Remission, Darmsymptome (IBDQ), systemische Symptome (IBDQ) und Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt PGIC ergibt ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Golimumab. Der gezeigte Vorteil im Endpunkt PGIC wird jedoch in seiner Größe nicht als ausreichend angesehen, um in der Gesamtschau die Ableitung eines Zusatznutzens zu rechtfertigen.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich für den krankheitsspezifischen IBDQ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Anhand des PROMIS-29 zeigt sich für die Domänen „Schlafbeeinträchtigung“ und „Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten“ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab. Für die weiteren fünf Domänen des PROMIS-29 zeigt sich hingegen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die beobachteten positiven Effekte von Guselkumab in diesen zwei Domänen des PROMIS-29 bilden lediglich Teilaspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab und werden daher vorliegend als nicht ausreichend

angesehen, um die Ableitung eines Zusatznutzens für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu begründen.

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 Ergebnisse werden die gezeigten positiven Effekte von Guselkumab in der Endpunktkategorie Morbidität (PGIC) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Domänen „Schlafbeeinträchtigung“ und „Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten“ des PROMIS-29) als nicht ausreichend angesehen, um die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber Golimumab zu rechtfertigen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Patientenpopulation b)

Für die Patientenpopulation b) liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Entsprechend ist der Zusatznutzen von Guselkumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf anzusprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, nicht belegt.

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).

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Etrasimod (Beschluss vom 2. Oktober 2024) und Risankizumab (Beschluss vom 20. Februar 2025) herangezogen.

Im vorliegenden Verfahren ermittelt der pharmazeutische Unternehmer zwar für Patientenpopulation a) eine Anzahl von 12 098 bis 12 620 Patientinnen und Patienten und für Patientenpopulation b) eine Anzahl von 9 347 bis 9 652 Patientinnen und Patienten. Entgegen dem Vorgehen in den vorangegangenen Verfahren zu Etrasimod und Risankizumab erfasst der pharmazeutische Unternehmer im aktuellen Verfahren ausschließlich Patientinnen und Patienten, die im Analysejahr 2022 gemäß DADB-Analyse entweder erstmalig eine fortschrittliche Therapie erhalten (Patientenpopulation a) oder die im Analysejahr 2022 die fortschrittliche Therapie gewechselt haben, wodurch sich eine geringere Patientenzahl ergibt. Diese Herleitung beschränkt sich somit auf Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel im Betrachtungsjahr.

Das Anwendungsgebiet grenzt die Zielpopulation formal jedoch nicht auf Patientinnen und Patienten mit aktueller Indikation zu einem Therapiewechsel ein. Vor diesem Hintergrund und um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu ermöglichen, werden für den vorliegenden Beschluss die Patientenzahlen des Beschlusses zu Risankizumab (Beschluss vom 20. Februar 2025) zugrunde gelegt. Es verbleiben die Unsicherheiten aus den vorherigen Verfahren aufgrund von methodischen Limitationen.

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_CU) 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 mit Colitis ulcerosa 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 mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, 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 oder Golimumab oder Infliximab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab				
Adalimumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Golimumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Infliximab	kontinuierlich 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Mirikizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Ozanimod	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
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 mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, 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 oder Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab				
Adalimumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Filgotinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Golimumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Infliximab	kontinuierlich 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Mirikizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Ozanimod	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Tofacitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Upadacitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Ustekinumab	kontinuierlich, 1 x alle 84 Tage	4,3	1	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.

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, 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 oder Golimumab oder Infliximab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	13,0	13 x 50 mg
Infliximab	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	26,1	26,1 x 120 mg
Mirikizumab	100 mg	200 mg	2 x 100 mg	13,0	26 x 100 mg
Ozanimod	0,92 mg	0,92 mg	1 x 0,92 mg	365,0	365 x 0,92 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

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

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, 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 oder Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Filgotinib	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365,0	365 x 200 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	13,0	13 x 50 mg
Infliximab	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	26,1	26,1 x 120 mg
Mirikizumab	100 mg	200 mg	2 x 100 mg	13,0	26 x 100 mg
Ozanimod	0,92 mg	0,92 mg	1 x 0,92 mg	365,0	365 x 0,92 mg
Tofacitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365,0	730 x 5 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
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	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Guselkumab 100 mg	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 €
Filgotinib 200 mg	90 FTA	3 048,17 €	1,77 €	170,79 €	2 875,61 €
Golimumab 50 mg ⁵	3 IFE	2 548,84 €	1,77 €	0,00 €	2 547,07 €
Infliximab 120 mg	6 ILO	4 118,45 €	1,77 €	231,91 €	3 884,77 €
Mirikizumab 100 mg	6 PEN	2 866,96 €	1,77 €	160,44 €	2 704,75 €
Ozanimod 0,92 mg	98 HKP	5 478,65 €	1,77 €	309,59 €	5 167,29 €
Tofacitinib 5 mg	182 FTA	2 924,03 €	1,77 €	0,00 €	2 922,26 €
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-Tabax: 15. September 2025

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

⁵ Festbetrag

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für Guselkumab als zu bewertendes Arzneimittel und folgende Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulationen a) und b) Adalimumab, Filgotinib, Golimumab, Infliximab, Tofacitinib, Upadacitinib, Ustekinumab, Vedolizumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive, als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für *Mycobacterium tuberculosis-complex* (außer BCG)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Vor der Anwendung der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Filgotinib, Golimumab, Infliximab, Tofacitinib 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
Guselkumab Adalimumab Filgotinib Golimumab Infliximab Tofacitinib Upadacitinib Ustekinumab Vedolizumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für <i>Mycobacterium tuberculosis-complex</i> (außer BCG) (GOP 32670)	1	53,36 €	53,36 €
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	18,09 €	18,09 €

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

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

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 mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, 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® 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2025

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, 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 Mirikizumab (Tremfya); Tremfya® 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 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 26. Mai 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. 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_CU 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_CU beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. 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 29. 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	26. Mai 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2025	Anpassung 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

5. 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_CU (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt)

Vom 20. November 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. November 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Oktober 2025 (BAnz AT 16.12.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Guselkumab_CU gemäß dem Beschluss vom 20. Mai 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Guselkumab_CU

Beschluss vom: 20. November 2025

In Kraft getreten am: 20. November 2025

BAnz AT 16.02.2026 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. April 2025):

Tremfya ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa 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. November 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Guselkumab_CU gegenüber Golimumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, 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:

- Adalimumab oder Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Guselkumab_CU gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁷

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Vorteil im PGIC.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Vorteile in den Domänen „Schlafbeeinträchtigung“ und „Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten“ des PROMIS-29.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie VEGA: doppelblinde RCT; Guselkumab vs. Golimumab

Mortalität (bis Woche 50)

Endpunkt	Guselkumab		Golimumab		Guselkumab vs. Golimumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtmortalität ^b	71	1 (1,4)	72	0 (0)	-

⁷ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-74) und dem Addendum (A25-132), sofern nicht anders indiziert.

Morbidität (zu Woche 38)

Endpunkt	Guselkumab		Golimumab		Guselkumab vs. Golimumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Symptomatische Remission ^c	71	50 (70,4)	72	44 (61,1)	1,15 [0,91; 1,46]; 0,240
90-Tage-Kortikosteroidfreiheit (<i>ergänzend dargestellt</i>)	71	66 (93)	72	65 (90,3)	1,03 [0,94; 1,13]; 0,538
Darmsymptome (IBDQ – Verbesserung ^d)	71	53 (74,6)	72	43 (59,7)	1,25 [0,99; 1,58]; 0,060
systemische Symptome (IBDQ – Verbesserung ^d)	71	50 (70,4)	72	40 (55,6)	1,27 [0,98; 1,64]; 0,069
Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a – Verbesserung ^e)	71	34 (47,9)	72	27 (37,5)	1,28 [0,87; 1,88]; 0,213
Symptomatik (PGIC – Verbesserung ^f)	71	63 (88,7)	72	53 (73,6)	1,21 [1,03; 1,42]; 0,023

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (zu Woche 38)

Endpunkt	Guselkumab		Golimumab		Guselkumab vs. Golimumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
IBDQ-Gesamtscore (Verbesserung ^d)	71	52 (73,2)	72	43 (59,7)	1,23 [0,97; 1,55]; 0,089
Darmsymptome	71	53 (74,6)	72	43 (59,7)	1,25 [0,99; 1,58]; –
systemische Symptome	71	50 (70,4)	72	40 (55,6)	1,27 [0,98; 1,64]; –
emotionale Funktion	71	49 (69,0)	72	43 (59,7)	1,16 [0,90; 1,48]; –
soziale Funktion	71	53 (74,6)	72	44 (61,1)	1,22 [0,97; 1,54]; –
PROMIS-29 – Verbesserung					
körperlicher Summenscore (PHS)	k.A.				
psychischer Summenscore (MHS)	k.A.				

körperliche Funktionsfähigkeit ^g	71	36 (50,7)	72	31 (43,1)	1,18 [0,83; 1,68]; 0,364
Angst ^h	71	38 (53,5)	72	32 (44,4)	1,20 [0,86; 1,69]; 0,281
Depressivität ^h	71	33 (46,5)	72	29 (40,3)	1,15 [0,79; 1,67]; 0,457
Erschöpfung ^h	71	36 (50,7)	72	29 (40,3)	1,26 [0,88; 1,81]; 0,215
Schlafbeeinträchtigung ^h	71	34 (47,9)	72	22 (30,6)	1,56 [1,03; 2,39]; 0,038
Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten ^g	71	48 (67,6)	72	36 (50,0)	1,35 [1,02; 1,79]; 0,036
Beeinträchtigung durch Schmerzen ^h	71	43 (60,6)	72	36 (50,0)	1,21 [0,90; 1,63]; 0,208
Schmerzintensität ^h	71	20 (28,2)	72	17 (23,6)	1,19 [0,68; 2,07]; 0,538

Nebenwirkungen (bis Woche 50)ⁱ

Endpunkt	Guselkumab		Golimumab		Guselkumab vs. Golimumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
UEs (ergänzend dargestellt)	71	45 (63,4)	72	46 (63,9)	–
SUEs	71	4 (5,6)	72	3 (4,2)	1,36 [0,32; 5,83]; 0,682
Abbruch wegen UEs	71	1 (1,4)	72	1 (1,4)	1,01 [0,06; 15,91]; 0,993
Infektionen ^j	71	17 (23,9)	72	23 (31,9)	0,75 [0,44; 1,28]; 0,287

- Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja / nein). Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt (bei Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität).
- Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
- Definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem SF-Score von 0 oder 1 („normale oder leicht erhöhte Anzahl an täglichen Stuhlgängen“) zu Woche 38 und ohne Verschlechterung der Stuhlfrequenz gegenüber der Erhebung zu Studienbeginn und einem RB-Score von 0 („kein Blut im Stuhl sichtbar“) zu Woche 38. Der SF-Score und der RB-Score werden anhand eines Patiententagebuchs der letzten 7 Tage vor der Visite berechnet. Es wiesen zu Woche 38 insgesamt 58 (81,7 %) vs. 48 (66,7 %) der Patientinnen und Patienten einen SF-Score von 0 oder 1 und 56 (78,9 %) vs. 45 (62,5 %) der Patientinnen und Patienten einen RB-Score von 0 auf.
- Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite (Gesamtscore: $\geq 28,8$ Punkte; Darmsymptome: ≥ 9 Punkte; systemische Symptome bzw. soziale Funktion: $\geq 4,5$ Punkte bzw. emotionale Funktion: $\geq 10,8$ Punkte) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skalen: 32 bis 224 [Gesamtscore], 10 bis 70).

[Darmsymptome], 5 bis 35 [systemische Symptome sowie soziale Funktion] bzw. 12 bis 84 [emotionale Funktion]).

- e. Eine Abnahme des Scores um $\geq 8,07$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 29,4 bis 83,2).
- f. Definiert als jegliche Verbesserung der Symptomschwere gegenüber Studienbeginn („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“, oder „leicht verbessert“).
- g. Eine Zunahme des Scores um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (körperliche Funktionsfähigkeit: $\geq 5,1$ Punkte; Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten: $\geq 5,51$ Punkte) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skalen: 22,9 bis 56,9 [körperliche Funktionsfähigkeit]; 27,5 bis 64,2 [Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten]).
- h. Eine Abnahme des Scores um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (Angst: $\geq 6,2$ Punkte; Depressivität: $\geq 5,76$ Punkte; Erschöpfung: $\geq 6,32$ Punkte; Schlafbeeinträchtigung: $\geq 6,2$ Punkte; Beeinträchtigung durch Schmerzen: $\geq 5,1$ Punkte; Schmerzintensität: ≥ 5 Punkte) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skalen: 40,3 bis 81,6 [Angst]; 41,0 bis 79,4 [Depressivität]; 33,7 bis 75,8 [Erschöpfung]; 32,0 bis 73,3 [Schlafbeeinträchtigung]; 41,6 bis 75,6 [Beeinträchtigung durch Schmerzen]; 0 bis 10 [Schmerzintensität]).
- i. Gesamtrate ohne erkrankungsbezogene Ereignisse.
- j. Operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs).

Verwendete Abkürzungen:

IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Response-Imputation; MHS: Mental Health Summary Score; PGIC: Patient Global Impression of Change; PHS: Physical Health Score; PROMIS: Patient-reported Outcome Measurement Information System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF 7a: Short Form 7a; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen
circa 19 200 Patientinnen und Patienten
- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen
- circa 9 900 Patientinnen und Patienten

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_CU) 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 mit Colitis ulcerosa erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte vorgesehen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Guselkumab	17 290,10 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	71,45 €
Gesamt:	17 361,55 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	12 193,92 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	81,94 €
Gesamt:	12 275,86 €
Golimumab	11 037,30 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	81,94 €
Gesamt:	11 119,24 €
Infliximab	16 898,75 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	81,94 €
Gesamt:	16 980,69 €
Mirikizumab	11 720,58 €
Ozanimod	19 245,52 €
Ustekinumab	11 798,81 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	71,45 €
Gesamt:	11 870,26 €
Vedolizumab	14 783,13 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	71,45 €
Gesamt:	14 854,58 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. September 2025)

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, 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	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Guselkumab	17 290,10 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	71,45 €
Gesamt:	17 361,55 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	12 193,92 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	81,94 €
Gesamt:	12 275,86 €
Filgotinib	11 662,20 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	81,94 €
Gesamt:	11 744,14 €
Golimumab	11 037,30 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	81,94 €
Gesamt:	11 119,24 €
Infliximab	16 898,75 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	81,94 €
Gesamt:	16 980,69 €
Mirikizumab	11 720,58 €
Ozanimod	19 245,52 €
Tofacitinib	11 721,15 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	81,94 €
Gesamt:	11 803,09 €
Upadacitinib	14 166,34 € - 18 079,83 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	81,94 €
Gesamt:	14 248,28 € - 18 161,77 €
Ustekinumab	11 798,81 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	71,45 €
Gesamt:	11 870,26 €
Vedolizumab	14 783,13 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	71,45 €
Gesamt:	14 854,58 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. September 2025)

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, 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.
- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, 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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. November 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. November 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 16.02.2026 B3

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Mai 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Guselkumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. September 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 29. Oktober 2025 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Guselkumab (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt) - Gemeinsamer Bu



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Guselkumab (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Guselkumab
- **Handelsname:** Tremfya
- **Therapeutisches Gebiet:** Colitis ulcerosa (Krankheiten des Verdauungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Johnson & Johnson
- **Vorgangsnummer:** 2025-06-01-D-1215

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte November 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 607,45 kB)

Modul 2

(PDF 1,56 MB)

Modul 3

(PDF 1,53 MB)

Modul 4

(PDF 4,35 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 2,06 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1230/>

01.09.2025 - Seite 1 von 5

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,18 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Guselkumab (Tremfya)

Tremfya ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa indiziert, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Guselkumab:

- Adalimumab oder
- Golimumab oder
- Infliximab oder
- Mirikizumab oder
- Ozanimod oder
- Ustekinumab oder
- Vedolizumab

b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, 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
- Filgotinib oder
- Golimumab oder
- Infliximab oder
- Mirikizumab oder
- Ozanimod oder
- Tofacitinib oder
- Upadacitinib oder
- Ustekinumab oder
- Vedolizumab

Stand der Information: Mai 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1230/>

01.09.2025 - Seite 2 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Guselkumab (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt) - Gemeinsamer Bu
zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 858,81 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 269,04 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2025
 - Mündliche Anhörung: 06.10.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.09.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.09.2025** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Guselkumab - 2025-06-01-D-1215*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.10.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.09.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte November 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Oktober 2025 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Guselkumab_CU

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Johnson & Johnson	22.09.2025
Teva GmbH	12.09.2025
Dr. Falk Pharma GmbH	17.09.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	18.09.2025
Lilly Deutschland GmbH	19.09.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.09.2025
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	22.09.2025
Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	23.09.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Johnson & Johnson						
Hr. Dr. Sindern	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Laufenberg	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Ly	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Strobl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Teva GmbH						
Hr. Dr. Albessard	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Preugschat	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Falk Pharma GmbH						
Fr. Dr. Handke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Maier	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Hr. Dykukha	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Gau	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Fr. Dr. Pöhler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Glatte	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Fr. Schmerbach	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Kudernatsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Johnson & Johnson

Datum	22.09.2025
Stellungnahme zu	Guselkumab (Tremfya®) Vorgangsnummer: 2025-06-01-D-1215
Stellungnahme von	Johnson & Johnson Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Johnson & Johnson nimmt Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) A25-74 vom 27.08.2025 (veröffentlicht auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschuss am 01.09.2025) (1) zum Wirkstoff Guselkumab (Tremfya®) für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum (Tumornekrosefaktor[TNF]-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Vorgangsnummer 2025-06-01-D-1215). Johnson & Johnson nimmt zu folgenden Themen Stellung: 1. Guselkumab zeigt signifikante Vorteile in patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit den Symptomen Stuhlfrequenz (SF) und rektale Blutung (RB) werden zwei Leitsymptome der Colitis ulcerosa (CU) erhoben, die als Einzelendpunkte patientenrelevant sind und für die Nutzenbewertung herangezogen werden können. Es zeigt sich in beiden Endpunkten ein signifikanter Vorteil in der Morbidität durch die Therapie mit Guselkumab für die Teilpopulation A. Die statistisch signifikanten Vorteile für Guselkumab in der Einschätzung des globalen (CU-bezogenen) Gesundheitszustandes durch den Patienten (PGIC) zusammen mit den signifikanten Vorteilen in den spezifischen Leitsymptomen SF und RB belegen den Zusatznutzen von Guselkumab in der Morbidität für die Patienten der Teilpopulation A. 2. Die positiven Effekte von Guselkumab in den Skalen Schlafstörungen und Teilhabe an soz. Rollen/Aktivitäten belegen den Zusatznutzen nicht nur in Teilaspekten der Lebensqualität Bei den Skalen des PROMIS-29, Schlafbeeinträchtigung und Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten handelt es sich um wesentliche Aspekte, die in weitem Umfang den Tagesablauf und die Lebensqualität des Patienten erfassen. Die Vorteile von Guselkumab in diesen beiden Skalen spiegeln eine Verbesserung der Lebensqualität des Patienten in vielen Aspekten des täglichen Lebens wider, die im Einklang mit den dargelegten Verbesserungen in der CU-bedingten Symptomatik stehen. Die signifikanten positiven Effekte von Guselkumab in den beiden Skalen ergeben daher einen Zusatznutzen in der Kategorie der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. 3. Das Verzerrungspotenzial der Studie VEGA ist niedrig und es liegen keine relevanten Limitationen vor Die Erstellung des finalen Statistischen Analyseplans (SAP) erfolgte ohne Kenntnis der Daten. Bei der Angabe der Datenschnitte der Studie VEGA kam es	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
zu einem redaktionellen Fehler im Rahmen der Dossiererstellung. Der Datenschnitt zu Woche 38 wurde tatsächlich am 24.09.2021 durchgeführt (2) und somit deutlich nach der Fertigstellung des SAP am 24.02.2021. Die Erstellung des finalen SAP erfolgte nicht unter Kenntnis der Daten und war somit nicht ergebnisgesteuert, weshalb das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als niedrig einzustufen ist. Fehlende Werte werden für die Betrachtung der Morbidität sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität adäquat durch die präspezifizierte Non-Responder-Imputation (NRI) ersetzt. Dies führt nicht zu Unsicherheit. Weiterhin ergeben sich keine relevanten Unsicherheiten für die Nutzenbewertung aus der Dosierung der Interventions- und Vergleichstherapie: Die Standarddosierung von Guselkumab 100 mg alle 8 Wochen (q8w) kommt grundsätzlich für alle Patienten im Anwendungsgebiet in Frage. Aus den Daten deutscher Registerstudien (3) ergibt sich, dass die Dosierung mit Golimumab 100 mg alle 4 Wochen (q4w) einen Standard im deutschen Versorgungskontext darstellt. Zusammenfassung: In der Gesamtschau ergibt sich für Patienten mit CU in der Fragestellung 1 ein Zusatznutzen unter der Therapie mit Guselkumab im Vergleich zur zVT in der Morbidität und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den in Tabelle 1 genannten Endpunkten: <i>Tabelle 1: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Wirksamkeitsendpunkte aus der Studie VEGA</i> <table border="1" data-bbox="165 1225 1207 1358"> <tr> <th data-bbox="165 1225 680 1358">Ergebnisse zu den Endpunkten der Studie VEGA (Guselkumab vs. Golimumab)</th><th data-bbox="680 1225 1207 1358">Guselkumab vs. Golimumab (in %) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zu Woche 38^{a,b}</th></tr> </table>	Ergebnisse zu den Endpunkten der Studie VEGA (Guselkumab vs. Golimumab)	Guselkumab vs. Golimumab (in %) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zu Woche 38 ^{a,b}	
Ergebnisse zu den Endpunkten der Studie VEGA (Guselkumab vs. Golimumab)	Guselkumab vs. Golimumab (in %) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zu Woche 38 ^{a,b}		

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<table><tr><td colspan="2">Morbidität</td></tr><tr><td>Rektale Blutung Score 0</td><td>78,9% vs. 62,5% RR: 1,26 [1,02; 1,57]; p=0,0337</td></tr><tr><td>Stuhlfrequenz Score 0 oder 1</td><td>81,7% vs. 66,7% RR: 1,23 [1,01; 1,49]; p=0,0434</td></tr><tr><td>PGIC ≥1 (ein wenig besser / mäßig besser oder viel besser)</td><td>88,7% vs. 73,6% RR: 1,21 [1,03; 1,42]; p=0,0234</td></tr><tr><td>PGIC ≥2 (mäßig besser oder viel besser)</td><td>78,9% vs. 62,5% RR: 1,26 [1,02; 1,57]; p=0,0340</td></tr><tr><td colspan="2">Gesundheitsbezogene Lebensqualität</td></tr><tr><td>PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten Schwellenwert ≥5,51</td><td>67,6% vs. 50,0% RR: 1,35 [1,02; 1,79]; p=0,0359</td></tr><tr><td>PROMIS-29 - Schlafstörungen Schwellenwert ≥6,20</td><td>47,9% vs. 30,6% RR: 1,56 [1,03; 2,39]; p=0,0377</td></tr><tr><td colspan="2">a: Analyse-Population: ITT-Population b: Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein RR>1 zeigt einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; PGIC: Patient’s Global Impression of Change; PROMIS-29: Patient Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (4)</td></tr></table>		Morbidität		Rektale Blutung Score 0	78,9% vs. 62,5% RR: 1,26 [1,02; 1,57]; p=0,0337	Stuhlfrequenz Score 0 oder 1	81,7% vs. 66,7% RR: 1,23 [1,01; 1,49]; p=0,0434	PGIC ≥1 (ein wenig besser / mäßig besser oder viel besser)	88,7% vs. 73,6% RR: 1,21 [1,03; 1,42]; p=0,0234	PGIC ≥2 (mäßig besser oder viel besser)	78,9% vs. 62,5% RR: 1,26 [1,02; 1,57]; p=0,0340	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten Schwellenwert ≥5,51	67,6% vs. 50,0% RR: 1,35 [1,02; 1,79]; p=0,0359	PROMIS-29 - Schlafstörungen Schwellenwert ≥6,20	47,9% vs. 30,6% RR: 1,56 [1,03; 2,39]; p=0,0377	a: Analyse-Population: ITT-Population b: Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein RR>1 zeigt einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; PGIC: Patient’s Global Impression of Change; PROMIS-29: Patient Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (4)		
Morbidität																				
Rektale Blutung Score 0	78,9% vs. 62,5% RR: 1,26 [1,02; 1,57]; p=0,0337																			
Stuhlfrequenz Score 0 oder 1	81,7% vs. 66,7% RR: 1,23 [1,01; 1,49]; p=0,0434																			
PGIC ≥1 (ein wenig besser / mäßig besser oder viel besser)	88,7% vs. 73,6% RR: 1,21 [1,03; 1,42]; p=0,0234																			
PGIC ≥2 (mäßig besser oder viel besser)	78,9% vs. 62,5% RR: 1,26 [1,02; 1,57]; p=0,0340																			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																				
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten Schwellenwert ≥5,51	67,6% vs. 50,0% RR: 1,35 [1,02; 1,79]; p=0,0359																			
PROMIS-29 - Schlafstörungen Schwellenwert ≥6,20	47,9% vs. 30,6% RR: 1,56 [1,03; 2,39]; p=0,0377																			
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein RR>1 zeigt einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; PGIC: Patient’s Global Impression of Change; PROMIS-29: Patient Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (4)																				
Inhaltsverzeichnis:																				
1. Guselkumab zeigt einen Zusatznutzen in der Morbidität																				

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1.1. Der im Endpunkt Patient's Global Impression of Change (PGIC) gezeigte statistisch signifikante Effekt ist geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzen von Guselkumab in der Morbidität 1.2. Die Remission der Stuhlfrequenz und der rektalen Blutungen sind als Einzelkomponenten und im kombinierten Endpunkt „Symptomatische Remission“ für die Ableitung eines Zusatznutzens von Guselkumab in der Colitis Ulcerosa (CU) geeignet - Die im Dossier vorgelegten Daten zur Symptomatischen Remission sind für die Nutzenbewertung geeignet - Die Verbesserung der CU-Leitsymptome Stuhlfrequenz (SF) und Rektale Blutungen (RB), sind eigenständig als patientenrelevante Endpunkte bewertungsrelevant - Die Bauchschmerzsymptomatik ist in der vorliegenden Nutzenbewertung adäquat erhoben und berücksichtigt worden - Nachreichung der post-hoc Analysen zum Endpunkt 90-Tage Kortikosteroidfreiheit zu Woche 38 2. Guselkumab zeigt einen Zusatznutzen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität 3. Die Studie VEGA weist keine relevanten Unsicherheiten für die Nutzenbewertung auf und das Verzerrungspotenzial ist niedrig 3.1. Aus der Dosierung von Guselkumab ergibt sich keine relevante Unsicherheit für die Nutzenbewertung 3.2. Aus der Dosierung von Golimumab im Vergleichsarm ergibt sich keine relevante Unsicherheit für die Nutzenbewertung	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3.3. Die Erstellung des statistischen Analyseplans erfolgte ohne Kenntnis der Daten und somit nicht ergebnisgesteuert 3.4. Die Analysen unter Verwendung der Non-Response-Imputation führen nicht zu erhöhter Unsicherheit	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.41, Z. 18ff.	1. Guselkumab zeigt einen Zusatznutzen in der Morbidität 1.1 Der im Endpunkt <i>Patient's Global Impression of Change</i> (PGIC) gezeigte statistisch signifikante Effekt ist geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzen von Guselkumab in der Morbidität <u>Zitat IQWiG:</u> <i>Für den Endpunkt PGIC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Guselkumab. Der Unterschied ist jedoch für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegend / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</i>	In der Kategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte symptomatische Remission, Darmsymptome (IBDQ), systemische Symptome (IBDQ) und Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt PGIC ergibt ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Golimumab. Der gezeigte Vorteil im Endpunkt PGIC wird jedoch in seiner Größe nicht als ausreichend angesehen, um in der Gesamtschau die Ableitung eines Zusatznutzens zu rechtfertigen.
S. I.43, Z. 24ff.	<i>Es liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung des Schweregrads für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels PGIC) vor, die eine Einordnung als schwerwiegend / schwer erlauben. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.</i> Anmerkung:	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Studie VEGA wurde das etablierte patientenberichtete Instrument „<i>Patient’s Global Impression of Change</i>“ (PGIC) zur Einschätzung der Veränderung des globalen (CU-bezogenen) Gesundheitszustandes durch den Patienten erfasst. Protokollgemäß erfolgt die Erhebung des Endpunkts erstmalig zu Woche 6 und es liegt somit für diesen Endpunkt kein Baselinewert vor, der für eine Bewertung der Schwere der Erkrankung herangezogen werden könnte (5). Die Einordnung des Schweregrads der Ausgangssymptomatik ergibt sich daher aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet. Guselkumab im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren umfasst gemäß Fachinformation die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU (6-8). Der moderate bis schwere akute Schub der CU-Erkrankung, der durch dieses Anwendungsgebiet abgebildet ist, geht mit Durchfällen, schmerzhaftem Stuhldrang und blutigem Stuhl einher (9). Die Symptome stellen eine erhebliche Belastung für die Patienten dar und haben weitreichende Einschränkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen zur Folge (10, 11). Die Schwere der Symptomatik ist entsprechend auch in den Baselinewerten zu den Symptomen der Patienten in der Studie VEGA reflektiert. Aus der Symptomatik der Patienten im Anwendungsgebiet ergibt sich somit unmittelbar, dass zu Baseline eine ausgeprägte Symptomatik vorlag, die als schwer bzw. schwerwiegend und der gezeigte Effekt somit nicht als geringfügig einzustufen ist. Die Bewertungsrelevanz des Effekts für die Nutzenbewertung ergibt sich durch die herangezogene MCID. Guselkumab zeigt in beiden Auswertungen, das heißt sowohl bei einer mindestens geringen als auch bei einer mindestens mäßigen Verbesserung des globalen (CU-bezogenen) Gesundheitszustandes, statistisch signifikante Vorteile	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gegenüber dem TNF-alpha Antikörper Golimumab. Sowohl bei Zugrundelegung einer mindestens geringen als auch einer mindestens mäßigen Verbesserung ergibt sich daraus ein Zusatznutzen gegenüber der zVT. Vorgeschlagene Änderung: Der PGIC misst die Änderung der spürbaren und belastenden Symptomatik der CU durch den Patienten selbst. Für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ist der statistisch signifikante und patientenrelevante Vorteil im PGIC für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Die Einstufung des statistisch signifikanten Vorteils von Guselkumab im Endpunkt PGIC als geringfügig ist insbesondere im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren aktiven CU nicht sachgerecht, da es sich um ein Patientenkollektiv mit nachgewiesener hoher Krankheitslast handelt. Aus den Ergebnissen für den Endpunkt PGIC ergibt sich ein Zusatznutzen in der Morbidität durch die Therapie mit Guselkumab für die Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung.	
S. I.31, Z. 19ff.	1.2 Die Remission der Stuhlfrequenz und der rektalen Blutungen sind als Einzelkomponenten und im kombinierten Endpunkt „Symptomatische Remission“ für die Ableitung eines Zusatznutzens von Guselkumab in der Colitis Ulcerosa (CU) geeignet <u>Zitat IQWiG:</u> <i>Die vom pU vorgelegte Operationalisierung der symptomatischen Remission ist nicht für die Bewertung des Zusatznutzens im Rahmen der Nutzenbewertung geeignet, da unklar bleibt, warum relevante Aspekte der Symptomatik, insbesondere abdominale Schmerzen, nicht umfasst sind. Grundsätzlich wird es dabei als sachgerecht erachtet, dass für das Erreichen der Remission gleichzeitig der SF-Score als auch der RB-Score normalisiert sein</i>	<i>Symptomatische Remission</i> Der Endpunkt symptomatische Remission basiert auf zwei Skalen des Mayo-Scores: Stuhlfrequenz (SF) und Rektalblutungen (RB). Beide Symptome wurden von den Patientinnen und Patienten innerhalb der letzten 7 Tage vor Studienvisite in einem Patiententagebuch festgehalten. Um die Kriterien einer symptomatischen Remission zu erfüllen, mussten die Patientinnen und

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.41, Z. 8ff.	<i>musste. Da jedoch auch der vollständige Mayo-Score neben den patientenberichteten Symptomen Stuhlfrequenz und rektale Blutungen eine ärztliche Einschätzung des globalen Gesundheitszustandes der Patientin oder des Patienten, unter anderem auch mit Berücksichtigung von Bauchschmerzen, einschließt, erscheint es nicht sachgerecht, dass nicht zusätzlich, wie auch bei den Projekten im Bereich Morbus Crohn, Bauchschmerzen als weiteres zentrales Symptom für die Bewertung einer Remission als direkt patientenberichteter Endpunkt erfasst werden.</i> <i>Zusätzlich sollte, vor dem Gesichtspunkt der Vermeidung von erst langfristig auftretenden Nebenwirkungen, auch die Steroidfreiheit zu Woche 38 ein Kriterium der Endpunktdefinition sein oder zumindest als separater Endpunkt erfasst werden [...].</i> <i>Für den Endpunkt symptomatische Remission liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</i> Anmerkung: Die im Dossier vorgelegten Daten zur Symptomatischen Remission sind für die Nutzenbewertung geeignet Vergleichbar mit der für die Nutzenbewertung etablierten <i>PRO-2 Remission</i> im Morbus Crohn (MC), die die patientenberichteten Komponenten des CDAI-Scores umfasst,	Patienten einen SF-Score von 0 oder 1 zu Woche 38 und keine Verschlechterung der SF gegenüber der Erhebung zu Baseline aufweisen. Zusätzlich musste ein RB-Score von 0 zu Woche 38 erreicht sein. Ein SF-Score von 0 oder 1 bedeutet eine normale Anzahl an Stühlen bzw. 1 bis 2 Stühle mehr als normal, wobei sich eine normale Anzahl an Stühlen innerhalb von 24 Stunden auf die durch die Patientin bzw. den Patienten berichtete patientenindividuelle Anzahl an Stühlen in der Situation vor der Erkrankung oder während der Remission der Erkrankung bezieht. Ein RB-Score von 0 bedeutet kein Blut im Stuhl sichtbar. Vorliegend gingen in den Endpunkt symptomatische Remission somit nur Stuhlfrequenz und Rektalblutungen ein, während abdominale Schmerzen nicht erfasst wurden. Für den Endpunkt symptomatische Remission zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	werden unter der Bezeichnung „<i>Symptomatische Remission</i>“ die beiden patientenberichteten Komponenten des Mayo-Scores, Rektale Blutungen (RB) und Stuhlfrequenz (SF), verstanden. Die Bezeichnung des Endpunkts im Dossier orientiert sich im Sinne der Nachvollziehbarkeit in der Auswertung an den Studiendokumenten, in denen ebenfalls der Begriff „<i>Symptomatic Remission</i>“ genutzt wird. Damit werden unter dem Begriff „Symptomatische Remission“ die zwei patientenberichteten Leitsymptome der CU aus dem Mayo-Score zusammengefasst, worin der Endpunkt dem Endpunkt PRO-2 Remission im MC gleicht, in dem ebenfalls die zwei patientenberichteten Leitsymptome des MC aus dem CDAI zusammengefasst sind. Dieses Vorgehen folgt auch den Vorgaben der EMA (12, 13). Sowohl in der CU als auch im MC ist jeweils nicht impliziert, dass in den kombinierten Remissions-Endpunkten sämtliche Symptome erfasst werden. Obwohl es sich bei MC und CU um verwandte Indikationen handelt, bestehen hinsichtlich der typischen Symptome Unterschiede. Für die CU sind insbesondere die Rektalen Blutungen ein charakteristisches patientenrelevantes Symptom, das vor allem mit dem Auftreten eines akuten Krankheitsschubs in Verbindung gebracht wird und zu den aus Patientensicht relevantesten Symptomen der CU zählt (9, 14-16). Im MC tritt dieses Symptom seltener auf, dafür wird im Vergleich zur CU der Schmerz häufiger als relevantes Symptom genannt (14, 15). Dem wird in der Definition der Endpunkte für die jeweilige Erkrankung Rechnung getragen. Die Verbesserung der CU-Leitsymptome Stuhlfrequenz (SF) und Rektale Blutungen (RB), sind eigenständig als patientenrelevante Endpunkte bewertungsrelevant In der finalen Niederschrift der Beratungsanforderung 2020-B-069 (17) werden „Blut im Stuhl“ und „Stuhlfrequenz“ jeweils separat als patientenrelevante Endpunkte der	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Morbidität in der CU aufgeführt. Neben der gleichzeitigen Remission der Stuhlfrequenz (SF) und der Rektalen Blutungen (RB), gemessen über den Endpunkt <i>Symptomatische Remission</i>, wird daher insbesondere auch die Remission der jeweiligen Einzelkomponente <i>RB</i> bzw. <i>SF</i> für die Ableitung eines Zusatznutzens von Guselkumab in der CU als geeignet betrachtet. Die Remission in den Einzelkomponenten stellt jeweils einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV (18) dar. Die Bauchschmerzsymptomatik ist in der vorliegenden Nutzenbewertung adäquat erhoben und berücksichtigt worden Das IQWiG merkt weiterhin an, dass bei Betrachtung des vollständigen Mayo-Scores die „[...] ärztliche Einschätzung des globalen Gesundheitszustandes der Patientin oder des Patienten, unter anderem auch mit Berücksichtigung von Bauchschmerzen, einschließt“, diesen Subscore, da seine Bewertung nicht patientenberichtet ist, aber nicht als patientenrelevant erachtet. Auch die EMA empfiehlt diese Komponente für die Zulassung zu exkludieren (12). Dieser Einschätzung wird gefolgt, weshalb eine entsprechende Auswertung für die Nutzenbewertung als nicht sachgerecht erachtet wird. Neben dem Mayo-Score sind weitere für Patienten mit CU relevante Symptome und Folgekomplikationen der Erkrankung, einschließlich Bauchschmerzen, im Rahmen der Studie VEGA umfangreich erhoben worden, beispielsweise über den PGIC, den IBDQ, den PROMIS Fatigue SF-7a und die Domänen des PROMIS-29. Die Ergebnisse sind konsistent und zeigen endpunktübergreifend mindestens numerische Vorteile für die Therapie mit Guselkumab (4).	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wie in Abschnitt 1.1 ausgeführt, wird in der Studie VEGA das etablierte patientenberichtete Instrument „<i>Patient’s Global Impression of Change</i>“ (PGIC) zur Einschätzung des globalen (CU-bezogenen) Gesundheitszustandes durch den Patienten selbst erhoben und mit zwei präspezifizierten MCIDs im Dossier dargestellt. Guselkumab zeigt in beiden Auswertungen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile gegenüber dem TNF-alpha Antikörper Golimumab. Schmerzen im Allgemeinen werden in der Studie VEGA außerdem durch die PROMIS-29 Domäne „Schmerzbeeinträchtigung“ und die im Rahmen des PROMIS-29 erhobene NRS zur Schmerzintensität erfasst. Die Auswertungen unter Berücksichtigung der 15 %-Schwelle sind im Modul 4 C (4) berichtet. Es ergibt sich jeweils ein numerischer Vorteil für Guselkumab. Das Symptom „Bauchschmerz“ im Speziellen fließt in den krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogen IBDQ ein, der ebenfalls ausführlich im Modul 4C des Dossiers berichtet ist. Auch hier liegen numerische Vorteile von Guselkumab gegenüber Golimumab vor. Ergänzend werden in der vorliegenden Stellungnahme aufgrund der Anmerkung des IQWiG die Ergebnisse der post-hoc durchgeführten Analysen der IBDQ Einzelitems 9 (Krämpfe im Bauch), 13 (Bauchmerzen) und 20 (Blähungen im Bauch Bauch) vorgelegt (Anhang und (19)). Unter Berücksichtigung der 15%-Schwelle (Schwellenwert ≥ 1) ergibt sich in allen drei Einzelitems ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Golimumab. Unter Verwendung des Schwellenwerts ≥ 2, der post-hoc für den Studienreport der Studie VEGA (20) ausgewertet wurde, ergeben sich entsprechende numerische Vorteile. Die Auswertungen stehen insgesamt in Einklang mit den Ergebnissen der präspezifizierten Endpunkte.	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nachreichung der post-hoc-Analysen zum Endpunkt 90-Tage Kortikosteroidfreiheit zu Woche 38 Das IQWiG merkt weiterhin an, dass die Kortikosteroidfreiheit zu Woche 38 und in den 90 vorangegangenen Tagen ausgewertet werden sollte. Die Therapie mit Kortikosteroiden wurde protokollgemäß im Rahmen der Begleittherapien in der Studie VEGA erhoben. Eine Auswertung als Endpunkt war im statistischen Analyseplan (21) nicht präspezifiziert, sondern wurde erst post-hoc für den Studienreport (20) ausgewertet und berichtet (dies ist entsprechend gekennzeichnet), weshalb auf eine Darstellung im Dossier verzichtet wurde. Die Ergebnisse zum Endpunkt <i>90-Tage Kortikosteroidfreiheit zu Woche 38</i> mit der Operationalisierung - Anteil der Patienten die mindestens für eine Dauer von 90 Tagen vor der Woche 38 Visite keine Kortikosteroiden erhalten haben befinden sich ergänzend im Anhang und im Zusatzanalysendokument (19) der vorliegenden Stellungnahme. Zu Woche 38 war in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen der überwiegende Teil der Patienten steroidfrei. Vorgeschlagene Änderung: Aus den statistisch signifikanten und patientenrelevanten Vorteilen in den Auswertungen zur Remission der Rektalen Blutungen (GUS 78,9% vs. GOL 62,5%; RR [95 %-KI]: 1,26	<i>90-Tage-Kortikosteroidfreiheit</i> Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse für den Endpunkt 90-Tage-Kortikosteroidfreiheit zu Woche 38 nachgereicht. Es wird davon ausgegangen, dass innerhalb eines Karenzzeitraumes von 3 Monaten Kortikosteroid-induzierte Nebenwirkungen in relevantem Umfang vermieden werden können. Die Ergebnisse zum Endpunkt 90-Tage-Kortikosteroidfreiheit wurden jedoch als separate Auswertung ohne Bezug zur symptomatischen Remission vorgelegt und sind daher nur begrenzt aussagekräftig. Der Endpunkt 90-Tage-Kortikosteroidfreiheit wird vorliegend nur ergänzend dargestellt.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	[1,02; 1,57]; p=0,0337) und der Remission der Stuhlfrequenz (GUS 81,7% vs. GOL 66,7%; RR [95 %-KI]: 1,23 [1,01; 1,49]; p=0,0434) ergibt sich ein Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Golimumab in der Morbidität für die Teilpopulation A. Weitere für Patienten mit CU relevante Symptome und Folgekomplikationen der Erkrankung, einschließlich Bauchschmerzen, sind im Rahmen der Studie VEGA, beispielsweise über den PGIC, den IBDQ, den PROMIS Fatigue SF-7a und die Domänen des PROMIS-29, umfangreich erhoben worden. In der Nutzenkategorie der Morbidität sind insbesondere die statistisch signifikanten Vorteile für Guselkumab in der Einschätzung des globalen (CU-bezogenen) Gesundheitszustandes durch den Patienten (PGIC) hervorzuheben. Die Ergebnisse belegen zusammen mit den signifikanten Vorteilen in den spezifischen Leitsymptomen SF und RB der CU einen Zusatznutzen für Guselkumab in der Morbidität. Die weiteren in der Studie VEGA erhobenen Morbiditätsendpunkte zeigen dazu konsistente Ergebnisse.	
S. I.10, Z. 30ff.	2. Guselkumab zeigt einen Zusatznutzen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität <u>Zitat IQWiG:</u> <i>„Für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung zeigen sich positive Effekte von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab in den Domänen Schlafbeeinträchtigung sowie Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten des PROMIS-29. [...] Die beobachteten positiven Effekte von Guselkumab auf die 2 einzelnen Domänen des PROMIS29 bilden lediglich Teilaspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab. Insgesamt sind diese Effekte jedoch nicht ausreichend, um die Ableitung eines geringen Zusatznutzens für das umfassende Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Datensituation zu begründen.“</i>	In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich für den krankheitsspezifischen IBDQ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Anhand des PROMIS-29 zeigt sich für die Domänen „Schlafbeeinträchtigung“ und „Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten“ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab. Für die Domänen „körperliche Funktionsfähigkeit“, „Angst“, „Depressivität“,

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vergleichbar mit dem ebenfalls in der Nutzenbewertung etablierten EORTC-QLQ C-30 Fragebogen für die Onkologie (22) handelt es sich auch beim PROMIS-29 um ein multidimensionales Instrument zur Erfassung der Lebensqualität, das die Auswertung unterschiedlicher Subskalen vorsieht (23). Dabei erfassen die enthaltenen Skalen zentrale Dimensionen der Lebensqualität, die bei CU-Patienten besonders beeinträchtigt sind (24, 25). Wie im Dossier dargelegt, ergibt sich die Bewertungsrelevanz des PROMIS-29 und der einzelnen Domänen zur effizienten Beurteilung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Therapieansprechens von Patienten mit CU in klinischen Studien aus zahlreichen Untersuchungen zur Symptomatik und Beeinträchtigung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in dieser Indikation (15, 24-28). Ein zentrales Symptom, das in der PROMIS-29 Skala berücksichtigt wird, sind Schlafstörungen. Mehr als die Hälfte der CU-Patienten berichtet laut Studien über erhebliche Schlafprobleme, insbesondere während aktiver Krankheitsschübe. Dubinsky et. al. weisen mittels Patienteninterviews nach, dass diese Beschwerden eng mit der Krankheitsaktivität korrelieren (29). Auch Kappelman et. al. belegen anhand einer Kohorte von über 3.394 CU-Patienten signifikante Unterschiede in der PROMIS-29-Schlafskala zwischen Patienten mit aktiver Erkrankung und solchen in Remission (24). Schlechter Schlaf ist nicht nur ein Symptom, sondern auch ein Prädiktor für subklinische Entzündungen und ein Risikofaktor für Rückfälle sowie ungünstige Krankheitsverläufe (30, 31).	„Erschöpfung“, „Beeinträchtigung durch Schmerzen“ und „Schmerzintensität“ des PROMIS-29 zeigt sich hingegen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die beobachteten positiven Effekte von Guselkumab in diesen zwei Domänen des PROMIS-29 bilden lediglich Teilaspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab. Insgesamt werden diese Effekte vorliegend als nicht ausreichend angesehen, um die Ableitung eines Zusatznutzens für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu begründen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Darüber hinaus erfassen die PROMIS-29-Skalen verschiedene Aspekte der sozialen Teilhabe. CU-Patienten berichten häufig über Einschränkungen bei Freizeitaktivitäten, im familiären und sozialen Umfeld sowie bei beruflichen Tätigkeiten (19). Diese Einschränkungen sind direkte Folgen der belastenden und oft schwer vorhersehbaren Symptomatik der Erkrankung (14, 15, 24, 29). Die unvorhersehbaren Entzündungsschübe beeinträchtigen nicht nur das physische Wohlbefinden, sondern auch das psychosoziale Gleichgewicht der Betroffenen (10, 11). Studien zeigen, dass CU die soziale Teilhabe, zwischenmenschliche Beziehungen und alltägliche Aktivitäten erheblich negativ beeinflusst (25). Bei den Skalen Schlafbeeinträchtigung und Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten handelt es sich somit um wesentliche Aspekte, die in weitem Umfang den Tagesablauf und die Lebensqualität des Patienten erfassen. Die Vorteile von Guselkumab in diesen beiden Skalen spiegeln eine ganzheitliche Verbesserung der Lebensqualität des Patienten wider, die im Einklang mit den zuvor dargelegten Verbesserungen in der CU-bedingten Symptomatik stehen. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Therapie mit Guselkumab konsistente, mindestens numerische Vorteile gegenüber der Therapie mit Golimumab in allen Skalen des PROMIS-29 zeigt (4). Darüber hinaus liegen statistisch signifikante Vorteile für Guselkumab in den Skalen Schlafbeeinträchtigung und Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten vor, die Kernaspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei CU-Patienten erfassen und die zuvor dargelegten Verbesserungen der CU-bedingten Symptome durch die Therapie mit Guselkumab konsistent und plausibel spiegeln (4). Die Vorteile von Guselkumab gegenüber Golimumab in den PROMIS-29 Skalen Schlafbeeinträchtigung und Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten sind daher	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geeignet, in der Endpunktkategorie der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität einen Zusatznutzen für Guselkumab abzuleiten. Vorgeschlagene Änderung: Die Verbesserung von Schlafstörungen und der Fähigkeit zur Teilhabe in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten sind Ausdruck einer Normalisierung des alltäglichen Lebens der Patienten, welches während aktiver Erkrankungsschübe durch die schwere Symptomatik stark beeinträchtigt ist und stellen daher für die Lebensqualität der Patienten höchst relevante Aspekte dar. Der vom IQWiG auf Endpunktebene abgeleitete Zusatznutzen ist somit geeignet, um auch in der Gesamtschau der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität einen Zusatznutzen für Guselkumab abzuleiten.	
S. I.22, Z. 26ff.	3. Die Studie VEGA weist keine relevanten Unsicherheiten für die Nutzenbewertung auf und das Verzerrungspotenzial ist niedrig 3.1. Aus der Dosierung von Guselkumab ergibt sich keine relevante Unsicherheit für die Nutzenbewertung <u>Zitat IQWiG:</u> „Für Patientinnen und Patienten ohne ausreichenden therapeutischen Nutzen nach der Induktionsphase soll eine Erhaltungsdosis von 200 mg Guselkumab als subkutane Injektion alle 4 Wochen ab Woche 12 verabreicht werden [9]. Eine solche Erhaltungsdosis für Patientinnen und Patienten ohne ausreichenden therapeutischen Nutzen war in der Studie VEGA nicht vorgesehen. Laut den Angaben des pU für den primären Endpunkt zeigten insgesamt 18 (25 %) Patientinnen und Patienten kein klinisches Ansprechen zu	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Woche 12. Möglicherweise hätten diese Patientinnen und Patienten von einer höheren Erhaltungsdosis profitiert.“</i> Anmerkung: Das IQWiG leitet hinsichtlich der Dosierung von Guselkumab in der Studie VEGA eine Unsicherheit ab und stellt dabei darauf ab, dass „<i>Patienten ohne ausreichenden therapeutischen Nutzen nach der Induktionsphase [...] eine Erhaltungsdosis von 200 mg Guselkumab als subkutane Injektion alle 4 Wochen ab Woche 12 verabreicht werden [soll]“.</i> Die Fachinformation von Guselkumab empfiehlt bezüglich der höheren Erhaltungsdosierung in der Colitis Ulcerosa jedoch folgendes: „<i>Alternativ kann bei Patienten, die nach ärztlicher Beurteilung keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen nach der Induktionsbehandlung zeigen, eine Erhaltungsdosis von 200 mg als subkutane Injektion ab Woche 12 und danach alle 4 Wochen (q4w) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).</i>“ (6, 7). Aus dem Wortlaut der Fachinformation geht deutlich hervor, dass Ärzte lediglich im Einzelfall die Flexibilität haben, eine höhere Dosierung zu verabreichen. Die in der Studie VEGA verwendete Erhaltungsdosierung von 100 mg q8w stellt die Standarddosierung dar und kommt grundsätzlich für alle Patienten in der Erhaltungsphase in Frage. Somit erhielten alle Studienteilnehmer im Guselkumab-Arm der Studie VEGA eine fachinformationskonforme Therapie. Weiterhin approximiert das IQWiG die Anzahl der Patienten, die möglicherweise von einer höheren Erhaltungsdosis profitiert hätten, über den primären nicht patientenrelevanten Endpunkt „Klinisches Ansprechen“ zu Woche 12 in der Studie VEGA,	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.23, Z. 5ff.	der über den vollständigen Mayo-Score definiert ist. Die FI sieht vor, dass diejenigen Patienten, die nach ärztlicher Beurteilung keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen nach der Induktionsbehandlung zeigen für die höhere Dosierung in Betracht gezogen werden können. Die Feststellung des unzureichenden therapeutischen Nutzens obliegt dem behandelnden Arzt. Kein volles Ansprechen gemäß der Endpunktdefinition für „Klinisches Ansprechen“ ist nicht mit einem unzureichenden therapeutischen Nutzen gleichzusetzen. Der Mayo-Score ist zwar ein etabliertes Evaluationsinstrument im Rahmen klinischer Studien, spielt in der klinischen Praxis jedoch eine untergeordnete Rolle (9). Eine Quantifizierung des Anteils der Patienten, die für die höhere Dosis in Frage kämen, über den Endpunkt Klinisches Ansprechen abzuleiten, bildet die Empfehlung der Fachinformation daher nicht adäquat ab. Vorgeschlagene Änderung: Die Patienten in der Studie VEGA sind mit 100mg q8w fachinformationskonform therapiert. Die Standarddosierung kommt grundsätzlich für alle Patienten im Anwendungsgebiet in Frage, weshalb sich diesbezüglich keine relevante Unsicherheit ergibt und die durchgehende Dosierung mit 100 mg q8w für die Nutzenbewertung keine Konsequenzen hat. 3.2. Aus der Dosierung von Golimumab ergibt sich keine relevante Unsicherheit für die Nutzenbewertung <u>Zitat IQWiG:</u>	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>„In der Studie VEGA war eine gewichtsabhängige Dosierung und eine Dosierung basierend auf dem klinischen Ansprechen für Golimumab nicht vorgesehen. Alle Patientinnen und Patienten haben unabhängig von Gewicht und klinischem Ansprechen eine initiale Dosis von 200 mg zu Woche 0, 100 mg zu Woche 2 und eine Erhaltungsdosis von 100 mg alle 4 Wochen verabreicht bekommen. [...] Im Median waren die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm 71,7 kg schwer. Somit wich die Dosierung in der Studie VEGA bei mindestens 50 % der Patientinnen und Patienten von der gewichtsbezogenen Empfehlung aus der Fachinformation ab. Insgesamt ist unklar, inwieweit die Abweichungen von den Fachinformationen im Interventions- und Kontrollarm Auswirkungen auf die in der Studie beobachteten Effekte der patientenrelevanten Endpunkte haben.“</i> Anmerkung: Zur Einordnung möglicher Unsicherheiten, die sich aus der verwendeten Golimumab Dosierung ergeben, werden zunächst Aspekte aus dem Zulassungsverfahren von Golimumab in der CU im Kontext der Ergebnisse der Studie VEGA betrachtet. Anschließend wird die Versorgungssituation in Deutschland näher beleuchtet. Die EMA kam im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Golimumab zur Behandlung der CU im EPAR Variation Report zu dem Schluss, dass insbesondere Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 80 kg von der höheren Dosierung von 100 mg alle vier Wochen (q4w) hinsichtlich der Wirksamkeit profitieren. Bezüglich der Sicherheit der beiden Dosierungen wurde eine höhere Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) im 100 mg q4w-Arm im Vergleich zum 50 mg q4w-Arm festgestellt (32).	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daher wurden die Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte der VEGA-Studie, insbesondere die SUE sowie die Subgruppenanalysen zum Gewicht, nochmals detailliert betrachtet. Dabei zeigten sich weder in den Sicherheits- noch in den patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten relevante Interaktionen für das Merkmal „Gewicht“. Auch bei der weiteren Analyse der Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit ergab sich kein Hinweis auf eine Verzerrung zugunsten der Intervention: SUE sind in beiden Studienarmen selten aufgetreten (GUS: 4/41 (5,6 %), GOL: 4/72 (5,6 %) (4). Die in Abschnitt 1.2. nachgereichten Ergebnisse zur 90-Tage Steroidfreiheit zeigen, dass zu Woche 38 in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen der überwiegende Teil der Patienten steroidfrei war und unterstreichen damit, dass die Patienten im Golimumab in der Studie VEGA wirksam therapiert wurden. Insgesamt kann daher angenommen werden, dass alle Studienteilnehmer im Golimumab Komparatorarm mit der 100 mg q4w Dosierung eine mindestens adäquat wirksame Therapie erhalten haben, ohne, dass es in relevantem Maße Nachteile in der Sicherheit gab. Die im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens vorgelegte Analyse des Kompetenznetzes Darmerkrankung, basierend auf in Deutschland durchgeführten Registerstudien (RUN-UC, VEDO-IBD, BioColitis, TARGET-IBD Registry) (3), bestätigt die Anwendung von 100 mg Golimumab q4w in der Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 80 kg, als in Deutschland etablierten Versorgungsstandard. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das in der Studie VEGA eingesetzte Dosierungsschema von Golimumab die Versorgungssituation in Deutschland widerspiegelt. Aus dem EPAR-Report und den Subgruppenanalysen der Studie VEGA sowie den Ergebnissen zur Sicherheit und Verträglichkeit ist außerdem ersichtlich, dass	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sich weder hinsichtlich der Wirksamkeit noch der Sicherheit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zugunsten der Intervention mit Guselkumab ergibt. Vorgeschlagene Änderung: Aufgrund der angeführten Punkte wird das Verzerrungspotenzial, das sich aus der höheren Golimumab-Dosierung im Komparatorarm ergibt, als niedrig eingeschätzt, weshalb sich daraus keine relevanten Unsicherheiten für die Nutzenbewertung ergeben.	
S. I.22, Z. 3ff.	3.3. Die Erstellung des statistischen Analyseplans erfolgte ohne Kenntnis der Daten und somit nicht ergebnisgesteuert <u>Zitat IQWiG:</u> „[...] erfolgten in der Studie VEGA 3 Datenschnitte mit einer Sperrung der Datenbank zu Woche 12, Woche 38 und Woche 50. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der Datenschnitt zu Woche 38 (2. Datenschnitt) für die Ergebnisse in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität und der Datenschnitt zu Woche 50 (3. Datenschnitt) für die Ergebnisse in den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen relevant. Im Dossier hat der pU insgesamt 4 Versionen von statistischen Analyseplänen (SAP) vorgelegt. Der älteste SAP vom 06.09.2019 betrifft ausschließlich das Data Monitoring Committee der Studie VEGA. 2 weitere SAPs (davon 1 Amendment) vom 20.04.2020 und vom 27.04.2020 beziehen sich ausschließlich auf die Interimsanalyse zu Woche 12 der Studie VEGA und beinhalten eine reduzierte Auswahl an Endpunkten und Operationalisierungen im Vergleich zum SAP für die primäre und finale Analyse. Der SAP für die Auswertung der Studie VEGA zu Woche 38 und Woche 50 wurde am 24.02.2021, und damit fast 3 Monate nach dem Datum des 2. Datenschnitts (01.12.2020), erstellt. Es	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I. 28, Z. 3ff.	<i>kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die Erstellung des SAPs unter Kenntnis der Daten aus der Studie VEGA und damit ergebnisgesteuert erfolgte. Diese Unsicherheit wird bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt.</i> <i>„Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie VEGA wird als hoch eingestuft. Grund hierfür ist die Erstellung des SAP, die möglicherweise unter Kenntnis der Daten erfolgte.“</i> Anmerkung: Bei den Angaben zu den Datenschnitten der Studie VEGA kam es zu einem redaktionellen Fehler im Rahmen der Dossiererstellung. Der SAP vom 24.02.2021 beinhaltet die geplanten Auswertungen der Studie VEGA zu Woche 12 (primäre Analyse), 38 und 50. Der zweite (Woche 12) und dritte Datenschnitt (Woche 38) erfolgten am 30.03.2021 und 24.09.2021 (2). Auf Basis der korrigierten Daten der Datenschnitte ist ersichtlich, dass der finale SAP vom 24.02.2021 rund einen Monat vor dem 2. Datenschnitt (30.03.2021) und etwa 6 Monate vor dem 3. Datenschnitt (24.09.2021) erstellt wurde, sodass die Erstellung des finalen SAPs nicht unter Kenntnis der Daten der Studie VEGA erfolgt ist. Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Basierend auf den tatsächlichen Daten der SAPs und Datenschnitte wird deutlich, dass die Erstellung des finalen SAP nicht unter Kenntnis der Daten und somit nicht ergebnisgesteuert erfolgte. Daher ist das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als niedrig einzustufen.	
S. I. 38, Z. 9ff.	3.4 Die Analysen unter Verwendung der Non-Response-Imputation führen nicht zu erhöhter Unsicherheit <u>Zitat IQWiG:</u> <i>„Der pU verwendet für die Responderanalysen der Skalen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine Non-Response-Imputation (NRI) zur Ersetzung fehlender Werte. Dabei wurden in der Studie VEGA die fehlenden Werte von insgesamt 6 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (8,5 %) und 15 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm (20,8 %) mittels NRI ersetzt. Die dahinterliegende Annahme des pU, dass bei Patientinnen und Patienten ohne Wert zu Woche 48 kein Ereignis zu erwarten ist, ist jedoch nicht ausreichend überprüfbar. Insgesamt sind die Analysen auf Basis von Ersetzung mittels NRI aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte mit Unsicherheit behaftet.“</i> Anmerkung: Die Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte zu den im Protokoll beschriebenen und im Modul 4 C des Dossiers wiedergegebenen Erhebungszeitpunkten. Demnach endet die Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte bei Abbruch der Studienmedikation	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	überwiegend zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs (gesonderte Visite gemäß Protokoll). Im Guselkumab-Arm der Studie VEGA haben 6 (8,5%) und im Golimumab-Arm 13 (18,1%) der Patienten die Studienmedikation vorzeitig, d. h. vor Woche 34 (letzte Verabreichung der Studienmedikation), abgebrochen. Im Guselkumab-Arm verteilen sich die Abbrüche gleichmäßig auf unterschiedliche Gründe. Häufigster Grund für den Abbruch im Golimumab-Arm waren Abbrüche auf Wunsch des Patienten mit N = 6 (8,3%), wovon wiederum 4 Patienten keine Verbesserung der CU-Erkrankung verspürten. 3 Patienten brachen die Studienmedikation aufgrund von UE ab, die eine Verschlechterung der CU-Erkrankung anzeigten. Die restlichen Abbrüche begründeten sich in fehlender Wirksamkeit (n=2), anderen UE (n=1) und COVID-19 bedingten Umständen (n=1). (4) Die Abbruchgründe „Fehlende Wirksamkeit“, „UE, die eine Verschlechterung der CU-Erkrankung anzeigen“ und „Ausbleibende Verbesserung der Erkrankung“ lassen jeweils darauf schließen, dass die jeweiligen Studienteilnehmer nicht ausreichend auf Guselkumab bzw. Golimumab angesprochen haben und somit tatsächlich eine „Non-Response“ vorliegt. Der daraus resultierende Therapieabbruch verdeutlicht außerdem, dass unter fortgesetzter Studientherapie eine Verbesserung nicht erwartbar war bzw. eine Fortsetzung der Therapie nicht im besten Interesse des Patienten gewesen wäre (5). Im Golimumab-Arm trifft dies auf 9 der 13 Therapieabbrüche zu. Im Guselkumab-Arm auf 2 von 6. Da nahezu alle fehlenden Werte zu Woche 38 durch die Therapieabbrüche erklärbar sind, wird deutlich, dass die Verwendung der NRI in der vorliegenden Datensituation eine geeignete Imputationsmethode darstellt und nicht zu Unsicherheit führt. Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Verwendung der NRI in der vorliegenden Datensituation stellt eine geeignete Imputationsmethode dar und führt nicht zu Unsicherheit. Die Erhebung erfolgte insgesamt protokollgemäß.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte – Nr. 2074 Guselkumab (Colitis ulcerosa) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 27.08.2025.* 2025 [abgerufen am: 19.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8814/2025-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Guselkumab_D-1215.pdf.
2. Janssen Research & Development L. L. C. *Note to File. A Phase 2a Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter, Proof-of-concept Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (VEGA).* 2025.
3. Bokemeyer B. *Real world Wirksamkeit von Golimumab bei der Colitis ulcerosa - eine gepoolte Analyse aus dem prospektiven UMBRELLA-IBD Register in Deutschland.* 2025.
4. Johnson & Johnson. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Guselkumab (Tremfya®) - Modul 4 C -Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Stand: 30.05.2025.* 2025 [abgerufen am: 19.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8812/2025_05_30_Modul4C_Guselkumab.pdf.
5. Janssen Research & Development L. L. C. *Clinical Protocol (Amendment 2). A Phase 2a Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter, Proof-of-concept Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (VEGA).* 2019.
6. Janssen-Cilag International N. V. *Fachinformation. Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [Stand: 07/2025].* 2025.
7. Janssen-Cilag International N. V. *Fachinformation. Tremfya® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Tremfya® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [Stand: 05/2025].* 2025.
8. Janssen-Cilag International N. V. *Fachinformation. Tremfya® 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 05/2025].* 2025.
9. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. *Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2).* *Z Gastroenterol.* 2024;62(5):769-858.
10. Dubinsky MC, Watanabe K, Molander P, Peyrin-Biroulet L, Rubin M, Melmed GY, et al. *Ulcerative Colitis Narrative Global Survey Findings: The Impact of Living With Ulcerative Colitis-Patients' and Physicians' View.* *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(11):1747-1755.
11. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. *The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020.* *J Crohns Colitis.* 2021;15(9):1573-1587.
12. Europäische Arzneimittel-Agentur. *Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis. CHMP/EWP/18463/2006 Rev.1. Stand: 28.06.2018.* 2018 [abgerufen am: 19.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1_en.pdf.

13. Europäische Arzneimittel-Agentur. *Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease*. CPMP/EWP/2284/99 Rev. 2. 2018 [abgerufen am: 19.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-crohns-disease-revision-2_en.pdf.
14. Nag A, Romero B. *Development and content validation of patient-reported outcomes tools for ulcerative colitis and Crohn's disease in adults with moderate-to-severe disease*. Health Qual Life Outcomes. 2022;20(1):75.
15. Teich N, Schulze H, Knop J, Obermeier M, Stallmach A. *Novel Approaches Identifying Relevant Patient-Reported Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases-LISTEN 1*. Crohns Colitis 360. 2021;3(3):otab050.
16. Rubin DT, Torres J, Dotan I, Xu LT, Modesto I, Woolcott JC, et al. *An Insight into Patients' Perspectives of Ulcerative Colitis Flares via Analysis of Online Public Forum Posts*. Inflamm Bowel Dis. 2024;30(10):1748-1758.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-069*. 2020.
18. Bundesministerium der Justiz. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*. 2025 [abgerufen am: 19.09.2025]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
19. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysen zu den GALAXI Studien und der Studie VEGA - Stellungnahme*. 2025.
20. Janssen Research & Development L. L. C. *Clinical Study Report. A Phase 2a Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter, Proof-of-concept Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (VEGA)*. 2022.
21. Janssen Research & Development L. L. C. *Statistical Analysis Plan. A Phase 2a Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter, Proof-of-concept Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy with Guselkumab and Golimumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (VEGA)*. 2021.
22. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-376.
23. Health Measures. *PROMIS ADULT PROFILE INSTRUMENTS SCORING MANUAL*. 2025 [abgerufen am: 19.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/Scoring_Manual_Only/PROMIS_Adult_Profile_Scoring_Manual_16Sept2024.pdf.
24. Kappelman MD, Long MD, Martin C, DeWalt DA, Kinneer PM, Chen W, et al. *Evaluation of the patient-reported outcomes measurement information system in a large cohort of patients with inflammatory bowel diseases*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(8):1315-1323 e1312.
25. Sands BE, Panés J, Feagan BG, Zhang H, Vetter ML, Mathias SD, et al. *Qualitative and Psychometric Evaluation of 29-Item Patient-Reported Outcomes Measurement Information System® to Assess General Health-Related Quality of Life in Patients With*

- Moderately to Severely Active Inflammatory Bowel Disease*. Value in Health. 2024;27(9):1225-1234.
26. Naegeli AN, Balkaran BL, Shan M, Hunter TM, Lee LK, Jairath V. *The impact of symptom severity on the humanistic and economic burden of inflammatory bowel disease: a real-world data linkage study*. Curr Med Res Opin. 2022;38(4):541-551.
 27. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. *STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD*. Gastroenterology. 2021;160(5):1570-1583.
 28. Williet N, Sarter H, Gower-Rousseau C, Adrianjafy C, Olympie A, Buisson A, et al. *Patient-reported Outcomes in a French Nationwide Survey of Inflammatory Bowel Disease Patients*. J Crohns Colitis. 2017;11(2):165-174.
 29. Dubinsky MC, Irving PM, Panaccione R, Naegeli AN, Potts-Bleakman A, Arora V, et al. *Incorporating patient experience into drug development for ulcerative colitis: development of the Urgency Numeric Rating Scale, a patient-reported outcome measure to assess bowel urgency in adults*. J Patient Rep Outcomes. 2022;6(1):31.
 30. Canakis A, Qazi T. *Sleep and Fatigue in IBD: an Unrecognized but Important Extra-intestinal Manifestation*. Curr Gastroenterol Rep. 2020;22(2):8.
 31. Qazi T, Farraye FA. *Sleep and Inflammatory Bowel Disease: An Important Bi-Directional Relationship*. Inflamm Bowel Dis. 2019;25(5):843-852.
 32. Europäische Arzneimittel-Agentur. *Assessment report - Simponi (Procedure no. EMEA/H/C/000992/II/39)*. 2013 [abgerufen am: 19.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/simponi-h-c-992-ii-0039-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 33. Janssen Research & Development L. L. C. *CNTO1959UCO2002 Sample Case Report Form Version 5.0*. 2020.

Anhang

90-Tage Kortikosteroidfreiheit zu Woche 38

Tabelle 2: Ergebnisse für die Morbidität; Endpunkt 90 Tage Kortikosteroidfreiheit zu Woche 38 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Studie VEGA, Woche 38

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
90-Tage Kortikosteroidfreiheit zu Woche 38					
VEGA	66/71 (93%)	65/72 (90,3%)	1,47 [0,43; 5,11] p=0,5410	1,03 [0,94;1,13] p=0,5378	2,8% [-6,0%; 11,5%] p=0,5369
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 mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (19)					

IBDQ Einzelitems

Operationalisierung der IBDQ Einzelitems *Krämpfe im Bauch* (IBDQ Item 9), *Bauchschmerzen* (IBDQ Item 13) und *Blähungen im Bauch* (IBDQ Item 20)

- Verbesserung der IBDQ Einzelitems (*Krämpfe im Bauch*, *Bauchschmerzen*, *Blähungen im Bauch*): Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite zu Woche 38

Der Berechnung der 15%-Schwelle wird die Skalenspannweite von 1 bis 7 zugrunde gelegt.

Die folgenden Fragen liegen den entsprechenden Einzelitems zugrunde (33):

- Krämpfe im Bauch (IBDQ Item 9): Wie oft hatten sie in den letzten zwei Wochen Krämpfe im Bauch?
- Bauchschmerzen (IBDQ Item 13): Wie oft hatten sie in den letzten zwei Wochen Bauchschmerzen?
- Blähungen im Bauch (IBDQ Item 20): Wie oft hatten Sie in den letzten zwei Wochen unter Blähungen zu leiden?

Tabelle 3: Ergebnisse für die Morbidität – IBDQ Einzelitems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 38

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
IBDQ Einzelitem 9: Krämpfe im Bauch, Schwellenwert ≥1					
VEGA	55/71 (77,5%)	43/72 (59,7%)	2,33 [1,12; 4,85] p=0,0228	1,30 [1,03; 1,63] p=0,0244	17,8% [2,9%; 32,7%] p=0,0193
IBDQ Einzelitem 9: Krämpfe im Bauch, Schwellenwert ≥2					
VEGA	40/71 (56,3%)	34/72 (47,2%)	1,44 [0,75; 2,78] p=0,2794	1,19 [0,87; 1,64] p=0,2788	9,1% [-7,2%; 25,4%] p=0,2744
IBDQ Einzelitem 13: Bauchschmerzen, Schwellenwert ≥1					
VEGA	52/71 (73,2%)	41/72 (56,9%)	2,06 [1,02; 4,14] p=0,042	1,29 [1,01; 1,65] p=0,0450	16,3% [0,9%; 31,8%] p=0,0385
IBDQ Einzelitem 13: Bauchschmerzen, Schwellenwert ≥2					
VEGA	43/71 (60,6%)	32/72 (44,4%)	1,92 [0,99; 3,74] p=0,0555	1,36 [0,99; 1,87] p=0,0576	16,1% [-0,0%; 32,2%] p=0,0507
IBDQ Einzelitem 20: Blähungen im Bauch, Schwellenwert ≥1					
VEGA	50/71 (70,4%)	38/72 (52,8%)	2,09 [1,06; 4,13] p=0,0307	1,34 [1,02; 1,75] p=0,0352	17,7% [1,8%; 33,6%] p=0,0290
IBDQ Einzelitem 20: Blähungen im Bauch, Schwellenwert ≥2					
VEGA	32/71 (45,1%)	31/72 (43,1%)	1,08 [0,57; 2,07] p=0,8104	1,05 [0,72; 1,53] p=0,8124	2,0% [-14,5%; 18,5%] p=0,8121

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	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 mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (19)					

5.2 Stellungnahme: TEVA GmbH

Datum	12.09.2025
Stellungnahme zu	Guselkumab (Tremfya®) Colitis ulcerosa Vorgangsnummer: 2025-06-01-D-1215 Projekt: A25-74 IQWiG-Bericht Nr. 2074 Version 1.0 mit Stand 27.08.2025
Stellungnahme von	TEVA GmbH Graf-Arco-Str.3 D-89079 Ulm

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Guselkumab (Tremfya®) hat am 23.04.2025 für das Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa und am 02.05.2025 für das Anwendungsgebiet Morbus Chron die Zulassung durch die Europäische Kommission erhalten (1, 2). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.09.2025 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellten Nutzenbewertungen nach §35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu Guselkumab (Tremfya®) von Johnson & Johnson veröffentlicht (3, 4). Die nachfolgende Stellungnahme bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa (Vorgangsnummer: 2025-06-01-D-1215, (3)). Die Teva GmbH, nachfolgend TEVA, ist als pharmazeutisches Unternehmen (pU) an der Entwicklung und zukünftigen Vermarktung eines Wirkstoffes in der Indikation Colitis ulcerosa beteiligt. Als Sponsor mit einem Studienprogramm im Indikationsgebiet der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Colitis ulcerosa und Morbus Chron möchte TEVA einen wichtigen Betrag zu den weltweiten Anstrengungen hinsichtlich der Behandlung dieser Erkrankungen leisten.	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gemäß des 5. Kapitels § 19 Absatz 1 Satz 1 der Verfahrensordnung (VerfO) ist TEVA als pU zur Stellungnahme berechtigt und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG für den Wirkstoff Guselkumab (Tremfya®) für das Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa (5). Teva möchte mit der vorliegenden Stellungnahme auf den folgenden Aspekt eingehen: • Ergänzung der zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
S. I.13 Z. 8 ff.	<u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u> <i>Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in der Tabelle dargestellten Fragestellungen.</i> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^{a, b, c}</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa^d</td></tr> <tr> <td>1</td><td>Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</td><td>Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab</td></tr> <tr> <td>2</td><td>Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</td><td>Adalimumab oder Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab</td></tr> </tbody> </table> a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 C Abschnitt 4.2.2 fett markiert. b: Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind.	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c}	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^d			1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab	2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c}												
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^d														
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab												
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab												

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt; bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden. c: Es wird davon ausgegangen, dass Guselkumab eine Langzeittherapie darstellt (Induktion und Erhaltung). Somit werden Wirkstoffe, die ausschließlich für eine initiale Reduktion der Krankheitsaktivität gemäß Leitlinie in Erwägung gezogen werden, nicht weiter betrachtet. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. d: Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie infrage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist. e: Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden. <u>Anmerkungen der TEVA</u> Im Dossier zu Guselkumab (Tremfya®) für das Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa mit den jeweiligen Teilanwendungsgebieten A (Patientinnen und Patienten mit Nichteignung für eine konventionellen Therapie) und B (Patientinnen und Patienten mit Nichteignung für eine Biologikatherapie) geht der pU Johnson & Johnson davon aus, dass sich die aktuelle zVT-Setzung für die jeweiligen Teilanwendungsgebiete aus dem letzten Beschluss zum Wirkstoff Risankizumab vom 20.02.2025 im gleichen	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anwendungsgebiet im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens gemäß § 35a SGB Vergibt (6, 7). Für die Wirkstoffe Upadacitinib, Mirikizumab und Etrasimod besteht seit dem 22.07.2022, dem 26.05.2023 bzw. dem 16.02.2024 die Zulassung in der Indikation Colitis ulcerosa. Alle genannten Wirkstoffe haben das Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V ohne Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber einer zVT durchlaufen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung zu Risankizumab mit Beschluss vom 20.02.2025 bestand nur begrenzte Erfahrung mit den Wirkstoffen Upadacitinib, Mirikizumab und Etrasimod in der Versorgung, weshalb der Stellenwert nicht abschließend beurteilbar und sie zum damaligen Zeitpunkt daher nicht Teil der zVT waren (6). In der aktuell gültigen deutschen S3-Leitlinie (Januar 2024) „Colitis ulcerosa“ werden diese Wirkstoffe, mit Ausnahme Etrasimod, der erst nach Inkrafttreten der genannten Leitlinie zugelassen und vom G-BA bewertet wurde, für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, gleichermaßen empfohlen (8).	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der aktuell in Bearbeitung befindlichen Konsultationsfassung der S3-Leitlinie (Juli 2025) „Colitis ulcerosa“ wird auch Etrasimod für die Behandlung der mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, gleichermaßen befürwortet (9). TEVA stimmt der aktuellen zVT-Setzung des G-BA mit Stand Mai 2025 zu, in der die Wirkstoffe Upadacitinib und Mirikizumab in die jeweiligen Teilanwendungsgebiete A (Patientinnen und Patienten mit einer Nichteignung für eine konventionelle Therapie) und B (Patientinnen und Patienten mit einer Nichteignung für eine Biologikatherapie) eingeschlossen wurden. Zukünftig wird vermutlich auch Etrasimod durch ausreichende Etablierung in der Versorgung, verdeutlicht durch die Aufnahme in die zukünftige S3-Leitlinie, bei der zVT-Setzung durch den G-BA berücksichtigt werden.	

Literaturverzeichnis

1. European Commission. *COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 23.4.2025 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2017)7649 final for "Tremfya - Guselkumab", a medicinal product for human use.* 2025.
2. European Commission. *COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 02.05.2025 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2017)7649 final for "Tremfya - Guselkumab", a medicinal product for human use.* 2025.
3. Institut für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Guselkumab (Colitis Ulcerosa) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Projekt: A25-74 - IQWiG-Berichte - Nr. 2074 (Version 1; Stand: 27.08.2025) 2025* [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8814/2025-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Guselkumab_D-1215.pdf]
4. Institut für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Guselkumab (Morbus Chron) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Projekt: A25-75 - IQWiG-Berichte - Nr. 2072 (Version 1; Stand: 28.08.2025) 2025* [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8824/2025-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Guselkumab_D-1216.pdf]
5. 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 17. Oktober 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 28.05.2025 B2 in Kraft getreten am 29. Mai 2025.* 2025.
6. 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) Risankizumab (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt)* 2025.
7. Johnson & Johnson. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3C "Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben".* 2025 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8811/2025_05_30_Modul3C_Guselkumab.pdf]
8. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. *Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2) – Januar 2024 – AWMF-Registriernummer: 021-009.* Z Gastroenterol. 2024;62(5):769-858.
9. Blumenstein I, Schnoy E, Atreya R, Bettenworth D, de Laffolie J, Kaltz B, et al. *Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 7.0) – Stand Juli 2025 – AWMF-Registriernummer: 021-009* 2025 [Available from: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/10/Konsultationsfassung_Leitlinie-Colitis-ulcerosa_16.07.2025.pdf]

5.3 Stellungnahme: Dr. Falk Pharma GmbH

Datum	17.09.2025
Stellungnahme zu	Guselkumab (Tremfya®)
Stellungnahme von	<i>Dr. Falk Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wir, die Dr. Falk Pharma GmbH, sind Spezialist für Verdauungs- und Stoffwechselmedizin. Seit über 60 Jahren entwickelt und vertreibt Dr. Falk Pharma Arzneimittel im Feld der Gastroenterologie und Hepatologie. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.09.2025 eine Nutzenbewertung zu Guselkumab/Tremfya® der Firma Johnson & Johnson veröffentlicht, zu der wir Stellung nehmen. Guselkumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Diese Stellungnahme bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet: Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Colitis ulcerosa (CU) ist eine chronische, schubweise verlaufende Entzündung der Dickdarmschleimhaut, die zu blutigem Stuhl, Durchfall, Stuhlinkontinenz, Gewichtsverlust und häufigem Stuhldrang führen kann. Typischerweise beginnt die Entzündung im Enddarm, welche sich schließlich proximal ausbreitet. Häufige extraintestinale Manifestationen umfassen eine Arthritis peripherer Gelenke, primäre	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sklerosierende Cholangitis (PSC) und Dermatosen.⁸ Ziele der CU-Therapie sind die schnelle Symptomverbesserung sowie die Erreichung und Erhaltung einer steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission.⁹ Für die im Blickpunkt stehenden Patienten innen und Patienten existieren bislang u.a. medikamentöse Therapieoptionen mittels Interleukin (IL-23) -Hemmern, wozu auch Guselkumab zählt.¹⁰ Guselkumab ist ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch an die p19-Untereinheit von IL-23 bindet. IL-23 ist ein pro-inflammatorisches Zytokin, welches eine zentrale Rolle bei der Pathogenese chronisch-entzündlicher Erkrankungen, darunter auch der CU, einnimmt. Zusätzlich bindet Guselkumab an CD64, ein Rezeptor myeloider Zellen, die als primäre Quelle für IL-23 in entzündetem Gewebe ausgemacht wurden. Diese duale Wirkung führt zu einer potenten Hemmung der IL-23-vermittelten Signalwege, was die Entzündung effektiver reduziert als eine alleinige IL-23-Blockade.¹¹	

⁸ Ungaro et al. (2017)

⁹ Blumenstein et al. (2025)

¹⁰ Blumenstein et al. (2025)

¹¹ Sachen et al. (2025)

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ergeben sich die folgenden beiden Fragestellungen: 1. Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen. (zvT: Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab) 2. Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen. (zvT: Adalimumab oder Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab) Bei der für die Nutzenbewertung zur Fragestellung 1 herangezogenen VEGA-Studie handelt es sich um eine doppelblinde, dreiarmlige randomisierte kontrollierte Studie RCT. Dabei wurde die Kombinationstherapie bestehend aus Guselkumab und Golimumab (TNF-alpha-Inhibitor) mit den jeweiligen Monotherapien von	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Guselkumab bzw. Golimumab verglichen.¹² Da für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich der Vergleich von Guselkumab (mono) gegen Golimumab (mono) herangezogen wurde, wird nur dieser im Rahmen dieser Nutzenbewertung betrachtet. Die Dr. Falk Pharma GmbH wertet das Studiendesign mit seinem aktiven Komparator als durchaus positiv, da der pharmazeutische Unternehmer (pU) hier einen Vergleich gemäß aktuellem medizinischem Stand angesetzt hat.¹³ Dieser direkte Komparator sollte auch im Rahmen der Nutzenbewertung eine positive Anerkennung finden. Ebenso positiv vermerkt werden sollte die Studiendauer, welche mit einer Behandlungsdauer von bis zu 38 Wochen, die für die Ableitung eines möglichen Zusatznutzens geforderten 24 Wochen deutlich überschreitet.	

¹² Feagan et al. (2023)

¹³ Blumenstein et al. (2025)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Betrifft Fragestellung 1 Bedauerlich aus Sicht der Dr. Falk Pharma GmbH ist, dass trotz der statistischen Signifikanz des Endpunkts „Patient Global Impression of Change“ (PGIC) und des damit einhergehenden Vorteils von Guselkumab gegenüber der Monotherapie mit Golimumab kein quantifizierbarer Zusatznutzen für diese Endpunktkategorie der Morbidität abgeleitet wird. Die Argumentation im Rahmen der Zielgrößenkategorie „(Nicht) schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome / Folgekomplikationen und das damit einhergehende Nichtunterschreiten des Schwellenwerts von 0,90, welcher einen geringen Zusatznutzen zuließe, sollte demnach kritisch hinterfragt werden. Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung der statistischen Signifikanz im Rahmen des Mortalitätsendpunkts PGIC bzgl. der Quantifizierung des Zusatznutzens und nicht alleiniges Stützen auf interferenzstatistische Schwellenwerte für relative Effektmaße. Anmerkung: Für die Domänen „Schlafbeeinträchtigung“ und „Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten“ ergibt sich für	In der Kategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte symptomatische Remission, Darmsymptome (IBDQ), systemische Symptome (IBDQ) und Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt PGIC ergibt ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Golimumab. Der gezeigte Vorteil im Endpunkt PGIC wird jedoch in seiner Größe nicht als ausreichend angesehen, um in der Gesamtschau die Ableitung eines Zusatznutzens zu rechtfertigen. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich für den krankheitsspezifischen IBDQ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Anhand des PROMIS-29 zeigt sich für die Domänen „Schlafbeeinträchtigung“ und „Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten“ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab. Für die Domänen „körperliche Funktionsfähigkeit“, „Angst“, „Depressivität“, „Erschöpfung“, „Beeinträchtigung durch Schmerzen“ und „Schmerzintensität“ des PROMIS-29 zeigt sich hingegen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Guselkumab ein statistisch signifikanter Vorteil im Vergleich zu Golimumab, welcher einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen rechtfertigen würde. Die Dr. Falk Pharma GmbH sieht daher die Grundlage gegeben, dass dies, wenngleich es sich um Subdomänen des PROMIS-29 handelt, in die Gesamtbetrachtung der Nutzenbewertung einfließen sollte. Hintergrund dessen ist, dass auch die alleinige Schlafbeeinträchtigung und die Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten von Patientinnen und Patienten wahrgenommen wird und dies damit einen relevanten Teil seiner Lebensqualität widerspiegelt.^{14, 15} Vorgeschlagene Änderung: Einbezug der Domänen „Schlafbeeinträchtigung“ und „Teilhabe an sozialen Rollen und	den Behandlungsarmen. Die beobachteten positiven Effekte von Guselkumab in diesen zwei Domänen des PROMIS-29 bilden lediglich Teilaspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab. Insgesamt werden diese Effekte vorliegend als nicht ausreichend angesehen, um die Ableitung eines Zusatznutzens für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu begründen.

¹⁴ Sue et al. (2021)

¹⁵ Ranjabaran et al. (2007)

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aktivitäten“ in die Gesamtbetrachtung der Quantifizierung des Zusatznutzens.	

Literaturverzeichnis

- 1. Blumenstein, I., Schnoy, E., Atreya, R., Bettenworth, D., de Laffolie, J. & Kaltz, B. (2025):** Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 7.0). Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 7.0). Verfügbar unter: <https://www.rightfind.com/vlib/library/documentviewer.aspx?Id=24604215&ClientId=13190>
- 2. Ranjbaran, Z., Keefer, L., Farhadi, A., Stepanski, E., Sedghi, S. & Keshavarzian, A. (2007):** Impact of sleep disturbances in inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 22(11), pp.1748–1753. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04820.x>
- 3. Feagan, B. g., Sands, B. e., Sandborn, W. j., Germinaro, M., Vetter, M. & Shao, J. (2023):** Guselkumab plus golimumab combination therapy versus guselkumab or golimumab monotherapy in patients with ulcerative colitis (VEGA): a randomised, double-blind, controlled, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 8(4), pp.307–320. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00427-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00427-7)
- 4. Su, S., Marrie, R. a. & Bernstein, C. n. (2022):** Factors associated with social participation in persons living with inflammatory bowel disease. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, 5(2), pp.59–67. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwab022>
- 5. Sachen, K. I., Hammaker, D., Sarabia, I., Stoveken, B., Hartman, J. & Leppard, K. I. (2025):** Guselkumab binding to CD64+ IL-23-producing myeloid cells enhances potency for neutralizing IL-23 signaling. *Frontiers in Immunology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1532852>
- 6. Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P. b., Peyrin-biroulet, L. & Colombel, J.-f. (2017):** Ulcerative colitis. *The Lancet*, 389(10080), pp.1756–1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2)

5.4 Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	18.09.2025
Stellungnahme zu	Guselkumab (TREMFA) Therapeutisches Gebiet: Colitis ulcerosa (Krankheiten des Verdauungssystems) Vorgangsnummer: 2025-06-01-D-1215
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
MSD Sharp & Dohme GmbH entwickelt als forschendes Pharmaunternehmen Arzneimittel in der Indikation Colitis ulcerosa, und nimmt im Verfahren zu Guselkumab wie folgt Stellung. Am 01. September 2025 veröffentlichte der G-BA auf seiner Webseite im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die Dossierbewertung zu Guselkumab des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [1]. Tremfya ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa indiziert, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben [2].	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

S. I.30ff.	<u>Anmerkung:</u> Symptomatische Remission Das IQWiG stuft die vorgelegte Operationalisierung der symptomatischen Remission als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens im Rahmen der Nutzenbewertung ein. Die vorgelegte Operationalisierung des Endpunktes systematische Remission basiert auf zwei Komponenten des Mayo-Scores. Der Mayo-Score und seine einzelnen Komponenten gelten als die wichtigsten und am häufigsten eingesetzten Messverfahren zur Bestimmung der Krankheitsaktivität in klinischen Studien zur Colitis ulcerosa [3]. Eine Abbildung der systematischen Remission durch die patientenrelevanten Mayo-Score-Teilkomponenten Stuhlfrequenz (SF) ≤ 1 (und keiner Verschlechterung der SF gegenüber Baseline) und rektale Blutung (RB) = 0 spiegelt die Empfehlungen von FDA [4] sowie EMA [5] wider. Das IQWiG bezeichnet diese Schwellenwerte ebenfalls als sachgerecht. Umso verwunderlicher ist die Einschätzung des IQWiG, die vorgelegte Operationalisierung aufgrund folgender Punkte als nicht geeignet einzuschätzen. 1) Fehlende Erfassung von abdominalen Schmerzen analog zu Morbus Crohn A. Die STRIDE-II-Konsensusgruppe, bestehend aus weltweit führenden Experten, definiert die klinische Remission bei Colitis ulcerosa klar und unmissverständlich über die beiden patientenberichteten Endpunkte Stuhlfrequenz und rektale Blutungen. Abdominale Schmerzen werden hier nicht als definitorisches Kriterium aufgeführt.	<i>Symptomatische Remission</i> Der Endpunkt symptomatische Remission basiert auf zwei Skalen des Mayo-Scores: Stuhlfrequenz (SF) und Rektalblutungen (RB). Beide Symptome wurden von den Patientinnen und Patienten innerhalb der letzten 7 Tage vor Studienvisite in einem Patiententagebuch festgehalten. Um die Kriterien einer symptomatischen Remission zu erfüllen, mussten die Patientinnen und Patienten einen SF-Score von 0 oder 1 zu Woche 38 und keine Verschlechterung der SF gegenüber der Erhebung zu Baseline aufweisen. Zusätzlich musste ein RB-Score von 0 zu Woche 38 erreicht sein. Ein SF-Score von 0 oder 1 bedeutet eine normale Anzahl an Stühlen bzw. 1 bis 2 Stühle mehr als normal, wobei sich eine normale Anzahl an Stühlen innerhalb von 24 Stunden auf die durch die Patientin bzw. den Patienten berichtete patientenindividuelle Anzahl an Stühlen in der Situation vor der Erkrankung oder während der Remission der Erkrankung bezieht. Ein RB-Score von 0 bedeutet kein Blut im Stuhl sichtbar. Vorliegend gingen in den Endpunkt symptomatische Remission somit nur Stuhlfrequenz und Rektalblutungen ein, während abdominale Schmerzen nicht erfasst wurden. Für den Endpunkt symptomatische Remission zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>90-Tage-Kortikosteroidfreiheit</i> Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse für den Endpunkt 90-Tage-Kortikosteroidfreiheit zu Woche 38 nachgereicht. Es wird davon ausgegangen, dass innerhalb eines Karenzzeitraumes von 3 Monaten Kortikosteroid-induzierte Nebenwirkungen in relevantem Umfang vermieden werden können. Die Ergebnisse zum Endpunkt 90-Tage-Kortikosteroidfreiheit wurden jedoch als separate Auswertung ohne Bezug zur
-----------------------	--	---

B. Die ärztliche Gesamtbeurteilung, die das IQWiG selbst als nicht patientenrelevant ablehnt, ist der Ort, an dem unspezifische Symptome wie Schmerzen einfließen. Es ist inkonsistent, den PGA abzulehnen, aber gleichzeitig eine seiner Komponenten (Schmerz) für den patientenberichteten Teil einzufordern. C. 2) Fehlende Einbeziehung der Steroidfreiheit in die Operationalisierung D. Die „symptomatische Remission“ sollte die direkte Wirksamkeit eines Medikaments auf die Krankheitsaktivität. Der Mayo-Score stellt hierfür ein valides und im klinischen Alltag etabliertes Instrument, dessen Einzelkomponenten SF und RB geeignet sind, die Symptome patientenzentriert zu erfassen. Die „Steroidfreiheit“ misst die Fähigkeit, diese Wirksamkeit ohne den Einsatz einer potenziell schädlichen Begleitmedikation aufrechtzuerhalten. Die internationale Expertengemeinschaft (STRIDE-II) unterscheidet klar zwischen dem kurzfristigen Ziel der symptomatischen Besserung und dem mittelfristigen Ziel der kortikosteroidfreien Remission. Beides sind klinisch relevante Ziele, die allerdings separat auszuwerten sind. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Nichtanerkennung der symptomatischen Remission durch das IQWiG ist ein Rückschritt für eine patientenzentrierte Nutzenbewertung. Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Operationalisierung der symptomatischen Remission ist: - Patientenzentriert: Sie fokussiert auf die für Patienten mit Colitis ulcerosa quälendsten Symptome. - Klinisch relevant: Sie bildet das primäre Ziel der Therapie ab.	symptomatischen Remission vorgelegt und sind daher nur begrenzt aussagekräftig. Der Endpunkt 90-Tage-Kortikosteroidfreiheit wird vorliegend nur ergänzend dargestellt.
---	---

	- Wissenschaftlich fundiert: Sie basiert auf den Kernkomponenten des validierten Goldstandard-Instruments (Mayo-Score) und folgt den Empfehlungen von EMA, FDA und der STRIDE-II-Konsensgruppe. Aus diesen Gründen ist es sachgerecht, die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Operationalisierung der symptomatischen Remission für die Bewertung eines Zusatznutzens heranzuziehen.	
--	---	--

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025). Guselkumab (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. IQWiG-Berichte Nr. 2074. Stand: 27.08.2025. [Zugriff: 17.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8814/2025-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Guselkumab_D-1215.pdf.
2. JANSSEN-CILAG (2025). Tremfya® 200 mg Injektionslösung i. e. Fertigspritze Tremfya® 200 mg Injektionslösung i. e. Fertigpen. Stand: Mai 2025. [Zugriff: 17.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Turner D., Ricciuto A., Lewis A., et al. (2021). STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*;160(5):1570-83.
4. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2022). Ulcerative Colitis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. [Zugriff: 15.09.2025]. URL: <https://www.fda.gov/media/158016/download>.
5. European Medicines Agency (EMA) (2018). Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis. [Zugriff: 15.09.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1_en.pdf.

5.5 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

Datum	19.09.2025
Stellungnahme zu	Guselkumab (Tremfya®) Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt <i>2025-06-01-D-1215</i>
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH</i> <i>Werner-Reimers-Str. 2-4</i> <i>61352 Bad Homburg</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01. September 2025 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertungen gem. § 35 a SGB V, welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Guselkumab (Tremfya®) durchgeführt wurde. Der Wirkstoff wurde für das Anwendungsgebiet der Colitis Ulcerosa (vorbehandelt) bewertet. Für die Bewertung von Guselkumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen, wurde vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) die Studie VEGA (CNT01959UCO2002) vorgelegt. Das IQWiG hat diese Studie als Grundlage der Bewertung herangezogen, kommt jedoch zu dem Schluss, dass die vorliegenden Daten nicht ausreichen, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu belegen. Daher sieht das IQWiG einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der zVT als nicht belegt an (1). Die Lilly Deutschland GmbH nimmt als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers von Mirikizumab (Omvo®) nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiGs. Mirikizumab ist in der Europäischen Union u.a. zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (2).	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.10- I.11 I.41 ff	Anmerkung: Patientenrelevante Endpunkte Das IQWiG stellt im Endpunkt PROMIS-29 im Teilbereich der Schlafbeeinträchtigung und Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten einen geringen Zusatznutzen Guselkumabs im Vergleich zu Golimumab bei Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa fest. Die beobachteten positiven Effekte von Guselkumab auf die zwei einzelnen Domänen des PROMIS-29 bilden lediglich Teilaspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab, aus Sicht des IQWiG ist dies nicht ausreichend, um in der Gesamtbewertung einen Zusatznutzen zu erteilen (1). Die Patientenrelevanz der Schlafbeeinträchtigung und Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten wird durch die Integration beider Punkte in der Konsultationsfassung der S3-Leitlinie (Version 7.0) vom Juli 2025 deutlich (3). Hierin finden beide patientenrelevanten Beeinträchtigungen erstmals im Gegensatz zur bisherigen S3-Leitlinie in der Version 6.2 Erwähnung (4). Bereits in der Präambel der Konsultationsfassung der S3-Leitlinie (Version 7.0) wird darauf hingewiesen, dass die Erkrankung erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen hat, insbesondere durch die Einschränkung der sozialen Teilhabe.	In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich für den krankheitsspezifischen IBDQ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Anhand des PROMIS-29 zeigt sich für die Domänen „Schlafbeeinträchtigung“ und „Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten“ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab. Für die Domänen „körperliche Funktionsfähigkeit“, „Angst“, „Depressivität“, „Erschöpfung“, „Beeinträchtigung durch Schmerzen“ und „Schmerzintensität“ des PROMIS-29 zeigt sich hingegen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die beobachteten positiven Effekte von Guselkumab in diesen zwei Domänen des PROMIS-29 bilden lediglich Teilaspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab. Insgesamt werden diese Effekte vorliegend als nicht ausreichend angesehen, um die Ableitung eines Zusatznutzens für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu begründen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dies unterstreicht die Notwendigkeit, psychosoziale Faktoren in der Behandlung von Colitis ulcerosa systematisch zu berücksichtigen. Im weiteren Verlauf der Leitlinie wird explizit empfohlen, psychosoziale Belastungen regelmäßig zu erfassen und diese bei der Therapieplanung und -durchführung, einschließlich der Anschluss- und Rehabilitationsmaßnahmen, zu berücksichtigen (3). Im Gegensatz dazu wird in der bisherigen Version 6.2 der S3-Leitlinie Colitis ulcerosa die Einschränkung der sozialen Teilhabe nicht ausdrücklich als Folge der Erkrankung thematisiert. Stattdessen legt die Leitlinie den Schwerpunkt auf die Lebensqualität und allgemeine psychosoziale Aspekte (4). Erst mit der Konsultationsfassung 2025 (Version 7.0) wird die soziale Teilhabe explizit als wichtiger Aspekt in der Versorgung von Patienten mit Colitis ulcerosa hervorgehoben. Während die Konsultationsfassung der S3-Leitlinie (Version 7.0) Schlafbeeinträchtigungen explizit als eigenständiges Problem benennt, das im Zusammenhang mit Fatigue und einer verminderten Lebensqualität steht und daher im Krankheitsmanagement von Colitis ulcerosa berücksichtigt werden soll, finden Schlafstörungen oder Schlafbeeinträchtigungen in der aktuell gültigen Version 6.2 der S3-Leitlinie keine ausdrückliche Erwähnung als Folge der Erkrankung (3, 4).	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die explizite Aufnahme sowohl der sozialen Teilhabe als auch des Aspekts Schlaf in die Konsultationsfassung der S3-Leitlinie unterstreicht die gestiegene Bedeutung dieser Faktoren im Umgang mit Colitis ulcerosa. Beide Aspekte sollten damit als relevante Einflussgrößen für die Behandlung und insbesondere für die Nutzenbewertung stärker in den Fokus gerückt. Vorgeschlagene Änderung: Die Aufnahme der Aspekte soziale Teilhabe und Schlaf in die Konsultationsfassung der S3-Leitlinie (Version 7.0) unterstreicht deren Bedeutung im Krankheitsgeschehen der Colitis ulcerosa. Vor diesem Hintergrund sollte der G-BA die Bereiche Schlafbeeinträchtigung sowie Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten im Endpunkt PROMIS-29 stärker berücksichtigen, als dies bislang in der IQWiG-Nutzenbewertung erfolgt ist.	
II.18 ff.	Anmerkung: Arzneimittelkosten bei Dosiserhöhung Das IQWiG weist im Kontext der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien darauf hin, dass bei Berücksichtigung einer Dosis Eskalation gemäß Fachinformation ein erhöhter Verbrauch auch höhere Arzneimittel- bzw. Jahrestherapiekosten als Obergrenze verursachen (1, 5). Als Beispiel ziehen wir die Jahrestherapiekosten des Wirkstoffs	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Adalimumab heran. Für Adalimumab sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten als Untergrenze plausibel. Jedoch können Colitis ulcerosa Patienten mit Wirkverlust auf eine Adalimumab Dosierung von 40mg alle zwei Wochen, von einer Erhöhung der Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren (6). In beiden Fällen der Dosierungsanpassung würden höhere Arzneimittelkosten entstehen. Entsprechend unterstützen wir die Einschätzung des IQWiG ausdrücklich. Wir verweisen zudem ergänzend auf die vom IQWiG akzeptierte Darstellung der Jahrestherapiekosten im Risankizumab Verfahren. Hier wurden Jahrestherapiekosten Obergrenzen unter Berücksichtigung höherer Dosierungen durch das IQWiG als plausible bewertet (7). Vorgeschlagene Änderung: Der G-BA sollte der Einschätzung des IQWiGs folgen. Vor diesem Hintergrund empfehlen wir, dass als Obergrenze der Arzneimittel- bzw. Jahrestherapiekosten die Kosten der fachinformationskonformen Dosiserhöhungen dargestellt werden.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 2072. Guselkumab (Colitis ulcerosa); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025. [Zugriff: 19.09.2025]. [A25-75 - Guselkumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0](#)
2. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Mirikizumab (Omvo[®]). [online]. (Stand August 2025). 2025. Omvo[®]. [Zugriff: 19.09.2025]. [Omvo[®] 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Omvo[®] 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen Omvo[®] 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/ im Fertigpen](#)
3. Blumenstein I, Kucharzik T et al. [online]. Update S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 7.9). [online]. (Stand Juli 2025). 2025. [Zugriff 19.09.2025]. [Konsultationsfassung Leitlinie-Colitis-ulcerosa 16.07.2025.pdf](#)
4. Kucharzik T et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2). Z Gastroenterol 2024; 62; 769-858. [online]. 2024. [Zugriff 19.09.2025]. https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2024/12/ZfG_Leitlinie-Colitis-ulcerosa_Leitlinie_13.12.24.pdf
5. Johnson&Johnson. Fachinformation Guselkumab (Tremfya[®]). [online]. (Stand Juli 2025). 2025. Tremfya[®]. [Zugriff: 19.09.2025]. [Fachinformation Tremfya[®] 100 mg Inj.-Lsg. i. e. Fertigspritze Tremfya[®] 100 mg OnePress Inj.-Lsg. im Fertigpen Tremfya[®] 100 mg PushPen Inj.-Lsg. im Fertigpen](#)
6. abbvie. Fachinformation Adalimumab (Humira[®]). [online]. (Stand Juli 2024). 2024. Humira[®]. [Zugriff 19.09.2025]. [Humira[®] 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Humira[®] 80 mg Injektionslösung im Fertigpen](#)
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1882. Risankizumab (Colitis ulcerosa); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024. [Zugriff: 19.09.2025]. [A24-84 - Risankizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0](#)

5.6 Stellungnahme: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.09.2025
Stellungnahme zu	Guselkumab (Tremfya)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. September 2025 eine Nutzenbewertung zu Guselkumab (Tremfya) von Johnson & Johnson veröffentlicht. Guselkumab wird unter anderem angewendet bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. Der G-BA unterteilt in 1) Patient:innen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, sowie 2) Patient:innen, 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 legt der G-BA Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab für Patientengruppe 1) fest. Für die Patientengruppe 2) wird Adalimumab oder Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Das IQWiG sieht in beiden Patientengruppen den Zusatznutzen als nicht belegt an. Für Patientengruppe 2) lägen keine geeigneten Daten vor. Für die Patientengruppe 1) können zwar Vorteile im Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität identifiziert werden, jedoch seien diese Effekte zu gering, um einen Zusatznutzen zuweisen zu können.	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eine Reihe an weiteren Vorteilen (z.B. Endoskopische Remission) wird in der Nutzenbewertung nicht anerkannt. Für das Anwendungsgebiet 1) beansprucht das pharmazeutische Unternehmen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für 2) wird kein Zusatznutzen beansprucht.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.7 Stellungnahme: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	22.09.2025
Stellungnahme zu	Guselkumab / Tremfya bei Colitis ulcerosa
Stellungnahme von	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Potsdamer Str. 125 10783 Berlin <i>Deutschland</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co.KG (nachfolgend Takeda) hat das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Johnson & Johnson und die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum laufenden Verfahren von Guselkumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, zur Kenntnis genommen. Takeda vermarktet das Arzneimittel Vedolizumab (Entyvio®), welches unter anderem für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, zugelassen ist. Somit überlappen sich die Indikationsgebiete von Guselkumab und Vedolizumab. Folgerichtig ist Vedolizumab vom G-BA als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Verfahren festgelegt worden. Gemäß dem 5. Kapitel §19 Absatz 1 Satz 1 der Verfahrensordnung des G-BA ist Takeda somit als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur Stellungnahme berechtigt. Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG für den Wirkstoff Guselkumab.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.22, Zeile 19ff	<u>IQWiG:</u> Intervention und Vergleichstherapie nicht vollständig fachinformationskonform verabreicht In der Studie VEGA wurden sowohl die Intervention mit Guselkumab als auch die Vergleichstherapie mit Golimumab nicht vollständig gemäß Fachinformation verabreicht. Laut Fachinformation soll Guselkumab bei Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa mit einer Induktionsdosis von 200 mg als intravenöse Injektion in den Wochen 0, 4 und 8 verabreicht werden, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 100 mg als subkutane Injektion alle 8 Wochen ab Woche 16. Für Patientinnen und Patienten ohne ausreichenden therapeutischen Nutzen nach der Induktionsphase soll eine Erhaltungsdosis von 200 mg Guselkumab als subkutane Injektion alle 4 Wochen ab Woche 12 verabreicht werden [9]. Eine solche Erhaltungsdosis für Patientinnen und Patienten ohne ausreichenden therapeutischen Nutzen war in der Studie VEGA nicht vorgesehen. Laut den Angaben des pU für den primären Endpunkt zeigten insgesamt 18 (25 %) Patientinnen und Patienten kein klinisches Ansprechen zu	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Woche 12. Möglicherweise hätten diese Patientinnen und Patienten von einer höheren Erhaltungsdosis profitiert. ... Aus den Angaben des pUs ist nicht ersichtlich, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht von < 80 kg bzw. ≥ 80 kg in der Studie war. Im Median waren die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm 71,7 kg schwer. Somit wich die Dosierung in der Studie VEGA bei mindestens 50 % der Patientinnen und Patienten von der gewichtsbezogenen Empfehlung aus der Fachinformation ab. Ein unzureichendes Ansprechen gemäß dem primären Endpunkt der Studie VEGA, welches bei Patientinnen und Patienten < 80 kg die in der Studie eingesetzte Erhaltungsdosis von 100 mg alle 4 Wochen begründen könnte, zeigten 39 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm zu Woche 12. Es bleibt jedoch unklar, wie sich die Anteile der Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen zu Woche 12 (primärer Endpunkt der Studie VEGA) und zu Woche 6 (relevanter Zeitpunkt zur Bewertung des klinischen Ansprechens laut Fachinformation von Golimumab) auf die Patientenpopulationen mit < 80 kg bzw. ≥ 80 kg Körpergewicht verteilen. Insgesamt ist unklar, inwieweit die Abweichungen von den Fachinformationen im Interventions- und Kontrollarm Auswirkungen auf die in der Studie beobachteten Effekte der	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	patientenrelevanten Endpunkte haben. Diese Unsicherheit wird bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 3.2.2). <u>Anmerkung Takeda:</u> Takeda erachtet die Dosierungen von Guselkumab und Golimumab in der VEGA-Studie als sachgerecht für die frühe Nutzenbewertung. Der Verzicht auf Eskalation der Intervention bei gleichzeitig maximaler Dosierung des Komparators ist ein konservativer Ansatz zur Demonstration der Wirksamkeit der Intervention. Wenn in der Studie trotz dieses konservativen Ansatzes Vorteile der Intervention bzgl. der Wirksamkeit gezeigt werden können, sind diese unstrittig. Gleichzeitig erhöhen die standardisierten Dosierungen in den Studienarmen die interne Validität der Studie. Es ist denkbar, dass dieser Ansatz einen möglichen Nachteil von Guselkumab bei eskalierter Dosierung bzgl. der Sicherheit nicht anzeigt. Insgesamt erachtet Takeda die Dosierungen der VEGA-Studie als geeignet zur frühen Nutzenbewertung. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine	

5.8 Stellungnahme: Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Datum	22. September 2025
Stellungnahme zu	Guselkumab (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt)
Stellungnahme von	<i>Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Elisabeth Schnoy

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Allgemeines Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), die durch chronisch persistierende und häufig rezidivierende Entzündungen des Gastrointestinaltraktes charakterisiert ist. Während die Colitis ulcerosa zumeist auf das Kolon beschränkt bleibt, kann es bei Morbus Crohn zu einem Befall des gesamten Gastrointestinaltraktes von oral bis anal kommen. Neben der Beteiligung des Darmes kann es auch zu sogenannten extraintestinalen Manifestationen wie Beteiligung von Haut, Gelenken oder der Augen kommen. Leiden Patient:innen an einer CED, bedeutet dies eine ausgeprägte Belastung und Einschränkung des täglichen Lebens, insbesondere bedingt durch blutige Diarrhoen mit Urgency, abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust und dem Auftreten von Fatigue, so dass die Lebensqualität bei sowohl MC als auch CU oft dauerhaft reduziert ist ^{1, 2}. Auch wenn sich das Behandlungsarmamentarium in den letzten Jahren hinsichtlich der medikamentösen Therapieoptionen bei CED deutlich verbessert hat (zum Beispiel TNF-α-Inhibitoren, Integrin-Inhibitoren und IL-12/23-Inhibitoren sowie „small molecules“ (z. B. Etrasimod, Ozanimod, Filgotinib, Upadacitinib, Tofacitinib) und auch die Therapieziele wie Symptomkontrolle, Steroidfreiheit, Mukosaheilung bis hin zur tiefen Remission evolutioniert wurden, ist es weiterhin so,	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Elisabeth Schnoy

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dass ein signifikanter Anteil der Patient:innen unzureichend auf bestehende Therapien ansprechen. Dies inkludiert ein primäres Nichtansprechen oder ein sekundärer Therapieverlust über die Zeit. Man sieht bei ca. 30% der Patient:innen ein primäres Nicht-Ansprechen auf eine gewählte Therapie. Zudem gibt es den beschriebenen Wirkverlust über die Zeit (sekundäres Nicht-Ansprechen). In einer großen Untersuchung unter Einbeziehung von mehr als 2.400 CED Patient:innen mit einer Nachbeobachtungszeit von 8.219 Personenjahren konnte bei MC-Patient:innen nach 12 Monaten noch bei 80% eine Behandlung mit Ustekinumab, bei 73,5%, mit Vedolizumab, bei 68,1% mit Infliximab und bei 64,2% mit Adalimumab aufgezeigt werden. Nach 5 Jahren erhalten nur noch 30% der MC-Patient:innen, die initial wirksame Biologika (anti-TNF)-Therapie; somit ist bei einem großen Teil der Patient:innen ein sekundärer Wirkverlust der verfügbaren Biologika zu konstatieren^{3, 4}. Es ist somit aus medizinischer Sicht weiterhin ein hoher Bedarf vorhanden an innovativen und hochwirksamen neuen Therapieansätzen bei gleichzeitigem günstigen Nebenwirkungsprofil. Bei Guselkumab handelt es sich um einen humanen IgG1 λ monoklonalen Antikörper, der im Downstreamsignal von IL-23 blockiert über die Bindung an die p19 Untereinheit von IL-23 und bei CED die Entzündungsaktivität über diesen Mechanismus hemmt.	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Elisabeth Schnoy

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Colitis ulcerosa</u> Stellungnahme Nachfolgend soll aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erörtert werden, ob der Einsatz von Guselkumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, einen Zusatznutzen erbringt. Zur Beurteilung wurden die Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und aktiv-(Golimumab) kontrollierten Studie VEGA zugrunde gelegt. Der Studienarm mit einer Kombinationstherapie aus Guselkumab und Golimumab wurde nicht berücksichtigt. Betrachtet wird eine Gesamtkohorte von 143 Patient:innen. Die Endpunkte waren hier zur Woche 38 und Woche 50 untersucht worden. Hier zeigte sich hinsichtlich der Mukosaheilung eine	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	numerische deutlicher Trend zugunsten von Guselkumab vs. Golimumab (32,4 % vs. 23,6 %), Woche 38. Bei 70,4 % der Guselkumab behandelten Patient:innen konnte eine symptomatische Remission gezeigt werden, bei Golimumab nur in 61,1 % der Betroffenen. Signifikante Unterschiede konnten für rektale Blutungen und Stuhlfrequenz gefunden werden (Guselkumab vs Golimumab 78,9 % vs. 62,5 % und 81,7 % vs. 66,7 %). Weitere signifikante Unterschiede zeigten sich im PROMIS-29 für Schlafstörungen bei den eingeschlossenen Patient:innen (Guselkumab vs. Golimumab 47,9 % vs. 30,6 %). Zur Woche 50 war ebenso im PROMIS-29 eine signifikante bessere Fähigkeit zur Teilnahme am Sozialleben darstellbar für die mit Guselkumab-behandelten Betroffenen (Guselkumab vs. Golimumab 67,6 % vs. 50,0 %). Hinsichtlich Nebenwirkungen gab es in den meisten Punkten keine Unterschiede zu diesem Zeitpunkt. Aspekte der Mukosaheilung sind heutzutage ein zentrales Behandlungsziel bei der Therapie von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Wird eine Mukosaheilung erreicht, so profitieren die Patient:innen direkt davon, u.a. mit einer	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	anhaltenden langfristigen Remission (keine Schübe), besserem Kolektomie-freien Überleben (Vermeidung von Kolektomien), niedriger Hospitalisationsrate. Daher ist die Mukosaheilung als relevantes und zentrales Ziel sowohl aus Behandler-sicht, aber auch aus Patientensicht zu sehen, insbesondere aus sozioökonomischer Sicht ist dies von Bedeutung und ist auch in der neuen Leitlinie Colitis ulcerosa als zentrales Statement zu finden⁵⁻⁷. Die Aussage „Allein durch bildgebende Verfahren ermittelte Befunde sind nicht per se patientenrelevant“, hier gemeint die Mukosaheilung, kann daher so nicht unterstützt werden. Empfehlung 1.13.1 geprüft 20 Mukosaheilung ist mit einem günstigen Krankheitsverlauf assoziiert und sollte als Therapieziel angestrebt werden. Zur Beurteilung des Therapieansprechens sollte eine endoskopische Kontrolle 12 Monate nach Therapiebeginn erfolgen. [Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, Konsens] Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 7.0) Stand Juni 2025 – AWMF-Registriernummer: 021-009 Weiter Patient:innen -relevante Parameter wie Schlafqualität und deutlich vermehrte Teilnahme am Sozialleben waren unter Guselkumab signifikant besser als unter Golimumab. Aus Patientensicht sind dies ebenso relevante Endpunkte. Bei	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schlechter Schlafqualität zeigt sich damit verbunden auch ein Anstieg der Schubhäufigkeit und Verschlechterung der Erkrankung, häufige Arbeitsausfälle sind unvermeidbar. Eine Wiederaufnahme der Teilnahme am Sozialleben stellt ebenso einen hohen Anteil an Lebensqualität dar und ist aus Patientensicht einer der zentralen Ziele. Für viele weitere Punkte, z.B. des PROMIS-29, zeigt sich eine numerische Verbesserung unter Guselkumab im Vergleich zur Golimumab-Therapie. Auch wenn es hier zu keinen signifikanten Unterschieden kam, so ist die Verbesserung einer Fatigue-Symptomatik oder auch von Schmerzen dennoch für Patient:innen ein relevantes Outcome, das die tägliche Lebensqualität deutlich beeinflusst und verbessert. Hinsichtlich der Nebenwirkungen gab es keine relevanten Aspekte. Laut Dossierbewertung durch das IQWiG wird das Verzerrungspotential endpunktübergreifend als hoch eingestuft, da postuliert wird, dass die Erstellung des SAP in Kenntnis der Daten erstellt wäre. Zudem wird die nicht fachinformationskonforme Therapie von Guselkumab und Golimumab angesprochen. Eine Intensivierung von Guselkumab auf eine 4wöchentliche Gabe mit 200 mg war in der Studie nicht möglich, bei Guselkumab wurde also die niedrigst mögliche Erhaltungstherapie gewählt. Bei Golimumab wurde	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unabhängig vom Gewicht die höhere Dosierung verwendet, somit die höchstmögliche Applikationsmöglichkeit gewählt. Wäre auch bei Guselkumab die Dosierung 200 mg alle vier Wochen möglich gewesen, so lässt sich spekulieren, dass sich ggf. die aktuell nur als deutlichen Trend abzeichnenden Endpunkte wie Mukosaheilung als statistisch signifikant darstellen lassen würden und auch weitere Endpunkt z.B. des PROMIS-29 signifikant unterschiedlich zu Gunsten von Guselkumab wären und Guselkumab insgesamt seine Überlegenheit gegenüber Golimumab in noch weiteren Endpunkten klarer aufzeigen würde. Es wird zudem in der Dossierbewertung darauf hingewiesen, dass gemäß den FDA und EMA Empfehlungen die SF (stool frequency) und RB (Blutbeimengungen im Stuhl) für die symptomatische Remission verwendet wurden. Klinisch relevante Beschwerden wie abdominelle Schmerzen wären jedoch nicht berücksichtigt worden. Im Rahmen der VEGA-Studie sind diese Beschwerden jedoch im PROMIS-29 inkludiert, so dass auch ein zentraler Beschwerdebereich bei CED mit berücksichtigt wurde. Insgesamt zeigt sich dennoch bei VEGA in der aktuellen Form in vielen Endpunkten eine signifikante Überlegenheit von Guselkumab zur Golimumab-Therapie, in einigen „nur“ ein Trend dafür, die hohe	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Relevanz aus Patientensicht bleibt jedoch wie ausgeführt unbestritten. Der medizinische Zusatznutzen von Guselkumab für die Behandlung von Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa unbestritten und die Erweiterung des therapeutischen Spektrums mit der Zulassung von Guselkumab ist ein Zugewinn für Ärztinnen und Ärzte sowie Patient:innen.	
	<u>Morbus Crohn</u> Es erfolgt die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für Guselkumab für die Behandlung erwachsener Patientinnen und 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. Nachfolgend soll aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erörtert werden, ob der Einsatz von Guselkumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, einen Zusatznutzen erbringt.	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die Beantwortung der Fragestellung wurden die Zulassungsstudien für Guselkumab bei Morbus Crohn (Galaxi-Studien I-III) herangezogen⁸⁻¹⁰. Für einen Einschluss in Galaxi-2 und Galaxi-3 war eine Erkrankungsdauer des Morbus Crohn von mindestens 3 Monaten sowie eine aktive Erkrankung mit Versagen einer konventionellen oder Biologikatherapie. Die beiden Studienabschnitte waren identisch designed, das Studienprogramm war eine Phase III Studie (double-blind, triple-dummy, treat-through trials) mit aktivem Komparator (Ustekinumab) und Placebo-Vergleichsarm. Die Studie wurde an 257 Standorten in 40 Ländern durchgeführt. Im Studienprogramm erfolgte eine intravenöse Induktion mit Guselkumab 200 mg intravenös zu den Wochen 0, 4 und 8. Zur Woche 12 konnte bei Patienten aus der Placebo-Gruppe ohne entsprechendes Ansprechen eine Therapie mit Ustekinumab begonnen werden. Guselkumab wurde nach der Induktion entweder alle acht Wochen mit 100 mg subkutan bzw. alle vier Wochen mit 200 mg subkutan gegeben (Treat through design). Ustekinumab wurde intravenös gewichtsadaptiert induziert, im Anschluss alle 8 Wochen mit 90 mg subkutan gegeben. Die Endpunkte zur Woche 12 und Woche 48 waren klinisches Ansprechen zur Woche 12 und klinische Remission zur Woche 48	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sowie klinisches Ansprechen zur Woche 12 und endoskopisches Ansprechen zur Woche 48 (Koprimäre Endpunkte). Insgesamt sind 1048 Teilnehmer eingeschlossen worden, in die finale Auswertung sind 1021 Teilnehmer einbezogen worden (Galaxi-2: 508 (49,8 %), Galaxi-3: 513 (50,2 %)). In den angegebenen koprimären Endpunkten zeigte sich Guselkumab zu Placebo in beiden Studien überlegen, sowohl zur Woche 12 als auch zur Woche 48 (klinisches Ansprechen Woche 12, Klinische Remission Woche 48. Gleiches zeigte sich für die Endpunkte klinisches Ansprechen Woche 12 und endoskopisches Ansprechen Woche 48. Keine schweren Nebenwirkungen waren zu verzeichnen. Es wurde wie beschrieben in den Phase III Zulassungsstudien von Guselkumab ein aktiver Vergleichsarm mit Ustekinumab ermöglicht. Ustekinumab wird mit einer intravenösen Dosis zu Beginn gewichtsadaptiert appliziert, im Anschluss zunächst nach 8 Wochen subkutan. Die Erhaltungstherapie ist mit 8-12 Wochen subkutan im Anschluss möglich und wird patientenspezifisch nach dem vorherigen Ansprechen entschieden. Beide Dosierungen, Ustekinumab 90 mg subkutan alle 8 oder 12 Wochen, sind daher Standarddosierungen in der Behandlung von chronisch	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	entzündlichen Darmerkrankungen. Eine Überdosierung von Ustekinumab in Galaxi-2 und Galaxi-3 liegt somit nicht vor wie in der Dossierbewertung beschrieben. Es wird auf eine möglicherweise fehlende Unabhängigkeit der Studien Galaxi- 2 und Galaxi-3 verwiesen. Wie aufgeführt, handelte es sich bei den beiden Studien um komplett identische Studiendesigns. Zudem handelte es sich um eine randomisierte double-blind, triple-dummy, so dass weder Betroffene noch Behandler informiert waren. Die Zuteilung in die jeweilige Studie erfolgte daher auch randomisiert, inwieweit hier keine Unabhängigkeit gegeben ist, kann daher nicht nachvollzogen werden. Für die Galaxi-Studien wird zu allen Endpunkten (außer Abbruch wegen UE) ein hohes Verzerrungspotenzial angegeben, dies wird mit einem hohen Anteil an NRI begründet in der Dossierbewertung. Die Non-Response-Imputation ist ein gängiges Tool in der Datenanalyse. Für die Galaxi-Studien werden hier Endpunkte wie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtmortalität und Nebenwirkungen genannt. Da nicht für alle Endpunkte, insbesondere nicht die koprimary Endpunkte, ein NRI	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	inkludiert wurde, ist ein hohes Verzerrungspotenzial aller Endpunkte zu weit gefasst. In diesem Zusammenhang ist insbesondere das klare Ansprechen von Guselkumab in den multiplen Endpunkten aus Behandlersicht und Patientensicht als klinisch relevant zu werten. Zum Beispiel zeigte sich hinsichtlich der Verbesserung von Biomarkern in beiden Guselkumab-Behandlungsgruppen in der Erhaltungsphase bis Woche 48 (Guselkumab 100 mg oder Guselkumab 200 mg) ein signifikanter Unterschied zu Ustekinumab. Gleiches war für die Bestimmung des CRP Wertes zu finden, auch hier eine signifikant besser Reduktion und Normalisierung in beiden Guselkumab-Behandlungsgruppen im Vergleich zu Ustekinumab. Auch war eine überzeugende Steroidfreiheit überzeugend in den Behandlungsgruppen mit Guselkumab zu erreichen. Hinsichtlich Patienten-spezifischer Outcomes zeigte sich bei einer hohen Anzahl der Patienten ein gutes Ansprechen wie Verbesserung der Stuhlfrequenz, Rückgang abdomineller Schmerzen sowie anhaltende PRO-2 Remission. Ähnliche Ergebnisse waren im IBDQ Score zu finden. Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigte sich Guselkumab auch in Galaxi-2 und Galaxi-3 mit einem bekannt günstigen	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sicherheitsprofil wie auch in Galaxi-1 gezeigt, neue Aspekte kamen nicht hinzu. Zusammenfassend stellt sich für Guselkumab eine hohe Effektivität hinsichtlich diverser primärer und sekundärer Endpunkte, insbesondere in den Phase III Studie dar, die der Placebo-Gruppe deutlich überlegen waren und auch bei einigen Endpunkten eine Überlegenheit gegenüber Ustekinumab zeigt ⁹. Der medizinische Zusatznutzen von Guselkumab für die Behandlung von Patienten mit mittelschweren bis schweren Morbus Crohn ist unbestritten und die Zulassung dieser weiteren Therapieoptionen wie hier mit Guselkumab bei günstigem Nebenwirkungsprofil und hoher Effektivität in der Behandlung von CED ist aus Ärzte- und Betroffenenansicht vielversprechend. .	

Literaturverzeichnis

1. Le BC, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. *Lancet* 2023;402:571-584.
2. Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. *J Crohns Colitis* 2007;1:10-20.
3. Ko Y, Paramsothy S, Yau Y, Leong RW. Superior treatment persistence with ustekinumab in Crohn's disease and vedolizumab in ulcerative colitis compared with anti-TNF biological agents: real-world registry data from the Persistence Australian National IBD Cohort (PANIC) study. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:292-301.
4. Blesl A, Binder L, Hogenauer C, Wenzl H, Borenich A, Pregartner G, Berghold A, Mestel S, Kump P, Baumann-Durchschein F, Petritsch W. Limited long-term treatment persistence of first anti-TNF therapy in 538 patients with inflammatory bowel diseases: a 20-year real-world study. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:667-677.
5. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, Kannengiesser K, Kienle P, Langhorst J, Luger A, Schreiber S, Stallmach A, Stein J, Sturm A, Teich N, Siegmund B. [Not Available]. *Z Gastroenterol* 2023;61:1046-1134.
6. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012;61:1619-1635.
7. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1245-1255.
8. Danese S, Panaccione R, Feagan BG, Afzali A, Rubin DT, Sands BE, Reinisch W, Panes J, Sahoo A, Terry NA, Chan D, Han C, Frustaci ME, Yang Z, Sandborn WJ, Hisamatsu T, Andrews JM, D'Haens GR. Efficacy and safety of 48 weeks of guselkumab for patients with Crohn's disease: maintenance results from the phase 2, randomised, double-blind GALAXI-1 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024;9:133-146.
9. Panaccione R, Feagan BG, Afzali A, Rubin DT, Reinisch W, Panes J, Danese S, Hisamatsu T, Terry NA, Salese L, Van RR, Sahoo A, Vetter ML, Yee J, Han C, Frustaci ME, Wan KYY, Yang Z, Johanns J, Andrews JM, D'Haens GR, Sands BE. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. *Lancet* 2025;406:358-375.
10. Sandborn WJ, D'Haens GR, Reinisch W, Panes J, Chan D, Gonzalez S, Weisel K, Germinaro M, Frustaci ME, Yang Z, Adedokun OJ, Han C, Panaccione R, Hisamatsu T, Danese S, Rubin DT, Sands BE, Afzali A, Andrews JM, Feagan BG. Guselkumab for the Treatment of Crohn's Disease: Induction Results From the Phase 2 GALAXI-1 Study. *Gastroenterology* 2022;162:1650-1664.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Guselkumab_CU

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Oktober 2025
von 11:30 Uhr bis 12:20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson:**

Herr Dr. Sindern

Herr Laufenberg

Frau Ly

Frau Strobl

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Frau Prof. Schnoy

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Teva GmbH:**

Herr Dr. Albessard

Frau Dr. Preugschat

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Dr. Falk Pharma GmbH:**

Frau Dr. Handke

Frau Maier

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dykukha

Frau Gau

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Pöhler

Frau Glatte

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Frau Schmerbach

Herr Dr. Kudernatsch

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit der ersten Anhörung zu Guselkumab, neues Anwendungsgebiet, hier zunächst Colitis ulcerosa. Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. August dieses Jahres und das zugrunde liegende Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

Wir haben Stellungnahmen zur Dossierbewertung erhalten vom pU Johnson & Johnson, als Fachgesellschaft von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, hier Teva GmbH, Dr. Falk Pharma GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Lilly Deutschland GmbH und Takeda Pharma Vertrieb GmbH und Co. KG sowie als Verband vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Johnson & Johnson müssten anwesend sein Herr Dr. Sindern, Herr Laufenberg, Frau Ly und Frau Strobl, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Frau Professor Schnoy, für Teva Herr Dr. Albessard – Fragezeichen – und Frau Dr. Preugschat, für Dr. Falk Pharma Frau Dr. Handke und Frau Maier, für MSD Sharp & Dohme Herr Dykukha und Frau Gau, für Lilly Deutschland Frau Dr. Pöhler und Frau Glatte, für Takeda Pharma Frau Schmerbach und Herr Dr. Kudernatsch sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, zu diesem ersten Anwendungsgebiet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa einzuführen. Dann gehen wir in die Frage-und-Antwort-Runde. Machen Sie das wieder, Herr Sindern?

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Sindern, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir bedanken uns für die Möglichkeit zu einleitenden Worten in diesem Verfahren. Ich stelle Ihnen zunächst die Kolleginnen und den Kollegen vor. Das sind aus der Medizinabteilung Frau Dr. Terry-Lisa Ly sowie aus der Abteilung Marktzugang Frau Alina Strobl und Herr Jan Laufenberg, die für das Dossier verantwortlich sind. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung bei Johnson & Johnson in Deutschland.

Wir haben heute insgesamt ein großes Evidenzpaket vorgelegt, insgesamt für beide Indikationen. Die zweite kommt danach. Hervorzuheben ist dabei, dass mit der Studie VEGA erstmals für das Indikationsgebiet der Colitis ulcerosa eine direkt gegen die ZVT vergleichende Studie für die Nutzenbewertung vorliegt. Sowohl bei Morbus Crohn als auch bei der Colitis ulcerosa handelt es sich um chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Die Erkrankungen unterscheiden sich in den von der Entzündung betroffenen Bereichen. Während bei Morbus Crohn der gesamte Verdauungstrakt betroffen sein kann, ist bei der Colitis ulcerosa vor allem die Mukosa des Dickdarms geschädigt. Damit geht einher, dass in beiden Indikationen vergleichbare Symptome auftreten, aber die Leitsymptome verschieden sind. Während die Leitsymptome des Morbus Crohn in der hohen Stuhlfrequenz und den abdominellen Schmerzen liegen, sind es bei der Colitis ulcerosa die Stuhlfrequenz und die rektalen Blutungen.

In der Studie VEGA bei Patienten mit Colitis ulcerosa zeigt Guselkumab in der Fragestellung 1 gegen den TNF-alpha-Inhibitor Golimumab in diesen beiden Symptomen einen signifikanten Vorteil. Beide Endpunkte sind patientenberichtet und werden im Rahmen des Mayo-Scores regelhaft als Endpunkt symptomatische Remission zusammengefasst. Das entspricht auch den internationalen Standards in dieser Indikation.

Das IQWiG merkt dazu an, dass auch Bauchschmerzen Teil des Endpunktes symptomatische Remissionen sein sollten. Wir sind in der schriftlichen Stellungnahme darauf eingegangen, dass es im Fall der Colitis ulcerosa nicht angemessen ist, dass die Bauchschmerzen analog zur PRO2-Remission beim Morbus Crohn in die symptomatischen Remissionen zu inkludieren sind. Wir haben dort auch dargestellt, dass Bauchschmerzen an anderer Stelle, nämlich den Skalen PGIC, in der PROMIS Schmerzskala und den IBDQ in der Studie VEGA erfasst wurden.

Warum aber die patientenrelevanten signifikanten Vorteile in der Stuhlfrequenz und den rektalen Blutungen nicht anerkannt wurden, lässt sich für uns nicht nachvollziehen. Die beiden Endpunkte können losgelöst von der symptomatischen Remission als Einzelendpunkte für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Beide Endpunkte zeigen den Zusatznutzen von Guselkumab in der Morbidität. Auch der signifikante Vorteil in der Verbesserung des PGIC kann aus unserer Sicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Aus der Symptomatik der Patienten im Anwendungsgebiet ergibt sich unmittelbar, dass zu Baseline eine ausgeprägte nicht als geringfügig, sondern als schwer bzw. schwerwiegend einzustufende Symptomatik vorlag. Die Bewertungsrelevanz des Effektes für die Nutzenbewertung ergibt sich durch die herangezogene MCID.

Guselkumab zeigt sowohl bei einer mindestens geringen als auch bei einer mindestens mäßigen Verbesserung des globalen Gesundheitszustandes statistisch signifikante Vorteile, woraus sich ebenfalls ein Zusatznutzen in der Morbidität ergibt. Konsistent zum Vorteil in der Morbidität zeigt sich der Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Patienten mit Colitis ulcerosa berichten häufig über Einschränkungen bei Freizeitaktivitäten, im familiären und sozialen Umfeld sowie bei beruflichen Tätigkeiten als einer direkten Folge der belastenden und oft schwer vorhersehbaren Symptomatik. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten leidet insbesondere während aktiver Krankheitsschübe unter Schlafproblemen, was eng mit der Krankheitsaktivität korreliert.

Die Skalen des PROMIS-29 erfassen verschiedene Aspekte der sozialen Teilhabe. Mit den beiden Domänen Schlafbeeinträchtigung sowie Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten werden aus unserer Sicht nicht nur Teilaspekte der Lebensqualität abgebildet, da mit der Schlafqualität und der Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten eher weite Bereiche des täglichen Lebens erfasst werden. Konsistent dazu zeigt sich in allen anderen Skalen des PROMIS-29 ein numerischer Vorteil für die Therapie mit Guselkumab.

Insgesamt zeigt sich in der Studie VEGA in allen Endpunkten der Morbidität und Lebensqualität ein mindestens numerischer Vorteil. In den genannten patientenrelevanten Scores und Endpunkten mit einem signifikanten Vorteil, das heißt, der Stuhlfrequenz, der rektalen Blutung, dem PGIC und den beiden Domänen des PROMIS-29, beträgt die Risikodifferenz jeweils mindestens 15 Prozent. Daher zeigt die Studie VEGA sowohl in der Morbidität als auch in der Lebensqualität einen Zusatznutzen für Guselkumab in der Fragestellung 1.

Für die Studie ergibt sich auch keine Verzerrung durch den SAP. Die Erstellung des finalen SAP erfolgte ohne Kenntnis der Daten, wie wir in der schriftlichen Stellungnahme dargestellt haben. Hier bitten wir zu entschuldigen, dass es zu einer unklaren Angabe gekommen ist. Zusammenfassend sind die aus unserer Sicht heute wichtigsten die Endpunkte die Stuhlfrequenz und die rektalen Blutungen. Das sind die zwei Leitsymptome. In diesen beiden Einzelendpunkten, die als patientenrelevant zu sehen sind und für die Nutzenbewertung herangezogen werden, zeigt sich der Zusatznutzen. Er zeigt sich ebenfalls im signifikanten Vorteil im PGIC sowie konsistent dazu in der Lebensqualität, in der PROMIS-29-Skala, in der Schlafbeeinträchtigung und der Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sondern, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an Frau Professor Schnoy. Frau Professor, wir haben in den letzten Jahren einige neue Biologika-Therapien zur Behandlung der Colitis ulcerosa gesehen, die zugelassen und marktverfügbar sind. Wie würden Sie das einschätzen? Existiert unter Berücksichtigung der bereits zugelassenen Therapieoptionen ein spezielles Patientenkollektiv, von dem man sagen könnte, dass es für eine Behandlung mit Guselkumab besonders infrage käme? Neben den relevanten Endpunkten, die Herr Dr. Sondern angesprochen hat, würde mich interessieren, wie Sie die Relevanz des Symptoms abdominelle Schmerzen bei der Colitis ulcerosa im Vergleich zum Morbus Crohn einschätzen. Das werden wir nachher noch einmal erörtern. Vielleicht könnten Sie mir dazu etwas sagen, Frau Schnoy, bevor wir in die allgemeine Fragerunde gehen.

Frau Prof. Schnoy (DGVS): Das mache ich gerne. – Zum ersten Teil der Frage: Es ist so, dass wir im Vergleich zu vor 25 Jahren deutlich mehr Therapieoptionen zur Verfügung haben. Wir sind aber leider nicht so weit, dass wir damit die Erkrankung heilen können und ein Großteil der Patienten und Patientinnen entweder ein primäres Wirkansprechen oder kein primäres Wirkansprechen hat oder einen sekundären Wirkverlust zeigt. Deshalb ist es unabkömmlich, dass wir neue Medikamente bekommen. Bei Guselkumab ist es so, dass wir die Substanz schon aus anderen Fachentitäten kennen. Das heißt, für uns Gastroenterologen ist das immer sehr schön. Was spricht für die Substanzklasse? Das sind die fehlenden Nebenwirkungen. Wenn wir die Patienten aufklären, muss man sie darüber nicht mehr aufklären. Man hat in den Studien die Wirksamkeit gesehen, sowohl wenn die Patienten schon vorbehandelt sind, aber auch der bionative Patient spricht gut an.

Um auf Ihre zweite Frage zu kommen: Um die Patientenperspektive hinein zu bekommen, ist es so, dass das eine Therapie ist mit – – Man kann die Therapie etwas individuell gestalten. Nach der Induktionsphase können Sie im Zulassungslabel alle vier oder acht Wochen behandeln. Das war bisher bei anderen Medikamenten oft nicht verfügbar oder das Problem, dass die Patienten zu Woche 6 oder 7 sagen, oh, jetzt ist meine Stuhlfrequenz wieder höher. Die ganze Symptomatik, die Sie vor allem bei der Colitis ulcerosa haben, ist in der VEGA-Studie abgebildet. Das sind die Stuhlfrequenz, die rote Blutbeimengung, die die Patienten am meisten stört; Bauchschmerzen bei Colitis okay, aber sicherlich nicht führend. Die Stuhlfrequenz fesselt diese Patienten ans Haus. Sie haben oft nicht einmal zehn Sekunden Zeit, um eine Toilette aufzusuchen. Die müssen Tag und Nacht raus. Die sind wirklich platt. Das heißt, diese ganze klinische Symptomatik mit Blutbeimengungen, Verbesserung der Stuhlfrequenz ist essenziell. Das heißt, meistens sind die zu Hause, die können nicht arbeiten. Deshalb ist der Bauchschmerz aus Patientensicht auch wichtig. Der ist auch untersucht worden.

Es ist schon angekommen, die meisten Punkte sind numerisch oder signifikant zugunsten von Guselkumab gesehen worden. Ein Punkt, den Sie auch noch hatten, ist die Dosierung. Dazu kommen wir bestimmt noch. Wenn man das anders gestaltet hätte, wäre es wahrscheinlich alles signifikant geworden. Das heißt, aus der Patientenperspektive ist es ein Medikament ohne Nebenwirkungen, das sehr gut wirkt und deutlich mehr Verbesserung im Vergleich zu Golimumab bringt. Einfach wunderbar. Das würde ich als Patient auch gerne haben wollen, wenn ich deutlich mehr eine Verbesserung dieser Parameter habe und einfach wieder mein normales Leben leben kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Schnoy. – Ich schaue in die Runde. Wer hat Fragen, Anmerkungen, Kritikpunkte? – Frau Sander von der Patientenvertretung, bitte.

Frau Dr. Sander: Die abdominalen Schmerzen haben Sie schon angesprochen, Herr Hecken. Darauf würde ich jetzt nicht noch einmal eingehen. Die erste Frage, die mir gekommen ist, war eigentlich auch, warum Sie den PRO2 nicht eingesetzt haben. Aber vielleicht können Sie vom pharmazeutischen Unternehmer dazu noch einmal ausführen.

Die zweite Frage, die ich im Vergleich zu der Morbus Crohn-Studie hätte: Warum haben Sie Golimumab als Vergleichstherapie gewählt? Das würde mich auch interessieren, hier ein TNF-alpha-Blocker, später Interleukin-12-, Interleukin-23-Blocker bei Morbus Crohn. Welche wissenschaftliche Rationale haben Sie dahinter gehabt, hier einen TNF-alpha-Blocker als Vergleichstherapie zu wählen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU?

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Frau Strobl wird antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Strobl.

Frau Strobl (Johnson & Johnson): Kurz aus unserer Sicht: Wir haben im Morbus Crohn die Definition PRO2, die auch von der EMA als Endpunkt anerkannt wird, bestehend aus den patientenberichteten Komponenten des CDAI. Das sind die Stuhlfrequenzen und die Bauchschmerzen. Wie Herr Dr. Sindern in den einleitenden Worten gesagt hat, wird dem gegenübergestellt in der Colitis ulcerosa analog der hier in unseren Studienunterlagen als symptomatische Remission bezeichnete Endpunkt, der aus den beiden Komponenten der rektalen Blutungen und der Stuhlfrequenz besteht.

Wie Herr Sindern gesagt hat, ist der Unterschied zwischen Crohn und Colitis durch die unterschiedliche Ausprägung der Symptomaten bei den Patienten in den beiden Indikationen bedingt. Teilweise findet man in der Literatur diese beiden Komponenten der Colitis ulcerosa mit rektalen Blutungen und Stuhlfrequenz auch analog als PRO2 bezeichnet. Das heißt, hier gibt es einen Bezeichnungsunterschied, der vor allen Dingen diese Unterschiede an den Leitsymptomaten abbildet.

Zu Ihrer zweiten Frage bezüglich des Komparators: Die Studie VEGA wurde unter anderem dafür durchgeführt, die Kombinationstherapie aus Guselkumab und Golimumab zu testen und führt dementsprechend den Guselkumab-Mono- und den Golimumab-Mono-Arm mit. Der Komparator in der Studie VEGA ergibt sich aus dem Faktor, dass hier die Kombinationstherapie im Vergleich zu ihren jeweiligen Einzelkomponenten von Interesse war. In der Colitis ulcerosa, wenn man die Mono-Arme betrachtet, hat man mit Golimumab, einem TNF-alpha-Antikörper auch eine zVT getroffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Strobl. – Frau Sander, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Sander: Es ist alles beantwortet. Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schmidt vom GKV-SV, bitte.

Herr Schmidt: Schönen guten Morgen zusammen! Ich habe eine Frage an die Klinikerin, die an Frau Sander anschließt. Hier wurde ein Interleukin-23-Blocker mit TNF-alpha-Blocker verglichen. Welche Unterschiede hätten Sie erwartet? Uns ist besonders aufgefallen, dass man bei den Therapieabbrüchen deutliche Unterschiede in den Armen sieht. Ist das für Sie pharmakologisch plausibel bzw. erwartbar gewesen? Oder hätten Sie eher gesagt, es ist vielleicht ein Zufallsbefund, dass 10 Prozent mehr im Vergleichsarm diese Therapie abgebrochen haben? Sie haben vorhin schon etwas zum sekundären Therapieversagen gesagt. Dieser Unterschied in Bezug auf den Therapieabbruch ist uns hier sehr aufgefallen. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Frau Professor Schnoy, bitte.

Frau Prof. Schnoy (DGVS): Genau, um ein wenig in die Studiendetails zu gehen: Wir wissen aus der Grundlagenforschung, dass es da mögliche Synergismen gibt. Deshalb macht die Kombination TNF und IL-23 Sinn; nur um das vielleicht noch kurz zu ergänzen.

Bezüglich der Therapieabbrüche: Es ist vorhin schon angeklungen, das war ein Kritikpunkt der Studie, den man sicherlich berücksichtigen muss, dass Golimumab eigentlich in der höheren Dosierung und nicht individuell dosiert worden ist, wie es eigentlich ausdosiert worden ist,

und Golimumab – das war der Kritikpunkt – ist mit der 100 Milligramm Dosierung alle acht Wochen eher unterdosiert gegeben worden – unter dem Aspekt, dass man die eine Therapie maximal ausgereizt und die andere fraglich unterdosiert hat. Wir wissen, dass Guselkumab extrem effizient sein kann. Ich glaube, es ist nicht per Zufall, dass diese Dropout-Raten unterschiedlich sind, und das ist das, was man in der Studienpopulation sieht.

Jetzt muss man sagen, wir sind hier in der Vergleichsstudie, wie es schon angekungen ist, um die beiden Arme aus Guselkumab und Golimumab noch besser zu untersuchen. Das ist nicht die Phase-III-Studie, in der deutlich mehr Patienten waren. Sicherlich ist die Fallzahl hier auch etwas, was man unter dem Aspekt berücksichtigen muss. Wahrscheinlich wäre es, wenn es ein paar Hundert Patienten wären, anders und die Ergebnisse klarer gewesen. Also per Zufall ist das definitiv meiner Meinung nach nicht gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Strobl dazu ergänzend, danach gebe ich an Herrn Schmidt zurück.

Frau Strobl (Johnson & Johnson): Ich würde dazu gerne ergänzen, dass die Differenzen zwischen den Studienarmen zwischen Guselkumab und Golimumab vor allen Dingen in der Studie VEGA durch Nicht-Ansprecher auf Golimumab getrieben sind und somit in diesem Sinne die Unterschiede in der Wirksamkeit bestätigen. Wir haben hier wirklich das fehlende Ansprechen, dann Abbruch auf Wunsch des Patienten, der im Zusammenhang damit steht, dass die Patienten die Wirksamkeit als unzureichend empfunden haben, und auch unerwünschte Ereignisse, die auf eine Verschlechterung der CU-Erkrankung hindeuten. Das heißt, wenn diese Non-Responder herausgerechnet werden, hat man in den beiden Armen sehr vergleichbare Therapieabbrüche.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Strobl. – Herr Schmidt, haben Sie eine Nachfrage?

Herr Schmidt: Herzlichen Dank auf jeden Fall an die Klinikerin und Frau Strobl vom pU für die offenen Ausführungen. Vielleicht aber dazu die Rückfrage an den pU: Wir haben schon darüber gesprochen und Frau Professor Schnoy hat ein wenig gemutmaßt, was bei den Ergebnissen vielleicht anders gelaufen wäre, wenn man die andere Dosierung eingesetzt hätte. Vielleicht können Sie vonseiten des pU sagen, was Sie primär motiviert hat, diese unterschiedlichen Dosierungsschemata so anzusetzen und gerade im Vergleichsarm darauf zu verzichten, hier fachinformationskonform zu dosieren, indem Sie das Gewicht und auch das Ansprechen berücksichtigen. Das würde mich interessieren, weil es schon auffällt, dass Sie im Vergleichsarm ganz anders gearbeitet haben als im Kontrollarm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer macht das vom pU? – Herr Laufenberg.

Herr Laufenberg (Johnson & Johnson): Das in der Studie VEGA eingesetzte Dosierungsschema von Golimumab spiegelt die Versorgungssituation in Deutschland wider. Die im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens vorgelegte Analyse des Kompetenznetzes Darmerkrankungen, basierend auf in Deutschland durchgeführten Registerstudien, bestätigt die Anwendung von 100 Milligramm alle vier Wochen in der Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 80 Kilogramm. Aus dem EPAR-Report und den Subgruppenanalysen der Studie VEGA sowie den Ergebnissen zur Sicherheit und Verträglichkeit ist außerdem ersichtlich, dass sich weder hinsichtlich der Wirksamkeit noch der Sicherheit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zugunsten der Intervention mit Guselkumab ergibt.

Wenn es für Sie, Herr Professor Hecken in Ordnung ist, würde ich an meine Kollegin, Frau Strobl weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Frau Strobl (Johnson & Johnson): Ich würde an der Stelle noch einmal zu der verwendeten Guselkumab-Dosierung ergänzen. Die in der Studie VEGA verwendete Dosierung von

100 Milligramm alle acht Wochen entspricht der Standarddosierung von Guselkumab in dem Anwendungsgebiet, weshalb wir das hier für alle Patienten verwendet haben. Die Fachinformation verwendet für die höhere Dosierung die Kann-Formulierung. Dementsprechend kann man davon ausgehen, dass alle Patienten – – Also, es ist so: Alle Patienten haben mit 100 Milligramm alle acht Wochen eine zugelassene Dosierung erhalten, die grundsätzlich infrage gekommen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Strobl. – Herr Schmidt, Frage beantwortet, Nachfrage?

Herr Schmidt: Danke sehr. Darf ich noch eine weitere Frage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Herr Schmidt: Ich würde gerne beim pharmazeutischen Unternehmer noch etwas nachfragen. Sie haben bereits auf die Vorteile im PROMIS-29 hingewiesen. Aus der Nutzenbewertung und aus Ihrem Dossier habe ich mitgenommen, dass hier für die Summenscores physisch und psychisch keine Angaben gemacht wurden. Gab es eine Rationale, warum Sie diese Daten nicht angegeben haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Strobl, bitte.

Frau Strobl (Johnson & Johnson): Die Auswertungen waren in der Studie VEGA gemäß statistischem Analyseplan für die Auswertung nicht vorgesehen. Das Instrument PROMIS-29 ist grundsätzlich so konzipiert, dass eine Auswertung auf der Ebene der Einzeldomänen stattfinden kann und die Berechnung der Summenscores ergänzend möglich ist. Die Einzeldomänen wurden für die Studie VEGA unter Berücksichtigung der 15 Prozent-Schwelle für das Dossier ausgewertet. Somit liegen bewertbare Daten zum PROMIS-29-Instrument vor, weshalb keine Daten zu den Summenscores gezeigt wurden. Wie gesagt, das basiert auf den präspezifizierten Analysen aus dem Analyseplan.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Strobl. – Herr Schmidt, Frage beantwortet oder weitere Nachfrage?

Herr Schmidt: Nein, vielen Dank. Das ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann habe ich jetzt Frau König von der KBV und Frau Preukschat vom IQWiG. Frau König, bitte.

Frau König: Wir würden gerne von den Klinikern hören, wie die Versorgungsrealität mit der Golimumab-Dosierung in Deutschland aussieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Schnoy, bitte.

Frau Prof. Schnoy (DGVS): Ich bin mir nicht sicher, was genau Sie mich fragen möchten. Die Dosierung in der Studie ist für die eher höhergewichtigen Patienten angewandt worden. Das heißt, die Dosierung ist gewichtsadaptiert, wie wir das geben sollen. Man muss ganz klar sagen, dass dieser TNF-Blocker wahrscheinlich nicht der erste ist, der in Deutschland eingesetzt ist. Wenn Sie sich die Daten anschauen, dann sind das marktführend unverändert Infliximab und Adalimumab vor dem Golimumab. Dennoch ist das aufgrund der subkutanen Gabe eine gute Therapieoption. Aber in Deutschland sind es wahrscheinlich eher die anderen beiden, die appliziert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schnoy. – Frau König, ist die Frage beantwortet?

Frau König: Noch nicht ganz. Meine Frage war: Ist die Dosierung, die in der Studie verwendet wird, nach Ihrer Auffassung die, die tatsächlich in der Realität verwendet wird oder passiert das eher nicht?

Frau Prof. Schnoy (DGVS): Wie gesagt, die Dosierung ist gewichtsadaptiert. Das heißt, wenn Sie im Label sind, dann schauen Sie, wie das Gewicht von Ihrem Patienten ist, und entweder

nehmen Sie die, die für die höhergewichtigen Patienten erlaubt ist, oder die niedrige Dosierung für die Patienten. Wenn Sie sehen, dass ein leichtgewichtiger Patient nicht anspricht, wechseln Sie trotzdem auf diese höhere Dosis, wie Sie es in der Studie finden.

Frau König: Okay, das hilft jetzt. Vielen Dank. Dann hätte ich noch eine Frage. Können Sie uns noch einmal die Therapieziele vorstellen, was die Symptomatik angeht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Schnoy, bitte.

Frau Prof. Schnoy (DGVS): Meinen Sie die Symptomatik aus Patientensicht? Davon gehe ich aus. – Genau. Bei einer Colitis ulcerosa fällt die Symptomatik, wie Sie schon gehört haben, meistens durch Blutbeimengungen auf. Es fällt auf durch eine erhöhte Stuhlfrequenz, und da sprechen wir im Schub von einer Stuhlfrequenz 20 bis 30 am Tag, Tag und Nacht. Bauchschmerzen können dabei sein, Blähungen, der Gewichtsverlust, der häufig daher kommt, dass die Darmaktivität sehr hoch ist, die Verstoffwechslung nicht gegeben ist. Die Patienten vermeiden oft zu essen, weil die Stuhlfrequenz dann noch mehr steigt. Ich habe schon diese hohe Stuhlfrequenz genannt, die mit einer sogenannten Urgency verbunden ist, also einem Stuhldrang. Das heißt, die Patientinnen und Patienten sind dadurch belastet, dass sie den Stuhl einfach nicht mehr kontrollieren können. Weil sie bei den Stuhlabgängen die Toilette oft innerhalb von Sekunden erreichen müssen, sind sie an das Haus gefesselt. Sie sind nicht mehr arbeitsfähig. Das sind meist jüngere Patientinnen und Patienten, bei der Erstmanifestation zwischen 20 bis 30 Jahren, die alles im Kopf haben außer einer Krankheit.

Das heißt, Ausbildungen werden häufig abgebrochen. Soziale Termine, also Treffen mit Freunden, werden regelmäßig abgesagt. Sie können eigentlich nichts mehr machen und sind durch die Erkrankung isoliert. Die nächtlichen Stuhlgänge, die weiterhin auftreten, egal ob man isst oder nicht, führen dazu, dass sie einen hohen Schlafmangel haben, was die Schubhäufigkeit wieder erhöht. Das heißt, das ist so ein Circulus vitiosus, der sich immer im Kreis dreht und einfach unterbrochen werden muss. Das sind die primären Aspekte. Wenn sie den Patienten, die Patientin vor sich sitzen haben, dann fragen die natürlich, jetzt starten wir eine Therapie, wie schnell wird das ansprechen? Langfristig wollen sie auch wissen, kann ich wieder alles machen und den Alltag erleben, ohne dass ich immer an die Krankheit denken muss?

Die Ziele, die wir haben, sind sehr kurzfristig, dass sich die Symptomatik verbessert und langfristig, dass die ganz normale Lebensqualität da ist, dass sie ihrer Arbeit nachgehen, dass sie Familienplanung machen, dass die Patientinnen schwanger werden können. Das heißt, diese Symptomatik ist ein Bild der Krankheitsaktivität. Wir Kliniker wollen auch noch weitere Therapieziele, wie Mukosaheilung oder eine histologische Heilung. Das interessiert den Patienten primär nicht. Aber nur wenn sie diese Ziele erreichen, werden sie langfristig wieder beschwerdefrei sein. Deshalb sagen wir bei der Erstdiagnose auch, dass wir nicht nur die Symptome kontrollieren, sondern tiefer gehen wollen, und das erreichen Sie natürlich mit dem Guselkumab. Ich hoffe, das hat jetzt die Frage besser beantwortet

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau König. Das ist, glaube ich, umfänglich.

Frau König: Genau, das war wunderbar. Ich hätte noch eine Frage, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau König: Und zwar ein wenig der Blick in die Zukunft. Wir hätten gerne noch eine Einschätzung zum Stellenwert der noch relativ neuen Wirkstoffe Etrasimod und Risankizumab in der klinischen Versorgung. Wenn Sie das noch darlegen könnten, bitte.

Frau Prof. Schnoy (DGVS): Ich gehe davon aus, dass Sie jetzt einen Vergleich haben wollen. Risankizumab, Etrasimod und Guselkumab. Oder soll ich etwas zu anderen Medikamenten sagen, zu Risankizumab und Etrasimod?

Frau König: Ein Vergleich wäre gar nicht die Frage, sondern ich wollte darum bitten, dass Sie einschätzen, wie der Stellenwert der beiden neuen Wirkstoffe in der Versorgung aus Klinikersicht ist.

Frau Prof. Schnoy (DGVS): Was jetzt aber mit unserer Studie mit Guselkumab und Golimumab nichts zu tun hat.

Frau König: Richtig. Genau. Das war der Ausblick in die Zukunft, den ich angeteasert und versucht hatte.

Frau Prof. Schnoy (DGVS): Wir haben mit Risankizumab eine Zulassung für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Das ist ein IL-23-Inhibitor. Im Vergleich zum Guselkumab ist der kein humaner Antikörper. Das sind die molekularen Unterschiede. Sie haben bei Risankizumab unterschiedliche Dosierungen in der Induktion, sowohl bei Colitis als auch bei Crohn als auch in der Erhaltungstherapie. Sie applizieren das Medikament alle acht Wochen. Das Etrasimod, das Sie angesprochen haben, ist eine oral verfügbare Therapie. Da haben Sie eine Tablette, die über den S1P-Rezeptor-Modulator wirkt, also auch die Entzündung am Lymphknoten stoppt und die Darmentzündung zur Ruhe kommen lässt. Das sind alles Optionen, die wir bei Crohn und Colitis – das Risankizumab – zur Verfügung haben.

Das Etrasimod ist nur bei der Colitis zugelassen. Wir werden in Zukunft, und das sind gute Therapieoptionen, wie bei jedem Medikament, das wir aktuell zur Verfügung haben, den Stellenwert zu beurteilen haben. Dazu bräuchte es ehrlicherweise Vergleichsstudien zwischen allen Medikamenten. Deshalb kann ich Ihnen nicht sagen, was hier Platz eins, zwei oder drei sein wird. Ich schreibe selber die Colitis ulcerosa-Leitlinie, die wir gerade rausbekommen haben, und da finden Sie das Statement genau so. Es ist wunderbar, dass wir sehr viele Medikamente zur Verfügung haben. Es ist toll, dass wir die Patienten viel besser behandeln können. Ein Ranking ist aber mit der momentanen Datenlage leider nicht verfügbar. Deshalb: Es sind wunderbare Therapieoptionen. Die Behandlung von CU-Patientinnen und Patienten wird immer komplexer, und es braucht sehr viel Erfahrung, um für den richtigen Patienten die richtige Therapie auszuwählen. Aber ich kann Ihnen zum momentanen Zeitpunkt nur sagen, wir freuen uns, dass wir die Medikamente haben. Welchen Stellenwert sie haben und wo sie landen werden, muss man schauen. Das müssen weitere Studien beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Schnoy. – Frau König, die Frage ist beantwortet.

Frau König: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Laufenberg, Sie hatten sich eben noch ergänzend gemeldet.

Herr Laufenberg (Johnson & Johnson): Ich wollte noch kurz zur Golimumab-Dosierung ergänzen: Wir haben insgesamt 27 Patienten im Golimumab-Arm mit mindestens 80 kg. Von den Patienten, die unter 80 kg gewogen haben, haben 15 kein klinisches Ansprechen nach partiellem Mayo-Score zu Woche 6 gezeigt. Es wurden somit mindestens 58 Prozent der Studienteilnehmer im Golimumab-Arm vollständig fachinformationskonform behandelt. Für die übrigen Patienten wurde mit 100 mg alle vier Wochen eine mindestens vergleichbare Dosierung eingesetzt. In den Sicherheitsendpunkten gibt es keine Hinweise auf zusätzliches Risiko durch die hohe Dosierung. Es ergibt sich daraus aus unserer Sicht insgesamt keine Unsicherheit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Preukschat: Ich wollte gerne auf den Endpunkt der symptomatischen Remission zu sprechen kommen, der heute schon des Öfteren angeklungen ist. Wir haben diese vorgelegte Operationalisierung der symptomatischen Remission, das heißt diese Verknüpfung von einer Verbesserung sowohl im Bereich der Stuhlfrequenz als auch im Bereich der Blutung als nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet angesehen, da für uns hier, und das klang auch

schon an, unklar ist, ob für eine wirkliche Aussage, dass sich ein Patient symptomatisch in Remission befindet, nicht auch noch auf die Schmerzen geschaut werden sollte. Dazu wollte ich ergänzen, dass das aus unserer Sicht in gewisser Weise in Übereinstimmung mit der EMA-Guideline ist, weil diese zwar sagt, dass dieser Symptomanteil des Mayo-Scores, der diese unverknüpfte symptomatische Remission darstellt, zwar verwendet werden kann, bis vollständig validierte Scores verfügbar sind, aber auch diese Guideline empfiehlt die weitere Entwicklung und Validierung von einem PRO, das dann als primärer Endpunkt in klinischen Studien eingesetzt werden kann. Im Zuge dieser Entwicklung sollte aus unserer Sicht geprüft werden, inwieweit nicht doch auch die Schmerzen in so einen Endpunkt einbezogen werden. Das ist aus unserer Sicht weiterhin offen. Das ist eine Anregung, die wir für dieses Indikationsgebiet für die Zukunft geben möchten.

Abgesehen davon ist unsere Ablehnung dieser symptomatischen Remission hier nicht fazitrelevant, weil sich bei den Patienten, die sowohl eine Verbesserung in der Stuhlfrequenz als auch bei den Blutungen haben, durch diese Und-Verknüpfung kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Das ist hier wie in so vielen Endpunkten, die wir haben. Wir sehen numerische Unterschiede, die nicht die Signifikanz oder die Relevanzgrenze für die Nutzenbewertung erreichen. Da ist es fast ein wenig schade, dass dieser dritte Arm hier nur mitgelaufen ist und keine statistische Planung standfand, um einen Vorteil des neuen Präparates zu zeigen. Das nur als Kommentar von meiner Seite.

Ich habe aber noch eine Nachfrage an den Hersteller. Es gab diese Unsicherheit mit den Datenschnitten und mit den Daten. Leider ist das jetzt nach der Stellungnahme für uns immer noch nicht vollends klar, weil wir etwas irritiert waren, dass an einer Stelle in der Stellungnahme Woche 12 als primäre Analyse bezeichnet wird. Nach unserem Verständnis war das eigentlich die Interimsanalyse. Dann wird Woche 12 an anderer Stelle als zweiter Datenschnitt bezeichnet, Woche 38 als dritter. Wir glauben, es würde zur Klärung beitragen, wenn Sie insgesamt diese Timeline von SAP bis –SAP ist klar, das war 24.2. –, aber dann diese Datenschnitte, wenn Sie das noch einmal darlegen würden. Falls das jetzt nicht möglich sein sollte, dann gerne zum Nachgang. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Preukschat. – pU, wer möchte zum einen zu der allgemeinen Bemerkung, die Frau Preukschat vorangeschickt hat, und dann zur konkreten Fragestellung etwas sagen? – Herr Laufenberg.

Herr Laufenberg (Johnson & Johnson): Wie eingangs bereits gesagt, erfolgte die Stellung des finalen SAP ohne Kenntnisse der Daten. Dieser war sechs Monate vor der Woche 38 Datenschluss finalisiert worden. Wir haben die genauen Angaben mit der schriftlichen Stellungnahme vorgelegt. Vielleicht noch einmal zur Klärung: Wir nennen den ersten Datenschnitt zu Woche 12 Interimsanalyse zum 28.04.2020. Der zweite Datenschnitt Woche 12 ist dann zum 30.03.2021, der dritte Datenschnitt zu Woche 38 ist am 24.09.2021, und der vierte Datenschnitt zu Woche 50 ist am 20.12.2021. Ich hoffe, das erklärt es, und wenn es für Sie in Ordnung ist, Herr Professor Hecken, würde ich an meine Kollegin, Frau Strobl, weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Frau Strobl (Johnson & Johnson): Vielleicht noch eine kurze Ergänzung zu dem, was mein Kollege gerade gesagt hat: Die Differenzierung zwischen diesen beiden Woche 12-Datenschnitten ist, dass der erste Woche 12-Datenschnitt, das war eigentlich nur eine Interimsanalyse, genau das ist und dort noch nicht die vollständige Studienpopulation eingegangen ist. Das war in dem Sinne wirklich nur eine Interimsanalyse, bei der das Studienteam auch verblindet geblieben ist. Dann ist der primäre Endpunkt der Studie VEGA das klinische Ansprechen zu Woche 12 gewesen, weshalb wir hier auch von dem primären Datenschnitt gesprochen haben. Weil die Ergebnisse der Datenschnitte letztendlich in einem Studienreport berichtet sind, ist die Differenzierung vielleicht etwas schwierig gewesen. Wie

Herr Dr. Sindern am Anfang gesagt hat, bitten wir um Entschuldigung, dass es hier zu Unklarheiten gekommen ist. Aber so wie es jetzt in dem nachgereichten Dokument steht, ist das auf jeden Fall richtig.

Dann würde ich gerne noch etwas zu der Relevanz der Endpunkte, wie Sie gerade gesagt haben, Frau Preukschat, ergänzen. Einmal hatten wir in der Studie VEGA, und das haben wir in der Stellungnahme nachgereicht, die Bauchschmerzen durchaus berücksichtigt, einmal über den IBDQ. Da haben wir in der Stellungnahme Einzelitems unter anderem für den Bauchschmerz, abdominelle Krämpfe und Blähungen nachgereicht, um hier weitere Einblicke zu gewähren. Auch hier, je nachdem, welchen Schwellenwert man genutzt hat, ergaben sich mindestens numerische und mit dem 15 Prozent-Schwellenwert auch statistisch signifikante Vorteile.

Ansonsten hatten Sie noch die Gesamteinschätzung des Arztes erwähnt, die im Rahmen des gesamten Mayo-Scores erhoben wird. Die EMA präferiert, dass diese Komponente des Mayo-Scores aus dem Endpunkt R ausgeschlossen wird, woraus sich dann dieser sogenannte modifizierte Mayo-Score ergibt. Wir haben das dementsprechend auch aus den Analysen herausgelassen. Alternativ liegt hier aber der PGIC vor, der eigentlich genau das patientenberichtete Gegenstück hierzu ist. Der PGIC ist die globale Einschätzung der Patienten über die Veränderung ihrer Erkrankung. Da kann man auch davon ausgehen, dass bei einzelnen Patienten relevante Bauchschmerzsymptomaten zu Baseline vorgelegen haben und diese in der Bewertung der Patienten Berücksichtigung gefunden haben. Hier hatten wir in beiden Auswertungen, sowohl mit dem Schwellenwert 1, was eine mindestens geringe Verbesserung ist, als auch mit dem Schwellenwert 2, was eine mindestens mäßige Verbesserung darstellt, statistisch signifikante Vorteile für Guselkumab. Hier waren auch die Risikodifferenzen bei 15,2 bei dem Schwellenwert 1 bzw. 16,4 bei Stellenwert 2, sodass wir hier auch die Effektstärke entsprechend sehen können.

Wie Herr Dr. Sindern eingangs gesagt hat, steht dieser Endpunkt auch nicht isoliert da, sondern es zeigen sich konsistente Effekte in den Morbiditätsendpunkten rektale Blutungen, Stuhlfrequenz und in der Lebensqualität über die Domänen des PROMIS-29. Bezüglich der Relevanz der Einzelkomponenten würden wir hier gerne auf die Beratung von 2020 verweisen, wo die beiden Symptomaten für sich genommen, also die rektalen Blutungen und die Stuhlfrequenz, als patientenrelevanter Endpunkt angegeben waren. Die rektalen Blutungen im Sinne des Mayo-Scores, also das, was hier abgebildet wird und Guselkumab den Vorteil zeigt, ist wirklich, dass kein Blut im Stuhl mehr sichtbar ist, was aus unserer Sicht dann wenigstens Augenschein-valide ist und für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann. Gleiches gilt auch für die Stuhlfrequenz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Strobl. – Bevor ich Frau Sander das Wort gebe, noch einmal zurück zu Frau Preukschat. Frau Preukschat, Sie hatten die Frage gestellt, jetzt haben wir noch eine ganze Reihe von Erläuterungen bekommen. Möchten Sie das kommentieren, ergänzen, modifizieren?

Frau Preukschat: Zuerst einmal möchte ich mich für diese Äußerung zu den Datenschnitten bedanken. Das nehmen wir dann noch einmal mit. Vielleicht noch ein Satz zu dem Remissionsendpunkt: Uns geht es darum, dass in einem Endpunkt abgebildet ist, ob wir hier einen Patienten haben, der eine Remission der bedeutendsten Symptome seiner Erkrankung aufweist. Es ist für uns weiterhin fraglich, ob dazu nicht auch die Schmerzen gehören sollten. Das wird nicht dadurch gelöst, dass irgendwo anders in der Bewertung die Schmerzen in der einen oder anderen Form abgebildet sind, was erst einmal zu begrüßen ist. Aber für die Zukunft würden wir uns hier die Entwicklung eines anderen Patient Reported Outcomes als sinnvollen Remissionsendpunkt wünschen und möchten das gerne anregen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Frau Sander von der PatV, bitte.

Frau Dr. Sander: Eigentlich hat das Frau Preukschat schon gesagt. Ich hätte die Nachfrage gehabt, inwieweit ein Einzelitem im IBDQ zu den Schmerzen für die Auswertung dieses Endpunkts relevant ist. Aber ich finde, Sie können vielleicht noch etwas dazu sagen. Sie haben das gerade schon angedeutet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. Frau Strobl, vielleicht noch zwei, drei Takte.

Frau Strobl (Johnson & Johnson): Wir hatten in Reaktion auf die Nutzenbewertung diese Einzelauswertungen eingereicht, um hier aus dem krankheitsspezifischen IBDQ-Fragebogen diese Fragestellung zu adressieren. Wir können für die Studie, wie sie jetzt ist, keine Endpunkte in dem Sinne komplett neu aufbauen. Wir haben den Schmerz als Domäne und als Numeric Rating Scale mit numerischen Vorteilen aus dem PROMIS-29 und auch den PGIC, der wirklich global die Symptomatik der Patienten erfasst, wo man davon ausgehen kann, dass die von den individuellen Patienten als relevant wahrgenommenen Symptome in die Bewertung einfließen, dass wir hier jetzt insgesamt alles gut abgedeckt haben. Guselkumab zeigt hier statistisch signifikante Vorteile im PGIC, teilweise auch bei diesen zusätzlich eingereichten Analysen aus dem IBDQ und ansonsten numerische Vorteile, sodass die statistisch signifikanten Vorteile, die wir zeigen, keinesfalls durch die anderen Ergebnisse infrage gestellt werden und wir hier insgesamt ein sehr konsistentes Bild in den Daten sehen, was sehr schlüssig ist, auch mit den Endpunkten untereinander.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Sander, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Sander: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Ich habe jetzt niemanden mehr auf der Liste. Herr Sindern, drei Takte und dann würden wir sofort in die nächste Anhörung gehen, wenn Sie möchten.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Ja, sehr gerne. Ich glaube, der Hauptpunkt heute waren die Endpunkte. In der Studie VEGA zeigen sich patientenrelevante und signifikante Vorteile in den beiden Leitsymptomen der Colitis ulcerosa. Das sind die Stuhlfrequenz und die rektalen Blutungen. Beide Endpunkte können losgelöst von der symptomatischen Remission als Einzelendpunkte für die Nutzenbewertung herangezogen werden, und beide Einzelendpunkte zeigen den Zusatznutzen von Guselkumab in der Morbidität für die Fragestellung 1.

Ein weiterer signifikanter Vorteil in der Morbidität zeigt sich in der Verbesserung des PGIC. Aus der Symptomatik der Patienten im Anwendungsgebiet ergibt sich unmittelbar, dass zu Baseline eine ausgeprägte, nicht als geringfügig, sondern als schwer bzw. schwerwiegend einzustufende Symptomatik vorlag. Guselkumab zeigt sowohl bei einer mindestens geringen als auch bei einer mindestens mäßigen Verbesserung des globalen Gesundheitszustandes statistisch signifikante Vorteile, woraus sich ebenfalls ein Zusatznutzen in der Morbidität ergibt. Wir sehen auch den Zusatznutzen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Patienten leiden häufig unter Schlafproblemen sowie unter Einschränkungen bei beruflicher Tätigkeit und im familiären und sozialen Umfeld. Mit den beiden PROMIS-29-Domänen – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt sind Sie weg, Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Das sind nicht nur Teilaspekte. Ein weiteres Thema war die Dosierung von Golimumab. Das in der Studie VEGA eingesetzte Dosierungsschema von Golimumab mit 100 Milligramm Golimumab alle vier Wochen in der Erhaltungstherapie auch bei Patienten unter 80 Kilogramm spiegelt tatsächlich die Versorgungssituation in Deutschland wider, wie eine Analyse des Kompetenznetzes Darmerkrankungen zeigt. Wir haben dazu in der schriftlichen Stellungnahme die Daten vorgelegt. Aus dem EPAR-Report und den Subgruppenanalysen der Studie VEGA sowohl den Ergebnissen zur Sicherheit und Verträglichkeit ist außerdem ersichtlich, dass sich weder hinsichtlich der Wirksamkeit noch

der Sicherheit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zugunsten der Intervention mit Guselkumab ergibt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an Frau Professor Schnoy. Wir können damit diese Anhörung beenden. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:20 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-067-z Guselkumab

Stand: Mai 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Guselkumab

Mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Übersicht II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Patientenindividuell: Operation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Escherichia coli:

- ausgenommen vom Verordnungsausschluss nach AM-RL; Anlage III; Nr. 22: Escherichia coli Stamm Nissle 1917 nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin
- E. coli Stamm Nissle 1917 (Mutaflor®) gem. Anlage I d. AM-RL (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)), Ziffer 16: „E. coli Stamm Nissle 1917 nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin

Verfahren nach § 35a SGB V:

- Vedolizumab (Beschluss vom 08.01.2015)
- Tofacitinib (Beschluss vom 21.02.2019)
- Filgotinib (Beschluss vom 19.05.2022)
- Ozanimod (Beschluss vom 16.06.2022)
- Upadacitinib (Beschluss vom 16.02.2023)
- Mirikizumab (Beschluss vom 18.01.2024)
- Etrasimod (Beschluss vom 02.10.2024)
- Risankizumab (Beschluss vom 20.02.2025)

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Guselkumab

Mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	Verfahren nach § 35 Abs.1 SGB V: - Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX: Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V (Beschluss vom 17.11.2017) Verfahren nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nummer 6 und Absatz 6 in Verbindung mit § 138 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch SGB V: Heilmittel-Richtlinie/2.Teil Heilmittelkatalog: 4 Sonstige Erkrankungen: vorrangige Heilmittel: Binegewebsmassage, Colonmassage; ergänzendes Heilmittel: Wärmetherapie (Beschluss vom 19.05.2011)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Guselkumab L04AC16 Tremfya®	Anwendungsgebiet laut Positive Opinion: „Tremfya is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response, lost response, or were intolerant to either conventional therapy, or a biologic treatment.“
Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren	
Infliximab L04AB02 Biosimilar z.B. REMICADE®	[...] <u>Colitis ulcerosa</u> Remicade [oder Remsima®; Inflectra®] ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. <u>Kinder und Jugendliche</u> Remicade ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. [Stand FI: September 2019]
Adalimumab L04AB04 Biosimilar z.B. Amgevita®	[...] <u>Colitis ulcerosa</u> AMGEVITA wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist <u>Kinder und Jugendliche</u> AMGEVITA wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie und einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	[Stand FI: Januar 2023]
Golimumab L04AB04 Simponi®	[...] <u>Colitis ulcerosa (CU)</u> Simponi ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. „Therapieansprechen:“ Den verfügbaren Daten zufolge wird ein klinisches Ansprechen auf die Therapie üblicherweise innerhalb von 12 bis 14 Behandlungswochen (d. h. nach 4 Dosen) erzielt. Die Fortführung der Behandlung ist bei Patienten, bei denen innerhalb dieser Zeit kein therapeutischer Nutzen belegt werden kann, zu überdenken. [Stand FI: Feb 19]
Integrininhibitoren	
Vedolizumab L04AA33 ENTYVIO®	Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. „Therapieansprechen:“ Bei Patienten mit Colitis ulcerosa sollte die Fortsetzung der Therapie sorgfältig überdacht werden, wenn bis Woche 10 keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind. [Stand FI: Feb 19]
Januskinase (JAK)-Inhibitoren	
Tofacitinib L04AA29 Xelanz®	Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. [Stand FI: Januar 2020]
Filgotinib L04AA45 Jyseleca®	Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben. [Stand FI: Nov. 2021]
Upadacitinib L04AA44 Rinvoq®	[...] <u>Colitis ulcerosa</u> RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Interleukin-Inhibitoren

Ustekinumab L04AC05 Stelara®	STELARA ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. [Stand FI: Februar 2020]
Mirikizumab L04AC24 Omvoh®	Omvoh ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen. [Stand FI: Juli 2023]
Risankizumab L04AC18 Skyrizi®	Skyrizi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen. [Stand FI: Januar 2025]

Sphingosin-1-phosphat (S1P)-Rezeptoragonisten

Ozanimod L04AA38 Zeposia®	Zeposia ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. [Stand FI: Nov. 2021]
Etrasimod L04AE05 Velsipity®	Velsipity wird angewendet für die Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen. [Stand FI: Juni 2024]

5- Aminosalicylsäuren

Mesalazin A07EC02 generisch z.B. Asacol Tab.	Asacol wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 zur: • Behandlung akuter Schübe der Colitis ulcerosa. • Langzeitbehandlung der Colitis ulcerosa zur Vermeidung eines Rezidivs. [Stand FI: Jan 19]
Sulfasalazin A07EC01 Colo-Pleon® Tabl.	Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa [...] [Stand FI: März 16]
Olsalazin	Leichte und mittelschwere Schübe der akuten Colitis ulcerosa.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

A07EC03 Dipentum® Tabl.	Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa. [...][Stand FI: Sept 14]
Immunsuppressiva	
Azathioprin L04AX01 generisch z.B. Azathioprin- ratiopharm®	Azathioprin ist in Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten, die Steroide nicht vertragen, die steroidabhängig sind oder bei denen trotz hochdosierter Behandlung mit Steroiden keine ausreichende oder nachhaltige therapeutische Wirkung erzielt werden kann, angezeigt: [...] – schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) [Stand FI: Juni 18]
Kortikosteroide	
Budesonid A07EA06 Generisch z.B. Budenofalk® Rektalschaum	(topisch) Akutbehandlung der Colitis ulcerosa, die auf das Rektum und das Colon sigmoideum beschränkt ist. [Stand FI: Mai 17]
Budesonid A07EA09 Generisch z.B. Cortiment® Retardtabl.	(systemisch) Einleitung der Remission bei erwachsenen Patienten mit leichter bis masig schwerer Colitis ulcerosa, wenn die Behandlung mit 5-ASA nicht ausreicht. [Stand FI: Feb 18]
Hydrocortison- acetat Colifoam® H02AB09 Rektalschaum	(topisch) Entzündliche Erkrankungen im unteren Dickdarmbereich wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn und Proktosigmoiditis. [Stand FI: Dez 17]
Prednison H02A B07	Prednison-ratiopharm® 5 mg Tabletten ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: (Dosierungsschemata [DS]: a – d siehe Abschnitt 4.2).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch z.B. Prednison- ratiopharm® 5 mg Tabletten	[...] <u>Gastroenterologie/Hepatology:</u> • Colitis ulcerosa (DS: b – c)
Prednisolon H02AB06 generisch z.B. Prednisolon acis Tab.	Prednisolon acis ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: (Dosierungsschemata [DS]: a – d siehe Abschnitt 4.2). [...] <u>Gastroenterologie/Hepatology:</u> • Colitis ulcerosa (DS: b – c)
Methylprednisolon H02AB04 generisch z.B. Methylprednisolon JENAPHARM®	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: [...] Magen-Darm-Erkrankungen: – Colitis ulcerosa,
Betamethason A07EA04 generisch z.B. Betnesol Rektal- Instillation	(topisch) Linksseitige Colitis ulcerosa im unteren Darmbereich

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-067z (Guselkumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 8. April 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	30
Referenzen	33

Abkürzungsverzeichnis

5-ASA	5-aminosalicylic acid
6-MP	6-mercaptopurine
ASUC	Acute severe ulcerative colitis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CD	Crohn's disease
CI	Konfidenzintervall
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of recommendations, assessment, development and evaluation
HR	Hazard Ratio
IFX	Infliximab
IPAA	Ileal pouch anal anastomosis
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	Janus kinase
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MS-IBD	Moderate to severe inflammatory bowel disease
MTX	Methotrexate
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PRESS	Peer Review of Electronic Search Strategies
RCT	Randomized controlled trial/s
RoB	Risk of bias
RR	Relatives Risiko
(S)AE	(Serious) adverse event/s
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	Systematic Review
TNF	Tumornekrosefaktor
TRIP	Turn Research into Practice Database
UC	ulcerative colitis
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Colitis Ulcerosa* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 14.03.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1467 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 16 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Attaubi M et al., 2023 [3].

Comparative onset of effect of biologics and small molecules in moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Panaccione R et al., 2023 [13]
- Ahuja D et al., 2023 [1]
- Gao J et al., 2023 [9]

Fragestellung

We aimed to assess the comparative onset of efficacy of biological therapies and small molecules for this patient population.

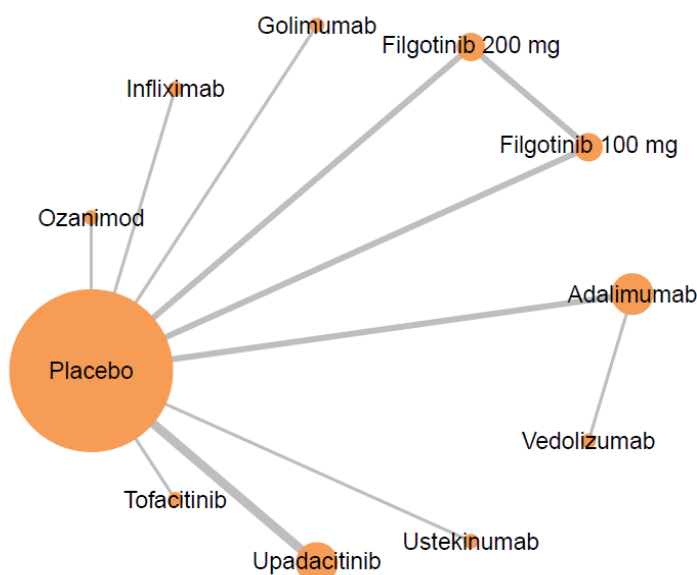
Methodik

Population:

- Patients with moderate-to-severe ulcerative colitis

Intervention/Komparator:

- biological therapies and small molecules and placebo



Endpunkte:

- co-primary outcomes were the overall clinical response and clinical remission of biological therapies or small molecules for UC at week 2 after treatment initiation, compared with placebo or each other

- Secondary outcomes included clinical response, clinical remission, biochemical response, biochemical remission, and endoscopic remission at weeks 2 and 6.

Recherche/Suchzeitraum:

- inception to 24 August 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 25 studies comprising 11,074 patients

Charakteristika der Population/Studien:

- patients with moderate-to-severe UC

Qualität der Studien:

- Low risk of bias: N=21 studies; Some concerns: N=3 studies; high risk of bias: N=1 study

Studienergebnisse:

Key findings

- Upadacitinib ranked highest for induction of clinical response and clinical remission at week 2 and was significantly superior to all agents but tofacitinib, which ranked second highest.
- Although the rankings remained consistent, no differences between upadacitinib and biological therapies were demonstrated in the sensitivity analyses of partial Mayo clinic score response or resolution of rectal bleeding at week 2.
- Tumor necrosisfactor- α (TNF) inhibitors were significantly superior to vedolizumab and ustekinumab for patient-reported outcome-2 (PRO-2) remission at week 2 in bio-naïve patients.
- Filgotinib 100 mg, ustekinumab, and ozanimod ranked lowest across all endpoints.

Clinical response within two weeks of treatment

- Clinical response within two weeks of treatment has only been reported in three studies on moderate-to severe UC, which precluded statistical analysis.
- The post hoc analysis on the OCTAVE trials demonstrated separation of tofacitinib and placebo within three days in terms of achieving Mayo rectal bleeding Subscore = 0 (130/905 (14.4%) vs. 19/234 (8.2%), $p < 0.05$) and seven days in terms of achieving Mayo stool score = 0 (83/905 (9.2%) vs. 5/234 (2.3%), $p < 0.01$).¹¹ A post hoc analysis on the U-ACHIEVE trial demonstrated significantly higher clinical response at day 8 among patients treated with upadacitinib as compared to placebo in terms of Mayo stool score = 0 (21/53 (39.6%) vs. 6/43 (14.0%), $p = 0.01$) and Mayo rectal bleeding Subscore = 0 (33/53 (62.3%) vs. 9/43 (20.9%), $p < 0.01$).⁴³
- A post hoc analysis on the SELECTION trial demonstrated that filgotinib 200 mg induced significantly more often rectal bleeding subscore of 0 than placebo by day 6 in biologic-naïve patients (20.8% vs 12.4%, $p = 0.04$), and day 5 in biologic-experienced patients (17.2% vs 9.2%, $p = 0.02$).

Clinical response at week 2

- The first systematic assessment of clinical response in patients with moderate-to-severe UC across the majority of biological therapies and small molecules was found to be two weeks after treatment initiation with no sign of funnel asymmetry (Egger's $p = 0.37$).
- All agents were significantly superior to placebo for the induction of clinical response at week 2 in the direct, pair-wise metaanalysis
- No comparison between vedolizumab and placebo at week 2 was identified; however, data from the VARSITY trial indicated no difference between vedolizumab and adalimumab (RR = 0.93 (95% CI 0.80–1.09) The overall heterogeneity was high ($I^2 = 78\%$).
- When comparing the active medications, upadacitinib was significantly superior to all agents (high confidence) but tofacitinib (moderate confidence) in the overall analysis.
- Further, tofacitinib was significantly superior to filgotinib 100 mg and ozanimod. Accordingly, upadacitinib and tofacitinib ranked highest for this endpoint, while filgotinib 100 mg, ozanimod, and ustekinumab ranked lowest.

Clinical response at week 6

- In a direct, pair-wise meta-analysis, all agents apart from intravenous golimumab were significantly superior to placebo for the induction of clinical response at week 6 (Supplementary Fig. S8, $I^2 = 76\%$) (Egger's $p = 0.84$). In network meta-analysis, upadacitinib, which ranked highest, was significantly superior to infliximab, adalimumab, and filgotinib 100 mg but not vedolizumab or filgotinib 200 mg

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this network meta-analysis, we found upadacitinib to be significantly superior to all agents but tofacitinib for the induction of clinical response and clinical remission two weeks after treatment initiation. In contrast, ustekinumab and ozanimod ranked lowest. Our findings help to establish the evidence regarding the onset of efficacy of advanced therapies.

Lu X et al., 2023 [11].

Comparative efficacy of advanced treatments in biologic-naïve or biologic-experienced patients with ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

The relative treatment effects of filgotinib and adalimumab, golimumab, infliximab, tofacitinib, ustekinumab and vedolizumab were estimated using a network meta-analysis (NMA).

Methodik

Population:

- Patient with moderately to severely active UC

Intervention:

- filgotinib

Komparator:

- key comparators: adalimumab, golimumab, infliximab, tofacitinib, ustekinumab and vedolizumab

Endpunkte:

- clinical response (MCS ≤ 2 points with no individual subscore of > 1), clinical remission ($\geq 30\%$ and ≥ 3 -point decrease from baseline MCS and rectal bleeding subscore of 0–1, or ≥ 1 -point decrease in baseline rectal bleeding subscore), and endoscopic mucosal healing (MCS endoscopic subscore of 0–1) during the induction or maintenance phases, as defined in the studies.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase and Cochrane Library; searched: inception–May 2019, updated November 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Studies were assessed for heterogeneity

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seventeen trials (13 induction; 9 maintenance)

Charakteristika der Population/Studien:

- biologic-naïve or biologic-experienced

Qualität der Studien:

- A summary of potential bias including direction, magnitude and approach and details of the re-weighting calculations are outlined in Supplementary Material 2

Studienergebnisse:

Induction phase analyses

- MCS response/remission: biologic-experienced
 - The analysis network for MCS response/remission in biologic-experienced patients comprised seven treatment groups (adalimumab 160/80/40 mg, filgotinib 100 mg, filgotinib 200 mg, placebo, tofacitinib 10 mg, ustekinumab 6 mg/kg and vedolizumab 300 mg) across seven studies.
 - All interventions were statistically superior to placebo, with the exception of adalimumab 160/80/40 mg.
 - Treatment effects were similar between filgotinib 200 mg and all other comparators except for adalimumab 160/80/40 mg, over which filgotinib 200 mg was statistically superior (mean relative effect filgotinib 200 mg vs adalimumab 160/80/40 mg [95% CrI], -0.75 [$-1.16, -0.35$]).
- Endoscopic mucosal healing: biologic-experienced
 - In the biologic-experienced population, the analysis network for endoscopic mucosal healing comprised seven treatment groups (adalimumab 160/80/40 mg, filgotinib 100 mg, filgotinib 200 mg, placebo, tofacitinib 10 mg, ustekinumab 6 mg/kg and vedolizumab 300 mg) across 6 studies.
 - Adalimumab 160/80/40 mg and vedolizumab 300 mg were similar to placebo, and filgotinib 200 mg, tofacitinib 10 mg and ustekinumab 6 mg/kg were statistically superior to placebo.

- Treatment effects were similar between filgotinib 200 mg and all other interventions.

Maintenance phase analyses

- MCS response/remission: biologic-experienced
 - The analysis network for MCS response/remission in biologic-experienced patients comprised 11 treatment groups (adalimumab 160/80/40 mg, filgotinib 100 mg, filgotinib 200 mg, placebo, tofacitinib 5 mg, tofacitinib 10 mg, ustekinumab 90 mg Q8W, ustekinumab 90 mg Q12W, vedolizumab 108 mg SC, vedolizumab 300 mg Q4W and vedolizumab 300 mg Q8W) across 7 studies.
 - All interventions were statistically superior to placebo, except for ustekinumab 90 mg Q12W (Fig. 5e). Treatment effects were similar between filgotinib 200 mg and all interventions.
- Endoscopic mucosal healing: biologic-experienced
 - In the biologic-experienced population, the analysis network for endoscopic mucosal healing comprised 8 treatment groups (adalimumab 160/80/40 mg, filgotinib 100 mg, filgotinib 200 mg, placebo, ustekinumab 90 mg Q8W, ustekinumab 90 mg Q12W, vedolizumab 300 mg Q4W and vedolizumab 300 mg Q8W) across five studies.
 - All comparators were statistically superior to placebo with the exception of ustekinumab 90 mg Q12W (Fig. 5a). Treatment effects were similar between filgotinib 200 mg and all other interventions.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The current treatment landscape benefits patients with moderately to severely active UC, improving key outcomes; filgotinib 200 mg was similar to current standard of care in most outcomes.

Kommentare zum Review

- Im Ergebnisteil wurden ausschließlich Daten der „biologic-experienced“ dargestellt.

Chu X et al., 2023 [5].

Network meta-analysis on efficacy and safety of different biologics for ulcerative colitis

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Chae K et al., 2023 [4]

Fragestellung

This study aimed to compare the efficacy and safety of biologics in treating ulcerative colitis.

Methodik

Population:

- patients with UC

Intervention:

- different biological agents

Komparator:

- placebo, conventional drugs or other biologics, which were used as a comparative measure

Endpunkte:

- Efficacy metrics were clinical remission (Mayo score ≤ 2 , no single subscore > 1), clinical response (Mayo score ≥ 3 points lower and $\geq 30\%$ lower than baseline, rectal bleeding subscore ≥ 1 point or ≤ 1), endoscopic remission (Mayo score ≥ 0 or 1), and mucosal healing (Mayo score ≥ 0 or 1).
- The safety outcome was the number of patients with any adverse events (AEs), recurrence of ulcerative colitis, infections, discontinuation due to AEs, serious AEs and serious infections.

Recherche/Suchzeitraum:

- Retrieved 1 June 2023, from inception.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Bias Risk Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 26 studies

Charakteristika der Population/Studien:

- adult patients diagnosed with ulcerative colitis who were aged 18 years or older.

Qualität der Studien:

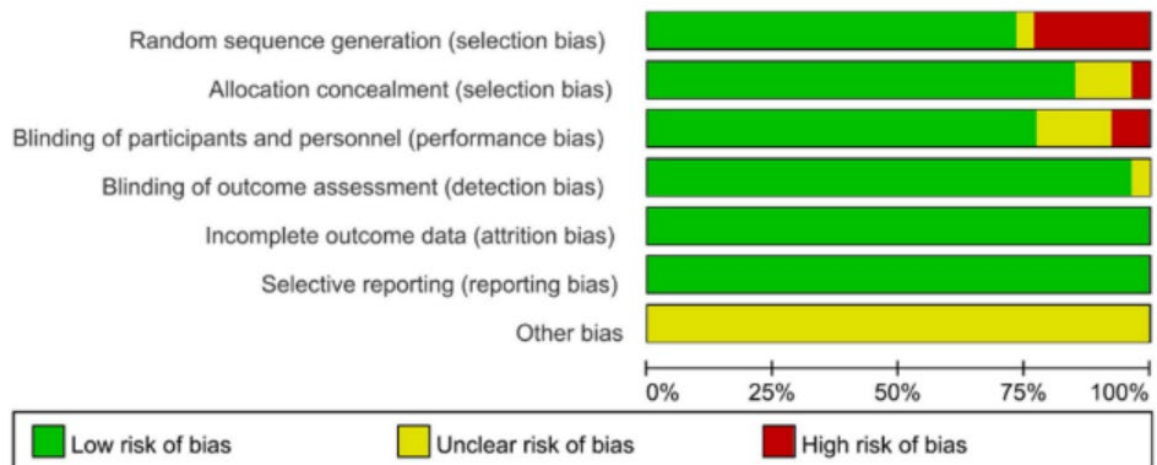


Fig. 2 Risk of bias assessment for randomized controlled trials

Studienergebnisse:

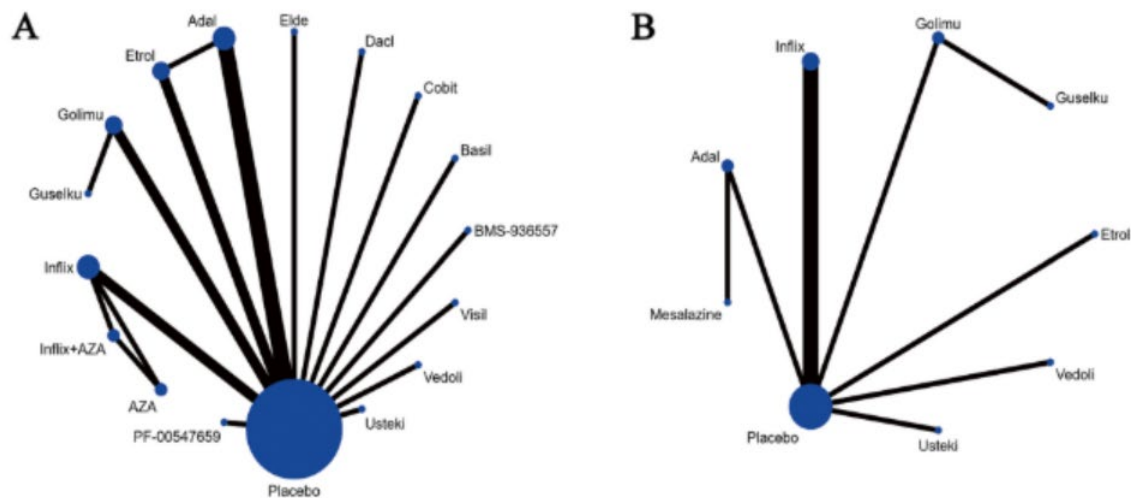


Fig. 3 Network diagram of outcome indicators. A Induction therapy of clinical response; A Maintenance therapy of clinical response

- Induction Therapy:
 - Among the biologic therapies evaluated for induction therapy, vedolizumab demonstrated the highest efficacy in achieving clinical remission (OR vs daclizumab, 9.09; 95% CI, 1.01–81.61; SUCRA 94.1) and clinical response.
 - Guselkumab showed the lowest risk of recurrence of UC (SUCRA 94.9%), adverse events resulting in treatment discontinuation (SUCRA 94.8%), and serious infections (SUCRA 78.0%).
- Maintenance Therapy:
 - For maintenance therapy, vedolizumab ranked highest in maintaining clinical remission (OR vs mesalazine 4.36; 95% CI, 1.65–11.49; SUCRA 89.7) and endoscopic improvement (SUCRA 92.6).
 - Infliximab demonstrated the highest efficacy in endoscopic improvement (SUCRA 92.6%).
 - Ustekinumab had the lowest risk of infections (SUCRA 92.9%), serious adverse events (SUCRA 91.3%), and serious infections (SUCRA 67.6%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our network meta-analysis suggests that vedolizumab is the most effective biologic therapy for inducing and maintaining clinical remission in UC patients. Guselkumab shows promise in reducing the risk of recurrence and adverse events during induction therapy. Infliximab is effective in improving endoscopic outcomes during maintenance therapy. Ustekinumab appears to have a favorable safety profile. These findings provide valuable insights for clinicians in selecting the most appropriate biologic therapy for UC patients.

Kommentare zum Review

Zulassung der in der NMA untersuchten Wirkstoffe beachten.

3.3 Leitlinien

Singh S. et al., 2024 [15].

- Siehe auch: Ananthakrishnan, A. N. et al., 2024 [2]

American Gastroenterological Association (AGA)

AGA Living Clinical Practice Guideline on Pharmacological Management of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis.

Fragestellung

to support practitioners in the pharmacological management of moderate-to-severe ulcerative colitis (UC).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Update von Feuerstein JD., et al., 20202 [8]
- The search was updated on September 1, 2024

LoE/GoR

- GRADE approach

Table 2. GRADE Definitions of Quality and Certainty of the Evidence

Quality grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to the estimate of the effect
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low	Our confidence in the estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of effect.
Very low	We have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect
Evidence gap	Available evidence is insufficient to determine true effect

Table 3. GRADE Definitions on Strength of Recommendation and Guide to Interpretation

Strength of recommendation	Wording in the guideline	For the patient	For the clinician
Strong	"The AGA recommends..."	Most individuals in this situation would want the recommended course and only a small proportion would not.	Most individuals should receive the recommended course of action. Formal decision aids are not likely to be needed to help individuals make decisions consistent with their values and preferences.
Conditional	"The AGA suggests..."	The majority of individuals in this situation would want the suggested course, but many would not.	Different choices would be appropriate for different patients. Decision aids may be useful in helping individuals in making decisions consistent with their values and preferences. Clinicians should expect to spend more time with patients when working towards a decision.
No recommendation	"The AGA makes no recommendation..."	—	The confidence in the effect estimate is so low that any effect estimate is speculative at this time.

Recommendations

4. In adult outpatients with moderate-to-severe UC who have previously been exposed to 1 or more advanced therapies, particularly TNF antagonists, the AGA suggests using a HIGHER efficacy medication (tofacitinib, upadacitinib, ustekinumab) OR an INTERMEDIATE efficacy medication (filgotinib, mirikizumab, risankizumab, guselkumab), rather than a LOWER efficacy medication (adalimumab, vedolizumab, ozanimod, etrasimod). *[Conditional recommendation, low certainty of evidence]*

Implementation considerations:

- Individual patient factors (eg, age, comorbidities, frailty, pregnancy, adherence) and preferences (eg, route of administration, ease of access) should be incorporated within a shared decision framework in selection of advanced therapies.
- Vedolizumab and anti-IL therapies may be associated with a lower rate of infectious complications than TNF antagonists. They may be preferred in patients who may be at higher risk of immunosuppression-related infections or malignancies.
- There are limited data on the safety of JAK inhibitors and S1P receptor modulators in pregnancy. These drugs should be avoided in women of childbearing age contemplating pregnancy.
- JAK inhibitors may be associated with higher risk of major adverse cardiovascular events and cancer than TNF antagonists in older adults with cardiovascular risk factors (smoking, prior cardiovascular disease).
- Lower-efficacy medications may require longer duration of treatment for response in patients with multiple prior biologic failures.
- While there is no direct RCT evidence, observational studies demonstrate that infliximab and golimumab are effective in inducing remission in patients with prior exposure to advanced therapies.

Combination therapy of biologics and immunomodulators

8. In adult outpatients with moderate-to-severe UC, the AGA suggests the use of infliximab in combination with an immunomodulator over infliximab or an immunomodulator alone. *[Conditional recommendation, moderate certainty of evidence]*
9. In adult outpatients with moderate-to-severe UC, the AGA suggests the use of adalimumab or golimumab in combination with an immunomodulator over adalimumab, golimumab or immunomodulator monotherapy. *[Conditional recommendation, low certainty of evidence]*
10. In adult outpatients with moderate-to-severe UC, the AGA makes no recommendation in favor of, or against the use, of non-TNF antagonist biologics in combination with an immunomodulator over non-TNF biologic alone. *[No recommendation, knowledge gap]*

De-escalation of therapy

11. In patients with UC who are in corticosteroid-free clinical remission for at least 6 months on combination therapy of TNF antagonists and an immunomodulator, the AGA makes no recommendation in favor of withdrawing immunomodulators or continuing combination therapy. *[No recommendation, knowledge gap]*
12. In patients with UC who are in corticosteroid-free clinical remission for at least 6 months on combination therapy of TNF antagonists and an immunomodulator, the AGA suggests AGAINST withdrawal of TNF antagonists. *[Conditional recommendation, very low certainty of evidence]*
13. In adult outpatients with moderate-to-severe UC, who have failed 5-ASAs, and have escalated to therapy with immunomodulators or advanced therapies, the AGA suggests stopping 5-ASAs. *[Conditional recommendation, low certainty of evidence]*

Implementation considerations:

- A subset of patients who have significant but not complete response with advanced therapies or immunomodulators may benefit from ongoing 5-ASAs to achieve remission. This may be particularly important for patients with residual proctitis who may benefit from adding rectal 5-ASA.
- The independent benefit of long-term 5-ASAs in preventing colorectal cancer in patients with IBD is has not been robustly demonstrated.

Step therapy

14. In adult outpatients with moderate-severe UC, the AGA suggests early use of advanced therapies with or without immunomodulator therapy, rather than gradual step up after failure of 5-ASAs. *[Conditional recommendation, very low certainty of evidence]*
Comment: Patients, particularly those with less severe disease, who place higher value on the safety of 5-ASA therapy, and lower value on the efficacy of immunosuppressive therapies, may reasonably choose gradual step therapy with 5-ASA therapy.

^aIn the United States, the FDA label recommends use of JAK inhibitors in patients with prior failure or intolerance to TNF antagonist therapy.



Figure 1. Clinical Decision Support Tool: use and positioning of advanced therapies in the management of adult outpatients with moderate-to-severely-active ulcerative colitis.

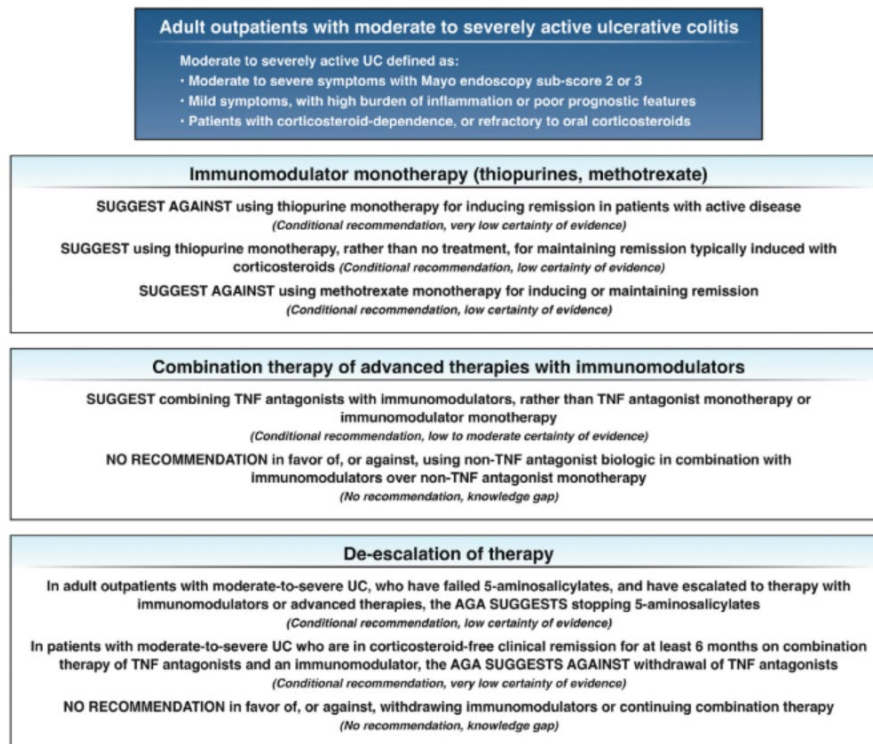


Figure 2. Clinical Decision Support Tool: use of combination therapy and immunomodulator therapy, and de-escalation of therapy in management of adult outpatients with moderate-to-severely-active ulcerative colitis.

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2023 [6,7].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2).

Zielsetzung/Fragestellung

Patientenzielgruppe sind Patient*innen mit Colitis ulcerosa jeden Alters.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 25.04.2026.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die systematische Recherche nach Literatur schließt an die Vorgängerversion an und wurde in der Zeit vom 1. Januar 2022 bis 10. August 2023 in der Medline-Datenbank über die PubMed Suchoberfläche durchgeführt

LoE/GoR

► **Tab. 4** Schema zur Graduierung von Empfehlungen.

Empfehlungsgrad (nur S3) ¹	Beschreibung	Syntax
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	Sollte
O	Empfehlung offen	kann

¹ Der Empfehlungsgrad sowie der Evidenzgrad werden nur bei evidenz-basierten Empfehlungen angegeben. Bei Expertenkonsensbasierten Empfehlungen erfolgt die Graduierung über soll/sollte/kann und über die in der Tabelle angegebenen Beschreibung.

► **Tab. 5** Einteilung der Konsensstärke.

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	> 95
Konsens	> 75–95
Mehrheitliche Zustimmung	> 50–75
Kein Konsens	≤ 50

► **Tab. 3** Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence [1].

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence".

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.

* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson.

* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

** As always, a systematic review is generally better than an individual study.

Empfehlungen

Komplizierte Verlaufsformen der Colitis ulcerosa/ Schwere Colitis ulcerosa Colitis ulcerosa refraktär auf systemische Steroidtherapie

EMPFEHLUNG 3.26 (MODIFIZIERT 2019, 2020, 2022 UND 2023)

Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, sollten mit Calcineurininhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab vorzugsweise kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.

Empfehlungsgrad B, Konsens

Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden.

Expertenkonsens, Konsens

*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.

EMPFEHLUNG 3.27 (GEPRÜFT 2023)

Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit fulminanter Krankheitsaktivität, welche refraktär auf die Behandlung mit intravenösen Steroiden sind, sollten mit Infliximab (vorzugsweise als Kombinationstherapie mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder mit Ciclosporin A (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B) oder Tacrolimus (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Eine Proktokolektomie sollte mit in Erwägung gezogen werden (Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B).

Starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.28 (GEPRÜFT 2023)

Tritt unter oben (3.27) genannter Therapie eine klinische Zustandsverschlechterung ein, sollte eine Proktokolektomie durchgeführt werden (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B). Die Proktokolektomie kann ebenso indiziert sein, wenn nach 4–7 Tagen keine Verbesserung des klinischen Zustands eintritt.

Starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.29 (MODIFIZIERT 2019, 2020, 2022 UND 2023)

Nach Ansprechen auf eine Therapie mit Calcineurininhibitoren kann eine remissionshaltende Therapie erfolgen (Evidenzgrad 2).

Empfehlungsgrad 0, Konsens

Es kann eine Therapie mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 5), Mirikizumab (Evidenzgrad 5), Ozanimod (Evidenzgrad 5), Thiopurinen (Azathioprin, Mercaptopurin) (Evidenzgrad 3), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 3) Ustekinumab (Evidenzgrad 4) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 4) erfolgen.*

Empfehlungsgrad 0, Konsens

Bei Ansprechen auf eine Therapie mit Infliximab sollte diese Therapie zur Remissionserhaltung fortgesetzt werden (Evidenzgrad 1).

Empfehlungsgrad B, Konsens

*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.

Colitis ulcerosa mit steroidabhängigem Verlauf

EMPFEHLUNG 3.30 (MODIFIZIERT 2019, 2020, 2022 UND 2023)

Patienten mit einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa sollten mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Thiopurinen (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden*.

Empfehlungsgrad B, starker Konsens

*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.

Colitis ulcerosa mit nicht ausreichendem Ansprechen auf eine Therapie mit Thiopurinen

EMPFEHLUNG 3.31 (MODIFIZIERT 2019, 2020, 2022 UND 2023)

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit Thiopurinen ansprechen, sollten mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. in Kombination mit Thiopurinen) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden*.

Empfehlungsgrad B, Konsens

Eine Proktokolektomie sollte in Erwägung gezogen werden.

Expertenkonsens, Konsens

*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.

Colitis ulcerosa mit primärem oder sekundärem Therapieversagen unter einer Therapie mit TNF-Antikörpern

EMPFEHLUNG 3.32 (MODIFIZIERT 2019, 2020, 2022 UND 2023)

Patienten mit primärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern sollten mit Calcineurininhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) (Evidenzgrad 3), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.*

Empfehlungsgrad B, Konsens

Patienten mit mittelschwerer Colitis ulcerosa mit sekundärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern sollten mit Cal-

cineurininhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) (Evidenzgrad 3), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), alternativen TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 4), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.*

Empfehlungsgrad B, Konsens

Eine Proktokolektomie sollte in Erwägung gezogen werden.

Expertenkonsens, Konsens

*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.

Remissionserhaltung bei kompliziertem Verlauf einer Colitis ulcerosa

EMPFEHLUNG 3.33 (GEPRÜFT 2023)

Nach Erreichen einer Remission sollte eine remissionserhaltende Therapie mit Thiopurinen bei Patienten mit milder bis moderater Erkrankungsaktivität eingesetzt werden, wenn frühe oder gehäufte Schübe unter einer optimal dosierten Therapie mit 5-Aminosalizylaten auftreten oder eine Unverträglichkeit gegen 5-Aminosalizylate besteht (Evidenzgrad 1), wenn ein steroidabhängiger Erkrankungsverlauf besteht (Evidenzgrad 2) oder wenn ein Ansprechen auf eine remissionsinduzierende Therapie mit Ciclosporin oder Tacrolimus besteht (Evidenzgrad 3)

Empfehlungsgrad B, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.34 (MODIFIZIERT 2019, 2020, 2022 UND 2023)

Bei Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Falle von Infliximab ggf. in Kombination mit Azathioprin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) ansprechen, sollte eine remissionserhaltende Therapie mit den jeweiligen Substanzen fortgesetzt werden.

Empfehlungsgrad B, starker Konsens

*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.

EMPFEHLUNG 3.35 (GEPRÜFT 2023)

Methotrexat, Ciclosporin und Tacrolimus sollten zur Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa nur in Ausnahmesituationen eingesetzt werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.36 (MODIFIZIERT 2019, 2020, 2022 UND 2023)

Aufgrund fehlender Evidenz kann keine Empfehlung zur Dauer einer Remissionserhaltung mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib), Mirikizumab, Ozanimod, Thiopurinen (Azathiopurin, Mercaptopurin), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab), Ustekinumab und Vedolizumab gegeben werden.

Expertenkonsens, starker Konsens

*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.

EMPFEHLUNG 5.1.7 (GEPRÜFT 2023)

Ein trotz Einsatz von Immunsuppressiva und/oder Biologika
therapierefraktärer Verlauf sollte operiert werden.
Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Raine T et al., 2022 [14].

European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)

ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment

Zielsetzung/Fragestellung

These guidelines set out the evidence for the use of different medical therapies in the treatment of UC.

MethodikGrundlage der Leitlinie Repräsentatives Gremium:

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; zutreffend.

Recherche/Suchzeitraum:

- The team of librarians performed a comprehensive literature search on PubMed/Medline, Embase, and the Cochrane Central databases using specific search strings for each PICO question (until January 2020)

LoE

- To determine the quality of the evidence for each outcome across all studies, we started with rating the evidence from RCTs as 'high' quality, and then assessed the following five factors that could lead to downrating the quality of evidence: risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and publication bias. Risk of bias was assessed using the Cochrane tool.
- GRADE

GoR

- The strength of each recommendation was graded either as 'strong' [meaning that the desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects, or vice versa] or as 'weak' [meaning that the balance is less certain] while also considering the quality of evidence, values and preferences of patients, balance between desirable and undesirable effects, and cost effectiveness
- GRADE

Recommendations: Medical management of moderately-to-severely active ulcerative colitis

5.1: Induction of remission in moderately-to-severely active ulcerative colitis

- Recommendation 11: We recommend oral prednisolone for induction of remission in non-hospitalised patients with moderately-to-severely active UC [strong recommendation; very low quality of evidence].
- Recommendation 12: We recommend treatment with anti-TNF agents [infliximab, adalimumab, and golimumab] to induce remission in patients with moderate-to-severe UC who have inadequate response or intolerance to conventional therapy [strong recommendation, moderate-quality evidence].
- Recommendation 13: We recommend treatment with vedolizumab for the induction of remission in patients with moderately-to-severely active UC who have inadequate response or intolerance to conventional therapy [strong recommendation, low quality of evidence].
- Recommendation 14: We recommend treatment with tofacitinib to induce remission in patients with moderate-to-severe UC who have inadequate response or intolerance to conventional therapy [strong recommendation, moderate quality of evidence].
- Recommendation 15: We recommend treatment with ustekinumab for the induction of remission in patients with moderately-to-severely active UC with inadequate response or intolerance to conventional therapy. [strong recommendation, moderate quality of evidence].

5.2: Maintenance of remission of moderately-to-severely active ulcerative colitis

- Recommendation 16: We recommend anti-TNF agents [infliximab, adalimumab, or golimumab] for the maintenance of remission in patients with UC who responded to induction therapy with the same drug [strong recommendation, high quality evidence].
- Recommendation 17: In UC patients who have lost response to an anti-TNF agent, there is currently insufficient evidence to recommend for or against the use of therapeutic drug monitoring to improve clinical outcomes.
- Recommendation 18: We recommend vedolizumab for maintenance of remission in patients with UC who responded to induction therapy with vedolizumab [strong recommendation, moderate-quality evidence].
- Recommendation 19: We suggest the use of vedolizumab rather than adalimumab for the induction and maintenance of remission in patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis [weak recommendation, low level of evidence].
- Recommendation 20: We recommend tofacitinib for maintaining remission in patients with UC who responded to induction therapy with tofacitinib [strong recommendation, moderate quality of evidence].
- Recommendation 21: We recommend ustekinumab for the maintenance of remission in patients with UC who responded to induction therapy with ustekinumab [strong recommendation, moderate quality of evidence].

Spinelli A et al., 2022 [16].

European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)

ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment

Zielsetzung/Fragestellung

The European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] aims to develop a practical guide for the medical and surgical management of adult patients with UC based on an interdisciplinary, evidence-based approach. The present article is focused on the first-line treatment of adult ASUC patients and on the surgical management of refractory adult UC patients, including preoperative assessment and technical aspects. The following statements are complementary to the guidelines on medical treatment of adult UC patients, which are presented in a separate article.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update: The current guidelines, together with those on UC medical management, are intended to update the previous ECCO recommendations, published in 2017

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; zutreffend.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/MEDLINE, EMBASE (Excerpta Medica Database), and Cochrane central databases

LoE/GoR

- Oxford 2011 Levels of Evidence (levels 1-5)
- High levels of evidence may not exist for answering clinical questions in the surgical research area, because of the nature of medical problems and research and ethical limitations. The steering committee felt that using the GRADE methodology for the surgical PICO's might often result in a statement of "insufficient evidence to make a recommendation", although the question itself might be of high clinical importance. For this reason, the steering committee decided that the formulation of the surgical PICO's, the professional literature search, and the process of selection of articles would be similar for the medical and surgical PICO's, and then each surgical PICO would generate a statement based on the "Oxford 2011 Levels of Evidence"¹. This is an evidence-ranking system that can be used by clinicians and researchers to find the likely best evidence and answer clinical questions. This decision was approved by the ECCO GuiCom.

¹ OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebm-levels-of-evidence> (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2011).

1 Medical management of ASCU

Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad)

1.1 Statement 1.1

Intravenous corticosteroids as the initial standard treatment for adult patients with ASUC is recommended, as this treatment induces clinical remission and reduces mortality [EL3]

1.2 Statement 1.2

Either infliximab or cyclosporine should be used in adult patients with steroid-refractory ASUC. When choosing between these strategies, centre experience and a plan for maintenance therapy after cyclosporine should be considered [EL3]

1.3 Statement 1.3

There is currently insufficient evidence to determine the optimal regimen of infliximab rescue therapy in patients with ASUC refractory to corticosteroid therapy [EL4]

1.4 Statement 1.4

Third-line sequential rescue therapies with calcineurin inhibitors [cyclosporine or tacrolimus] in ASUC refractory to corticosteroid therapy may delay the need for colectomy but are associated with high rates of adverse events and should only be administered in specialized centres [EL2a]

2 Medical versus surgical management of refractory moderate-to-severe UC

2.1 Statement 2.1

Reconstructive surgery may be offered to refractory and corticosteroid-dependent patients and improves quality of life despite the risk of early and late complications [EL2b]. Proctocolectomy with end ileostomy is an alternative for some patients and has lower morbidity and comparable quality of life [EL3a]

4 Surgical strategy of refractory moderate-to-severe UC

4.1 Statement 4.1

After total proctocolectomy for medically refractory UC, IPAA is the procedure of choice, but permanent end-ileostomy is also a reasonable option for some patients. A shared decision-making approach should be used to tailor procedure selection to the patient's preference [EL3]

4.2 Statement 4.2

In patients with medically refractory UC, a modified 2-stage IPAA is associated with fewer septic and non-septic complications and with shorter hospital length of stay than 3-stage or 2-stage IPAA [EL3]

Holubar SD et al., 2021 [10].

The American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS)

The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Surgical Management of Ulcerative Colitis

Zielsetzung/Fragestellung

update to the ASCRS Practice Parameters for the Surgical Treatment of Ulcerative Colitis published in 2014.¹¹ Although bowel preparation, enhanced recovery pathways, ostomy care, and prevention of thromboembolic disease are relevant to the surgical management of patients with UC, these topics are addressed in other ASCRS clinical practice guidelines and are beyond the scope of this guideline.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;

- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- An organized search of MEDLINE, PubMed, EMBASE, Scopus, and the Cochrane Database of Collected Reviews limited to the English language was performed between January 1, 1995 and December 18, 2020.1

LoE/GoR:

TABLE 1. The GRADE System: grading recommendations

	Description	Benefit versus risk and burdens	Methodologic quality of supporting evidence	Implications
1A	Strong recommendation, High-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1B	Strong recommendation, Moderate-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1C	Strong recommendation, Low- or very-low-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Observational studies or case series	Strong recommendation but may change when higher-quality evidence becomes available
2A	Weak recommendation, High-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burdens	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2B	Weak recommendations, Moderate-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burdens	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2C	Weak recommendation, Low- or very-low-quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk, and burden may be closely balanced	Observational studies or case series	Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable

GRADE = Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation; RCT = randomized controlled trial.

Adapted from Guyatt G, Guterma D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest*. 2006;129:174–181.¹⁸ Used with permission.

Empfehlungen

MEDICALLY REFRACTORY ULCERATIVE COLITIS

Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad: Strong recommendation based on low-quality evidence, 1C)

- A multidisciplinary approach including early surgical consultation should be used to guide optimal care in hospitalized patients with moderate-to-severe UC undergoing escalation of medical therapy. Grade of recommendation: Strong recommendation based on low-quality evidence, 1C.

Empfehlung 2 (Empfehlungsgrad: Strong recommendation based on low-quality evidence, 1C.)

- Patients with severe medically refractory UC, fulminant colitis, toxic megacolon, or colonic perforation should typically undergo total abdominal colectomy with end ileostomy. Grade of recommendation: Strong recommendation based on low-quality evidence, 1C.

Empfehlung 3 (Empfehlungsgrad: Strong recommendation based on low-quality evidence, 1C.)

- A staged approach for an IPAA should typically be considered in patients being treated with high-dose corticosteroids or monoclonal antibodies. Grade of recommendation: Strong recommendation based on low-quality evidence, 1C.

NICE, 2019 [12].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Ulcerative colitis: management

Evidence reviews for induction of remission in mild-to-moderate ulcerative colitis

Fragestellung

covers the management of ulcerative colitis in children, young people and adults. It aims to help professionals to provide consistent high-quality care and it highlights the importance of advice and support for people with ulcerative colitis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; zutreffend.

Recherche/Suchzeitraum:

- May 2019: This guideline is an update of NICE guideline CG166 (published June 2013) and replaces it.
 - We have reviewed the evidence on inducing remission for people with mild-to-moderate ulcerative colitis. These recommendations are marked [2019].
 - Recommendations marked [2008] or [2013] last had an evidence review in 2008 or 2013. In some cases minor changes have been made to the wording to bring the language and style up to date, without changing the meaning.

LoE/GoR

- the wording of recommendation reflects the strength of recommendation (for example the word “offer” was used for strong recommendations and “consider” for weak recommendations)

Recommendations

Treating mild-to-moderate ulcerative colitis

Extensive disease

- To induce remission in people with a mild-to-moderate first presentation or inflammatory exacerbation of extensive ulcerative colitis, offer a topical aminosalicylate and a high-dose oral aminosalicylate as first-line treatment. [2019]
- If remission is not achieved within 4 weeks, stop the topical aminosalicylate and offer a high-dose oral aminosalicylate with a time-limited course of an oral corticosteroid. [2019]
- For people who cannot tolerate aminosalicylates, consider a time-limited course of an oral corticosteroid. [2019]

Biologics and Janus kinase inhibitors for moderately to severely active ulcerative colitis: all extents of disease

For guidance on biologics and Janus kinase inhibitors for treating moderately to severely active ulcerative colitis, see the NICE technology appraisal guidance on:

- infliximab, adalimumab and golimumab for moderately to severely active ulcerative colitis
 - Infliximab, adalimumab and golimumab are recommended, within their marketing authorisations, as options for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults whose disease has responded inadequately to conventional therapy including corticosteroids and mercaptopurine or azathioprine, or who cannot tolerate, or have medical contraindications for, such therapies.
 - The choice of treatment between infliximab, adalimumab or golimumab should be made on an individual basis after discussion between the responsible clinician and the patient about the advantages and disadvantages of the treatments available. This should take into consideration therapeutic need and whether or not the patient is likely to adhere to treatment. If more than 1 treatment is suitable, the least expensive should be chosen (taking into account administration costs, dosage and price per dose).
 - Infliximab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating severely active ulcerative colitis in children and young people aged 6–17 years whose disease has responded inadequately to conventional therapy including corticosteroids and mercaptopurine or azathioprine, or who cannot tolerate, or have medical contraindications for, such therapies.
 - Infliximab, adalimumab or golimumab should be given as a planned course of treatment until treatment fails (including the need for surgery) or until 12 months after starting treatment, whichever is shorter. Specialists should then discuss the risks and benefits of continued treatment with the patient, and their parent or carer if appropriate:
 - They should continue treatment only if there is clear evidence of response as determined by clinical symptoms, biological markers and investigation, including endoscopy if necessary. People who continue treatment should be reassessed at least every 12 months to determine whether ongoing treatment is still clinically appropriate.
 - They should consider a trial withdrawal from treatment for all patients who are in stable clinical remission. People whose disease relapses after treatment is stopped should have the option to start treatment again.
- vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis
 - Vedolizumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults only if the company provides vedolizumab with the discount agreed in the patient access scheme.

- Vedolizumab should be given until it stops working or surgery is needed. At 12 months after the start of treatment, people should be reassessed to see whether treatment should continue. Treatment should only continue if there is clear evidence of ongoing clinical benefit. For people in complete remission at 12 months, consider stopping vedolizumab, resuming treatment if there is a relapse. People who continue vedolizumab should be reassessed at least every 12 months to see whether continued treatment is justified.
- tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis
 - Tofacitinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults when conventional therapy or a biological agent cannot be tolerated or the disease has responded inadequately or lost response to treatment. It is recommended only if the company provides tofacitinib with the discount agreed in the commercial arrangement.

Treating acute severe ulcerative colitis: all extents of disease

The multidisciplinary team

- For people admitted to hospital with acute severe ulcerative colitis:
 - ensure that a gastroenterologist and a colorectal surgeon collaborate to provide treatment and management
 - ensure that the composition of the multidisciplinary team is appropriate for the age of the person
 - seek advice from a paediatrician with expertise in gastroenterology when treating a child or young person
 - ensure that the obstetric and gynaecology team is included when treating a pregnant woman. [2013]

Step 1 therapy

- For people admitted to hospital with acute severe ulcerative colitis (either a first presentation or an inflammatory exacerbation):
 - offer intravenous corticosteroids to induce remission and
 - assess the likelihood that the person will need surgery. [2013]
- Consider intravenous ciclosporin or surgery for people:
 - who cannot tolerate or who decline intravenous corticosteroids or
 - for whom treatment with intravenous corticosteroids is contraindicated.

Take into account the person's preferences when choosing treatment. [2013]

Step 2 therapy

- Consider adding intravenous ciclosporin to intravenous corticosteroids or consider surgery for people:
 - who have little or no improvement within 72 hours of starting intravenous corticosteroids or
 - whose symptoms worsen at any time despite corticosteroid treatment.

Take into account the person's preferences when choosing treatment. [2013]
- Infliximab is recommended as an option for the treatment of acute exacerbations of severely active ulcerative colitis only in patients in whom ciclosporin is contraindicated or clinically inappropriate, based on a careful assessment of the risks and benefits of treatment in the individual patient. [2008]

- In people who do not meet the criterion above, infliximab should only be used for the treatment of acute exacerbations of severely active ulcerative colitis in clinical trials. [2008]

Maintaining remission in people with ulcerative colitis

All extents of disease

- Consider oral azathioprine or oral mercaptopurine to maintain remission:
 - after 2 or more inflammatory exacerbations in 12 months that require treatment with systemic corticosteroids or
 - if remission is not maintained by aminosalicylates. [2013]
- To maintain remission after a single episode of acute severe ulcerative colitis:
 - consider oral azathioprine or oral mercaptopurine
 - consider oral aminosalicylates if azathioprine and/or mercaptopurine are contraindicated or the person cannot tolerate them. [2013]

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2025)
am 14.03.2025**

#	Suchschritt
1	[mh "Colitis, Ulcerative"]
2	[mh "Inflammatory Bowel Diseases"] AND ulcer*:ti,ab,kw
3	(colitis NEAR/3 (ulcerosa OR ulcerative)):ti,ab,kw
4	((inflammatory NEXT bowel NEXT disease*) AND ulcer*):ti,ab,kw
5	{OR #1-#4} with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to Feb 2023
6	{OR #1-#4} with Cochrane Library publication date from Mar 2023 to present

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 14.03.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	colitis, ulcerative[mh]
2	inflammatory bowel disease[majr:noexp]
3	"ulcerative colitis"[tiab:~1] OR "colitis ulcerosa"[tiab:~1]
4	inflammatory bowel[ti] OR "IBD"[ti]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(((((#6) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt]))
	systematische Reviews
8	colitis, ulcerative/therapy[mh]
9	(#3) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR

#	Suchschritt
	pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
10	(#8 OR #9) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
11	((#10) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
12	(#11) NOT (#7)
13	(#12) AND ("2023/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	#12 NOT #13

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 14.03.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Ahuja D, Murad MH, Ma C, Jairath V, Singh S.** Comparative speed of early symptomatic remission with advanced therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2023;118(9):1618-1625.
2. **Ananthakrishnan AN, Murad MH, Scott FI, Agrawal M, Haydek JP, Limketkai BN, et al.** Comparative efficacy of advanced therapies for management of moderate-to-severe ulcerative colitis: 2024 American Gastroenterological Association evidence synthesis. *Gastroenterology* 2024;167(7):1460-1482.
3. **Attauabi M, Dahl EK, Burisch J, Gubatan J, Nielsen OH, Seidelin JB.** Comparative onset of effect of biologics and small molecules in moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2023;57:101866.
4. **Chae K, Seo YS, Yu YM, Chang MJ, Choi J.** An indirect comparison of efficacy including histologic assessment and safety in biologic therapy in ulcerative colitis: Systemic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2023;18(11):e0293655.
5. **Chu X, Biao Y, Liu C, Zhang Y, Liu C, Ma JZ, et al.** Network meta-analysis on efficacy and safety of different biologics for ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2023;23(1):346.
6. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Colitis ulcerosa; Leitlinienreport zur S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 021-009. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 14.03.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009m_S3_Colitis-ulcerosa_2024-10-verlaengert.pdf.
7. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Colitis ulcerosa; S3-Leitlinie, Langfassung, Vers. 6.2 [online]. AWMF-Registernummer 021-009. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 13.03.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009l_S3_Colitis-ulcerosa_2025-02.pdf.
8. **Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S.** AGA Clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158(5):1450-1461.
9. **Gao J, Nie R, Chen Y, Yang W, Ren Q.** Comparative of the effectiveness and safety of biological agents, small molecule drugs, and microbiome therapies in ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2023;102(43):e35689.

10. **Holubar SD, Lightner AL, Poylin V, Vogel JD, Gaertner W, Davis B, et al.** The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the surgical management of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2021;64(7):783-804.
11. **Lu X, Jarrett J, Sadler S, Tan M, Dennis J, Jairath V.** Comparative efficacy of advanced treatments in biologic-naïve or biologic-experienced patients with ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Pharm* 2023;45(2):330-341.
12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ulcerative colitis: management [online]. Last reviewed: 18 February 2025. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 13.03.2025]. (NICE guideline; Band NG130). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng130>.
13. **Panaccione R, Collins EB, Melmed GY, Vermeire S, Danese S, Higgins PDR, et al.** Efficacy and safety of advanced therapies for moderately to severely active ulcerative colitis at induction and maintenance: an indirect treatment comparison using bayesian network meta-analysis. *Crohns Colitis* 360 2023;5(2):otad009.
14. **Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al.** ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2022;16(1):2-17.
15. **Singh S, Loftus EV, Jr., Limketkai BN, Haydek JP, Agrawal M, Scott FI, et al.** AGA living clinical practice guideline on pharmacological management of moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2024;167(7):1307-1343.
16. **Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al.** ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: surgical treatment. *J Crohns Colitis* 2022;16(2):179-189.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-067-z

Verfasser	
Name der Institution	DGf Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Datum der Erstellung	28. April 2025

Indikation
Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Der Behandlungsstandard der Colitis ulcerosa sieht im ersten Therapieschritt in Abhängigkeit von der Entzündungsaktivität und Lokalisation der Erkrankung eine topische oder systemische Therapie mit Mesalazin und/oder Glucokortikoiden vor. Erst nach Versagen oder unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie wird in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf bei Steroidabhängigkeit oder bei steroidrefraktärem Verlauf auf verschiedene Immunsuppressiva einschließlich Biologika und Small Molecules zurückgegriffen 1, 2. Eine „konventionelle Therapie“ bei Colitis ulcerosa ist weder in Deutschland noch international einheitlich definiert. Zu den konventionellen Therapeutika zählen bei der Colitis ulcerosa sicherlich Mesalazin in den unterschiedlichen Applikationsformen sowie Glucokortikoide einschließlich Budesonid in unterschiedlicher Galenik und Applikationsform. Einige Autor:innen zählen auch Azathioprin zur konventionellen Therapie und sprechen von einem Versagen der konventionellen Therapie erst bei Unverträglichkeit oder Versagen von Azathioprin. Dieser Einschätzung liegt historisch vor allem zu Grunde, dass die ersten Biologika, die bei Colitis ulcerosa eingesetzt wurden, nämlich die TNF-Antikörper, im Zulassungstext auch ein Therapieversagen auf Azathioprin bzw. eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation hierfür aufweisen müssen. Der Zulassungstext der TNF-Antikörper ist wiederum eng verknüpft mit den Einschlusskriterien der jeweiligen Zulassungsstudien 3-5. Den Zulassungstexten jüngerer Biologika, JAK-

Inhibitoren, Anti-Integrine oder S1P-Rezeptor-Agonisten bei Colitis ulcerosa liegen Studien mit etwas anderen Einschlusskriterien zugrunde, die u.a. nicht mehr ein Therapieversagen auf Azathioprin fordern 6-10. Der Begriff der konventionellen Therapie wird daher in jüngerer Zeit enger definiert und schließt bei der Colitis ulcerosa nur Mesalazin und Glucokortikoide mit ein. Generell ist der Terminus „konventionelle Therapie“ veraltet und spiegelt die Behandlungsrealität der Colitis ulcerosa nur noch unzureichend wider. Der Terminus „Standardtherapie“, der die Substanzen Mesalazin und Glucokortikoide in unterschiedlichen Applikationsformen beinhaltet, wäre adäquater und sollte zukünftig verwendet werden.

Die gerade aktualisierte Leitlinie für Colitis ulcerosa sieht bei Steroidabhängigkeit folgende Therapieoptionen vor:

Empfehlung 3.30: Empfehlung 3.30 (modifiziert 2019, 2020, 2022 und 2023)

Patienten mit einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa sollten mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Thiopurinen (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden*.

Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Bei steroidrefraktärem Verlauf der Erkrankung ergibt sich folgende Behandlungsempfehlung:

Empfehlung 3.26 (modifiziert 2019, 2020, 2022 und 2023)

Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, sollten mit Calcineurininhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab vorzugsweise kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.

Empfehlungsgrad B, Konsens

Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden.

Expertenkonsens, Konsens

Etwas limitierter sind die vorgeschlagenen Therapieoptionen bei der fulminant verlaufenden, steroidrefraktären Verlaufsform der Erkrankung. Hier ergibt sich gemäß der aktualisierten Leitlinie hauptsächlich basierend auf der Grundlage zweier randomisierter Vergleichsstudien 11, 12 für diese Verlaufsform folgende Empfehlung.

Empfehlung 3.27: Patient:innen mit einer Colitis ulcerosa mit fulminanter Krankheitsaktivität, welche refraktär auf die Behandlung mit intravenösen Steroiden sind, sollten mit Infliximab (vorzugsweise als Kombinationstherapie mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder mit Ciclosporin A (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B) oder Tacrolimus (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Eine Proktokolektomie sollte mit in Erwägung gezogen werden (Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B).

Die Medikamente sind in allen genannten Empfehlungen 3.26, 3.27 und 3.30 bewusst alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.

Auf eine eindeutige Priorisierung der verschiedenen Immunsuppressiva, Biologika und Small Molecules, zu denen u.a. Azathioprin, die TNF-Antikörper Infliximab, Adalimumab und Golimumab, das anti-Integrin Vedolizumab, der IL12/IL23-AK Ustekinumab, der IL-23 AK Mirikizumab, die JAK-Inhibitoren Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib sowie der S1P-Rezeptor-Agonist Ozanimod zählen, wurde bewusst verzichtet. Es gibt derzeit keine eindeutig definierte Rangfolge bzgl. des Einsatzes der genannten zugelassenen Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren weder beim Versagen der konventionellen Therapie noch bei Versagen einer Biologikatherapie. Grund für die fehlende Priorisierung ist zum einen die Tatsache, dass bis auf die Varsity-Studie randomisierte Vergleichsstudien, die evtl. eine Priorisierung erlauben können, fehlen. In der Varsity-Studie wurden in einer Head-to-Head Studie Vedolizumab mit Adalimumab bei moderat bis schwer verlaufender Colitis ulcerosa miteinander verglichen ¹³. Hierbei zeigt sich im primären Endpunkt der klinischen Remission in Woche 52 eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vedolizumab im Vergleich zu Adalimumab. Selbst die VARSITY-Studie erlaubt jedoch als Einzelstudie nicht die Empfehlung einer klaren Rangfolge, da Teilergebnisse der Studie keine eindeutige Schlussfolgerung bzgl. einer Priorisierung zulassen. Beispielsweise zeigt sich bei dem wichtigen sekundären Endpunkt „steroidfreie Remission zu Woche 52“ Adalimumab gegenüber Vedolizumab zumindest numerisch überlegen.

In der klinischen Praxis wird in Deutschland bei steroidabhängigem Verlauf häufig noch mit Azathioprin behandelt gefolgt von TNF-Antikörpern bei Unverträglichkeit oder fehlendem Therapieerfolg auf Thiopurine. Bei steroidrefraktärem Verlauf werden primär häufig TNF-Antikörper ± Azathioprin eingesetzt. Dieser Priorisierung in der Behandlungspraxis liegt jedoch nicht unbedingt eine medizinische Rationale zu Grunde, sondern diese Behandlungspraxis basiert mehr auf Gewohnheit bzw. der persönlichen Erfahrung mit dem Einsatz der vielfältigen Therapiemöglichkeiten.

Da neben der Varsity Studie zunehmend weitere Daten einen Vorteil von Vedolizumab gegenüber TNF-Antikörpern bei der Colitis Ulcerosa nach Versagen der Standardtherapie aufzeigen, wird in dieser klinischen Konstellation zunehmend häufiger primär Vedolizumab eingesetzt.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Klinisch werden als Entscheidungskriterien für den individuellen Einsatz und die Priorisierung der genannten Medikamente verschiedene Kriterien herangezogen. Hierzu zählen unter anderem die Wirksamkeit, die sich im Vergleich aus Head-to-Head Analysen (VARSITY-Studie), Netzwerkmetaanalysen sowie sogenannten Real-World Evidence Analysen ergibt. Weitere Entscheidungskriterien umfassen potentielle Nebenwirkungen, die erwartete Geschwindigkeit des Wirkungseintritts, Komorbiditäten, Sicherheitsaspekte incl. Infektionsrisiken, das Vorliegen extraintestinaler Manifestationen, Schwangerschaftswunsch, die persönliche Erfahrung und letztlich auch die Therapiekosten. Eine einheitliche Priorisierung gibt es demnach aufgrund der Vielzahl der zu berücksichtigenden Faktoren nicht. Eine individuelle Priorisierung findet anhand der aufgeführten Kriterien jedoch durchaus regelhaft statt.

Eine Differenzierung der Patient:innen, die auf eine erstmalige Biologika-Therapie bzw. auf mehrere Biologika-Therapien unzureichend angesprochen haben, erscheint aktuell nicht sinnvoll. Grundsätzlich gilt, dass die Ansprechraten auf das jeweils zuerst eingesetzte Biologikum besser sind als bei bio-erfahrenen Patient:innen. Die Gruppe der Patient:innen, die kein oder ein unzureichendes Ansprechen auf mehrere Biologika-Therapien zeigen, beschreibt grundsätzlich ein Patientenkollektiv, das aufgrund des Verlaufs als besonders kompliziert bzw. therapierefraktär angesehen werden muss. Auch diese Patient:innen werden mit den gleichen Biologika bzw. Small Molecules behandelt, wie diejenigen, die nur ein Versagen auf eine Biologika-Therapie aufweisen. Die oben beschriebenen individuellen Therapiekriterien gelten für dieses Kollektiv therapierefraktärer Patient:innen in gleicher Weise. In der klinischen Praxis würde man sich bei den auf mehrere Biologika refraktären Patient:innen häufig – wie auch in der Leitlinie aufgeführt – für eine Proktokolektomie entscheiden.

Referenzliste:

1. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. Dtsch Arztebl Int 2020;117:564-574.
2. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, et al. [Februar 2023- AWMF-Registriernummer: 021-009]. Z Gastroenterol 2019;im Druck.
3. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;353:2462-76.
4. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2012;142:257-65 e1-3.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014;146:85-95; quiz e14-5.
6. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2013;369:711-21.
7. Sandborn WJ, Su C, Panes J. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2017;377:496-7.
8. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2019;381:1201-1214.
9. Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Jr., et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2021;397:2372-2384.
10. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2021;385:1280-1291.
11. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. Lancet 2012;380:1909-15.
12. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1:15-24.
13. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2019;381:1215-1226.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-067-z

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	2. April 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Unter „konventioneller Therapie“ versteht die deutsche Leitlinie zur Colitis ulcerosa (CU) (1) im Erkrankungsschub mit mittelschwerer und schwerer Aktivität die Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden. Bei mittelschwerer Erkrankungsaktivität kann auch eine topische Therapie mit Mesalazin und Budenosid wirksam sein. Eine Sonderrolle nehmen die Calcineurininhibitoren ein. Sie werden als Off-Label-Use nur bei sehr schweren bis fulminanten Erkrankungsaktivitäten eingesetzt. Nach einer Remissionsinduktion ist immer eine remissionserhaltende Therapie indiziert. Unter den Begriff „konventionelle Therapie“ würde hier auch die Behandlung mit Thiopurinen, ausschließlich zur Remissionserhaltung indiziert, fallen. Es wird in dieser Stellungnahme davon ausgegangen, dass neu zu bewertende Substanzen eine Remissionsinduktion und -erhaltung erreichen sollen. Ferner wird davon ausgegangen, dass der in der Fragestellung benutzte Begriff „Biologikum“ sich nicht nur auf die Biologika im engeren Sinne bezieht (zum Beispiel TNF-alpha-Antikörper, Interleukin-Antikörper und Vedolizumab als MadCam1-Antikörper), sondern auch die formal davon getrennt zu betrachtenden Small Molecules (Jak-Inhibitoren, S1PR-Modulatoren) inkludiert. Leitlinienkonform ist bei jedem Patienten mit in der Fragestellung adressierter Behandlungssituation eine Infektion (CMV, Clostridioides difficile) auszuschließen und die Option einer (heilenden) Proktokolektomie zu prüfen. In der adressierten Behandlungssituation stellen bei Versagen der konventionellen Therapie nach Empfehlung der deutschen Leitlinie zur Colitis ulcerosa alle Biologika und Small Molecules eine Behandlungsoption dar. Bei Versagen eines Biologikums oder eines Small Molecules ist in der Regel ein Wechsel des medikamentös-therapeutischen Ansatzes indiziert (z. B. von einem TNF-alpha-

Antikörper auf einen Interleukin-Antikörper). Nur bei primär gutem Ansprechen auf eine Substanz und sekundärem Versagen im Verlauf kann erwogen werden, innerhalb einer Substanzgruppe zu wechseln (also von einem TNF-alpha-Antikörper auf einen anderen TNF-alpha-Antikörper).

Patienten mit mittelschwerer und schwerer Colitis ulcerosa befinden sich weitaus überwiegend in der Betreuung von gastroenterologischen Fachpraxen oder Fachabteilungen, in denen die genannten Behandlungsgrundsätze als etabliert angesehen werden können.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Eine Priorisierung gibt die Leitlinie (1) für den TNF-alpha-Antikörper Infliximab oder einen Calcineurininhibitor (Cyclosporin, Tacrolimus) nur bei sehr schwerer/fulminanter Erkrankungsaktivität mit unzureichendem Ansprechen auf systemisches Kortison vor. Diese Patientengruppe ist hier aber eigentlich nicht adressiert.

Die American Gastroenterological Association (AGA) macht Vorschläge zu einer differenzierteren Auswahl der Therapeutika, die nicht das Evidenzlevel einer Empfehlung erreichen und für den deutschen Behandlungsalltag keine Bedeutung haben (2). In der deutschen Leitlinie gibt es vor dem Hintergrund fehlender direkter Therapeutikavergleiche in der hier adressierten Indikation keine Priorisierung. Die Therapieauswahl erfolgt nach patientenindividuellen Kriterien. Berücksichtigt werden u. a. Patientenalter, Begleiterkrankungen bzw. weitere immunologisch vermittelte Erkrankungen, bisherige Therapien, Kontraindikationen (z. B. Herzinsuffizienz bei TNF-alpha-Antikörpern) oder relevant erhöhte Therapierisiken (z. B. die EMA-Warnhinweise zu den JAK-Inhibitoren) und der Patientenwunsch (u. a. auch Familienplanung).

Referenzliste:

1. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2). Z Gastroenterol 2024; 62(5):769–858. doi: 10.1055/a-2271-0994.
2. Singh S, Loftus EV, Limketkai BN, Haydek JP, Agrawal M, Scott FI et al. AGA Living Clinical Practice Guideline on Pharmacological Management of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology 2024; 167(7):1307–43. doi: 10.1053/j.gastro.2024.10.001.