

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 (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn,
vorbehandelt)

Vom 20. November 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	29
4.	Verfahrensablauf	29
5.	Beschluss	32
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	53
B.	Bewertungsverfahren.....	54
1.	Bewertungsgrundlagen	54
2.	Bewertungsentscheidung	54
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	54
2.2	Nutzenbewertung	54
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	55
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	56
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	61
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	62
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	62
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	64
5.1	Stellungnahme: Johnson & Johnson	64
5.2	Stellungnahme: ratiopharm GmbH	116

5.3	Stellungnahme: Dr. Falk Pharma GmbH	123
5.4	Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	132
5.5	Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH.....	142
5.6	Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH.....	148
5.7	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	153
5.8	Stellungnahme: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	157
5.9	Stellungnahme: Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	163
D.	Anlagen	178
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	178
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	187

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. Mai 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3

Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Guselkumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Tremfya ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn indiziert, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.“ eingereicht.

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

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Guselkumab (Tremfya) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.11.2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Guselkumab:

- Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Ustekinumab oder Vedolizumab

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Guselkumab:

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

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

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

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

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

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

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

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

³ siehe Fachinformation zu Rinvoq (Upadacitinib) Stand Juli 2024

Wirkstoffklasse auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden.

Der Wirkstoff Mirikizumab ist erst seit Kurzem für die Behandlung von Morbus Crohn zugelassen (Zulassung am 12. Februar 2025). Im Rahmen der Nutzenbewertung konnte kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Bisher besteht nur begrenzte Erfahrung mit diesem Wirkstoff in der Versorgung, weshalb der Stellenwert nicht abschließend beurteilbar ist. Insgesamt kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, Mirikizumab in keiner der beiden Patientenpopulationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

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

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

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Guselkumab wie folgt bewertet:

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

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

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zu Patientenpopulation a)

Mortalität

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

Morbidität

Patient-reported Outcome 2 (PRO2)

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

Remission (PRO2)

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

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

Kortikosteroidfreie Remission (PRO2)

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

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

90-Tage-Kortikosteroidfreiheit + anhaltende Remission (PRO2)

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

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

In der vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Stellungnahme nachgereichten Operationalisierung wurde ein Zeitraum beginnend bereits in Woche 12 (Woche 12 bis Woche 48) für die Beurteilung der anhaltenden Remission (PRO2) herangezogen. Dies erscheint nicht

sachgerecht, da nicht ausgeschlossen ist, dass Patientinnen und Patienten auch nach Woche 12 noch eine Remission erreichen können.

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

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

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

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

Darmsymptome (IBDQ)

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

Systemische Symptome (IBDQ)

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

Fistelfreiheit

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

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

Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a)

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

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

Symptomatik (PGIC, PGIS)

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

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

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer die fehlenden Auswertungen zur Verbesserung um ≥ 1 Punkt für die Studien GALAXI 2/3 sowie die

entsprechenden Metaanalysen der GALAXI-Studien nachgereicht, sodass diese für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)

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

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

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

Hospitalisierung

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

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

Lebensqualität

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)-Gesamtscore

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

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

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)-Gesamtscore

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

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

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

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

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

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

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

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

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

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

Spezifische UE

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

Gesamtbewertung

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

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

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

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

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

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

Zu Patientenpopulation b)

Mortalität

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

Morbidität

Patient-reported Outcome 2 (PRO2)

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

Remission (PRO2)

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

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

Kortikosteroidfreie Remission (PRO2)

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

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

90-Tage-Kortikosteroidfreiheit + anhaltende Remission (PRO2)

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

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

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

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

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

Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

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

Darmsymptome (IBDQ)

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

Systemische Symptome (IBDQ)

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

Fistelfreiheit

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

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

Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a)

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

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

Symptomatik (PGIC, PGIS)

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

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

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

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)

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

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

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

Hospitalisierung

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

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

Lebensqualität

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

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

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

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)-Gesamtscore

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

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

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

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

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

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

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

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

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

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

Spezifische UE

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

Gesamtbewertung

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

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

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

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

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

In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse wird für Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, aufgrund der gezeigten Vorteile sowohl in der Endpunktkategorie Morbidität als auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein geringer Zusatznutzen von Guselkumab festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

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

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

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Guselkumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet „Tremfya ist für Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem

aktiven Morbus Crohn indiziert, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

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

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

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

Patientenpopulation a)

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

Patientenpopulation b)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

2.4 Therapiekosten

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

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

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

Behandlungsdauer:

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

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

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

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

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

Verbrauch:

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

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

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

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

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

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Guselkumab	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	6,5	6,5 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Infliximab	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	26,1	26,1 x 120 mg
Risankizumab	360 mg	360 mg	1 x 360 mg	6,5	6,5 x 360 mg
Upadacitinib	15 mg – 30 mg	15 mg – 30 mg	1 x 15 mg – 1 x 30 mg	365,0	365 x 15 mg – 365 x 30 mg
Ustekinumab	90 mg	90 mg	1 x 90 mg	4,3	4,3 x 90 mg
Vedolizumab	108 mg	108 mg	1 x 108 mg	26,1	26,1 x 108 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Patientenpopulation a) und b)

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

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2025

⁵ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

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

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

⁶ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011/S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

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

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

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

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

Kombinationspartner

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

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

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

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

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

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit

dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

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

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

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

Referenzen:

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

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

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

Referenzen:

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

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

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

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

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. August 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Oktober 2025 statt.

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

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 20. November 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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 (neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, 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 (BA nz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 4. Dezember 2025 (BA nz AT 05.01.2026 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Guselkumab gemäß dem Beschluss vom 20. November 2025 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

Guselkumab

Beschluss vom: 20. November 2025

In Kraft getreten am: 20. November 2025

BAnz AT 22.01.2026 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 5. Mai 2025):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. November 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Ustekinumab oder Vedolizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber Ustekinumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber Ustekinumab:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁷

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
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		

Studien GALAXI 1 und GALAXI 2/3: doppelblinde, multizentrische, RCTs, Guselkumab vs. Ustekinumab

Mortalität (bis Woche 48)

Endpunkt	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamt mortalität^b					
GALAXI 1	35	0 (0)	30	0 (0)	-

⁷ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-75) und dem Addendum (A25-131), sofern nicht anders indiziert.

GALAXI 2/3	140	0 (0)	140	0 (0)	-
Gesamt					-

Morbidität (bis Woche 48)

Endpunkt	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
kortikosteroidfreie Remission (PRO2)^c					
GALAXI 1	29	15 (51,7)	26	17 (65,4)	0,79 [0,50; 1,25]; 0,315
GALAXI 2/3	140	88 (62,9)	140	90 (64,3)	0,98 [0,82; 1,17]; 0,813
Gesamt ^d					0,95 [0,80; 1,12]; 0,516
Remission (PRO2)^c					
GALAXI 1	29	18 (62,1)	26	17 (65,4)	0,94 [0,64; 1,41]; 0,780
GALAXI 2/3	140	93 (66,4)	140	93 (66,4)	1,00 [0,85; 1,18]; 0,983
Gesamt ^d					0,99 [0,85; 1,16]; 0,916
Darmsymptome (IBDQ – Verbesserung^e)					
GALAXI 1	29	22 (75,9)	26	19 (73,1)	1,04 [0,76; 1,42]; 0,806
GALAXI 2/3	140	95 (67,9)	140	96 (68,6)	0,99 [0,85; 1,16]; 0,928
Gesamt ^d					1,00 [0,87; 1,15]; 0,978
systemische Symptome (IBDQ – Verbesserung^f)					
GALAXI 1	29	19 (65,5)	26	18 (69,2)	0,95 [0,66; 1,37]; 0,790
GALAXI 2/3	140	92 (65,7)	140	83 (59,3)	1,11 [0,93; 1,33]; 0,250
Gesamt ^d					1,08 [0,92; 1,27]; 0,366
Fistelfreiheit^g					

GALAXI 1	29	23 (79,3)	26	22 (84,6)	0,94 [0,73; 1,20]; 0,601
GALAXI 2/3	140	112 (80,0)	140	120 (85,7)	0,93 [0,84; 1,04]; 0,203
Gesamt ^d					0,93 [0,85; 1,03]; 0,173
Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a – Verbesserung^h)					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 8,07 Punkte)	29	16 (55,2)	26	13 (50,0)	1,11 [0,68; 1,83]; 0,680
GALAXI 2/3 (Verbesserung um ≥ 9 Punkte)	140	63 (45,0)	140	61 (43,6)	1,04 [0,80; 1,35]; 0,790
Gesamt					1,05 [0,84; 1,33]; 0,651 ⁱ
Symptomatik – Verbesserung					
PGIC^j					
GALAXI 1	29	25 (86,2)	26	24 (92,3)	0,93 [0,78; 1,12]; 0,464
GALAXI 2/3	140	120 (85,7)	140	116 (82,9)	1,04 [0,94; 1,15]; 0,471
Gesamt					1,02 [0,93; 1,11]; 0,721
PGIS^k					
GALAXI 1	29	18 (62,1)	26	15 (57,7)	1,08 [0,70; 1,66]; 0,718
GALAXI 2/3	140	92 (65,7)	140	94 (67,1)	0,98 [0,83; 1,16]; 0,809
Gesamt					0,99 [0,85; 1,16]; 0,927
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung^l)					
GALAXI 1	29	20 (69,0)	26	12 (46,2)	1,50 [0,93; 2,42]; 0,099
GALAXI 2/3	140	78 (55,7)	140	81 (57,9)	0,97 [0,79; 1,19]; 0,758
Gesamt ^d					1,03 [0,86; 1,25]; 0,721
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)^q					

GALAXI 1	29	19 (65,5)	26	18 (69,2)	0,95 [0,66; 1,37]; 0,790
GALAXI 2/3	140	19 (65,5)	140	91 (65,0)	0,94 [0,79; 1,12]; 0,481
Gesamt ^d					0,94 [0,80; 1,10]; 0,426

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (zu Woche 48)

Endpunkt	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
IBDQ-Gesamtscore – Verbesserung ^m					
GALAXI 1	29	18 (62,1)	26	18 (69,2)	0,90 [0,63; 1,30]; 0,589
GALAXI 2/3	140	92 (65,7)	140	87 (62,1)	1,06 [0,89; 1,26]; 0,503
Gesamt ^d					1,03 [0,88; 1,21]; 0,729
Darmsymptome ^e					
GALAXI 1	29	22 (75,9)	26	19 (73,1)	1,04 [0,76; 1,42]; –
GALAXI 2/3	140	95 (67,9)	140	96 (68,6)	0,99 [0,85; 1,16]; –
Gesamt ^d					1,00 [0,87; 1,15]; –
systemische Symptome ⁱ					
GALAXI 1	29	19 (65,5)	26	18 (69,2)	0,95 [0,66; 1,37]; –
GALAXI 2/3	140	92 (65,7)	140	83 (59,3)	1,11 [0,93; 1,33]; –
Gesamt ^d					1,08 [0,92; 1,27]; –
emotionale Funktion ^m					
GALAXI 1	29	16 (55,2)	26	15 (57,7)	0,97 [0,65; 1,46]; –
GALAXI 2/3	140	81 (57,9)	140	80 (57,1)	1,02 [0,83; 1,24]; –
Gesamt ^d					1,00 [0,83; 1,21]; –
soziale Funktion ^m					
GALAXI 1	29	16 (55,2)	26	19 (73,1)	0,76 [0,51; 1,13]; –
GALAXI 2/3	140	87 (62,1)	140	89 (63,6)	0,98 [0,82; 1,17]; –
Gesamt ^d					0,94 [0,79; 1,10]; –
PROMIS-29 – Verbesserung ⁿ					
körperlicher Summenscore (PHS)					

GALAXI 1	keine geeigneten Daten				
GALAXI 2/3	140	71 (50,7)	140	59 (42,1)	1,20 [0,94; 1,55]; 0,151
psychischer Summenscore (MHS)					
GALAXI 1	keine geeigneten Daten				
GALAXI 2/3	140	74 (52,9)	140	75 (53,6)	0,99 [0,80; 1,23]; 0,945
körperliche Funktionsfähigkeit					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 5,10 Punkte)	29	14 (48,3)	26	7 (26,9)	1,81 [0,87; 3,74]; –
GALAXI 2 / 3 (Verbesserung um ≥ 7 Punkte)	140	68 (48,6)	140	55 (39,3)	1,24 [0,95; 1,62]; –
Angst					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 6,20 Punkte)	29	17 (58,6)	26	8 (30,8)	1,92 [1,00; 3,67]; –
GALAXI 2 / 3 (Verbesserung um ≥ 7 Punkte)	140	53 (37,9)	140	51 (36,4)	1,04 [0,77; 1,41]; –
Depressivität					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 5,76 Punkte)	29	15 (51,7)	26	7 (26,9)	1,96 [1,00; 3,84]; –
GALAXI 2 / 3 (Verbesserung um ≥ 7 Punkte)	140	53 (37,9)	140	46 (32,9)	1,17 [0,85; 1,60]; –
Erschöpfung					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 6,32 Punkte)	29	15 (51,7)	26	11 (42,3)	1,23 [0,70; 2,16]; –
GALAXI 2 / 3 (Verbesserung um ≥ 7 Punkte)	140	71 (50,7)	140	70 (50,0)	1,02 [0,81; 1,28]; –
Schlafbeeinträchtigung					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 6,32 Punkte)	29	11 (37,9)	26	9 (34,6)	1,10 [0,55; 2,21]; –

GALAXI 2 / 3 (Verbesserung um ≥ 7 Punkte)	140	50 (35,7)	140	37 (26,4)	1,36 [0,95; 1,94]; –
Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten					
GALAXI 1 (Verbesserung um $\geq 6,32$ Punkte)	29	16 (55,2)	26	13 (50,0)	1,11 [0,68; 1,82]; –
GALAXI 2 / 3 (Verbesserung um ≥ 7 Punkte)	140	64 (45,7)	140	73 (52,1)	0,88 [0,70; 1,12]; –
Beeinträchtigung durch Schmerzen					
GALAXI 1 (Verbesserung um $\geq 5,10$ Punkte)	29	21 (72,4)	26	16 (61,5)	1,18 [0,82; 1,71]; –
GALAXI 2 / 3 (Verbesserung um ≥ 7 Punkte)	140	78 (55,7)	140	81 (57,9)	0,97 [0,79; 1,18]; –
Schmerzintensität					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 3 Punkte)	29	18 (62,1)	26	16 (61,5)	1,01 [0,67; 1,53]; –
GALAXI 2 / 3 (Verbesserung um ≥ 3 Punkte)	140	75 (53,6)	140	82 (58,6)	0,91 [0,75; 1,12]; –
Gesamt ^d					0,93 [0,77; 1,12]; –

Nebenwirkungen (bis Woche 48)^o

Endpunkt	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)					
GALAXI 1	35	24 (68,6)	30	22 (73,3)	–
GALAXI 2/3	140	98 (70,0)	140	98 (70,0)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
GALAXI 1	35	3 (8,6)	30	2 (6,7)	1,28 [0,23; 7,21]; 0,777
GALAXI 2/3	140	11 (7,9)	140	13 (9,3)	0,82 [0,38; 1,80]; 0,627
Gesamt					0,91 [0,45; 1,83]; 0,788
Abbruch wegen UEs					
GALAXI 1	35	2 (5,7)	30	1 (3,3)	1,70 [0,16; 17,72]; 0,657
GALAXI 2/3	140	6 (4,3)	140	6 (4,3)	1,01 [0,34; 3,03]; 0,988
Gesamt ^d					1,11 [0,41; 3,00]; 0,839
Infektionen^p					
GALAXI 1	35	11 (31,4)	30	13 (43,3)	0,72 [0,38; 1,37]; 0,324
GALAXI 2/3	140	62 (44,3)	140	57 (40,7)	1,09 [0,83; 1,44]; 0,528
Gesamt ^d					1,02 [0,79; 1,31]; 0,900
a. RR, KI und p-Wert auf Studienebene: CMH-Methode; stratifiziert nach GALAXI 1: CDAI-Score zu Studienbeginn (≤ 300 oder > 300) und GALAXI 2/3: CDAI-Score zu Studienbeginn (≤ 300 oder > 300), SES-CD-Score zu Studienbeginn (≤ 12 oder > 12) und Behandlung mit Kortikosteroiden zu Studienbeginn (ja/nein); in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden fehlende Werte mittels NRI ersetzt. b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. c. Prädefiniert als tagesdurchschnittliche SF ≤ 3 und tagesdurchschnittliche AP ≤ 1 zu Woche 48. Gleichzeitig galt, dass beide Werte zu Woche 48 nicht schlechter sein durften als zu Studienbeginn. Für die kortikosteroidfreie Remission galt zusätzlich, dass die Patientin bzw. der Patient mindestens für eine Dauer von 90 Tagen vor Woche 48 nicht mit Kortikosteroiden behandelt, worden sein durfte. Eine tagesdurchschnittliche SF ≤ 3 zu Woche 48 wiesen im Interventionsarm vs. Vergleichsarm in GALAXI 1 69,0 % vs. 73,1 % und in GALAXI 2/3 77,9 % vs. 75,7 % Patientinnen und Patienten auf. Einen tagesdurchschnittlichen AP ≤ 1 zu Woche 48 wiesen im Interventionsarm vs. Vergleichsarm in GALAXI 1 72,4 % vs. 84,6 % und in GALAXI 2/3 72,9 % vs. 76,4 % Patientinnen und Patienten auf. Für Steroidfreiheit für die Dauer von mindestens 90 Tage vor Woche 48 liegen keine Angaben für die relevante Teilpopulation vor. Bezogen auf Patientinnen und Patienten der primären Analysepopulation der jeweiligen Studie, die zu Studienbeginn mit oralen Kortikosteroiden (einschließlich Budesonid / Beclomethason) behandelt					

- wurden, bestand Steroidfreiheit für mindestens 90 Tage vor Woche 48 wie folgt (Guselkumab vs. Ustekinumab), GALAXI 1: 67 % vs. 62 %; GALAXI 2: 70 % vs. 57 %; GALAXI 3: 69 % vs. 72 %.
- d. Metaanalyse, Modell mit festem Effekt (Verfahren nach Mantel und Haenszel); Metaanalyse des pharmazeutischen Unternehmers basiert nicht auf den angegebenen Studienergebnissen aus der jeweiligen CMH-Auswertung mit Stratifizierung, sondern auf den unstratifizierten Vierfeldertafeln für GALAXI 1 sowie GALAXI 2/3.
 - e. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 10 bis 70).
 - f. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 5 bis 35).
 - g. Definiert als vollständige Abwesenheit von offenen oder ableitenden Fisteln zu Woche 48.
 - h. 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).
 - i. Metaanalyse, eigene Berechnung: Modell mit festem Effekt (inverse Varianz).
 - j. Definiert als jegliche Verbesserung („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“ oder „leicht verbessert“).
 - k. Definiert als jegliche Verbesserung der Symptomschwere auf einer fünfstufigen Skala („keine Symptome“, „mild“, „moderat“, „schwer“ und „sehr schwer“) gegenüber Studienbeginn.
 - l. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
 - m. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skalen: 32 bis 224 [Gesamtscore] bzw. 12 bis 84 [emotionale Funktion] bzw. 5 bis 35 [soziale Funktion]).
 - n. Eine Zunahme des PHS um $\geq 6,12$ Punkte bzw. des MHS um $\geq 6,42$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen. Für den PHS und den MHS des PROMIS-29 v2.0 sind 7 Punkte jeweils eine geeignete Annäherung für ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite.
 - o. Gesamtrate ohne erkrankungsbezogene Ereignisse.
 - p. Operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs).

Verwendete Abkürzungen:

AP: abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; k. A.: keine Angabe; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MHS: Mental Health Summary Score; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Response-Imputation; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PHS: Physical Health Summary Score; PRO2: Patient-reported Outcome 2; PROMIS: Patient-reported Outcomes Measurement Information System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SF 7a: Short Form 7a; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑↑	Vorteil in den Endpunkten kortikosteroidfreie Remission, Symptomatik und Aktivitätsbeeinträchtigung.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑↑	Vorteil im IBDQ-Gesamtscore.
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		

Studien GALAXI 1 und GALAXI 2/3: doppelblinde, multizentrische, RCTs, Guselkumab vs. Ustekinumab

Mortalität (bis Woche 48)

Endpunkt	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamt mortalität^b					
GALAXI 1	38	0 (0)	41	0 (0)	–
GALAXI 2/3	157	0 (0)	160	0 (0)	–
Gesamt					–

Morbidität (bis Woche 48)

Endpunkt	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
kortikosteroidfreie Remission (PRO2)^c					
GALAXI 1	32	17 (53,1)	37	15 (40,5)	1,34 [0,76; 2,34]; 0,311
GALAXI 2/3	157	87 (55,4)	160	73 (45,6)	1,21 [0,97; 1,50]; 0,085
Gesamt ^d					1,23 [1,01; 1,50]; 0,044
Remission (PRO2)^c					
GALAXI 1	32	17 (53,1)	37	15 (40,5)	1,31 [0,79; 2,19]; 0,294
GALAXI 2/3	157	91 (58,0)	160	81 (50,6)	1,14 [0,93; 1,40]; 0,197
Gesamt ^d					1,17 [0,97; 1,41]; 0,104
Darmsymptome (IBDQ – Verbesserung)^e					
GALAXI 1	32	19 (59,4)	37	23 (62,2)	0,95 [0,65; 1,40]; 0,808
GALAXI 2/3	157	101 (64,3)	160	84 (52,5)	1,22 [1,01; 1,47]; 0,043
Gesamt ^d					1,17 [0,99; 1,38]; 0,067
systemische Symptome (IBDQ – Verbesserung)^f					
GALAXI 1	32	18 (56,3)	37	22 (59,5)	0,95 [0,63; 1,43]; 0,790
GALAXI 2/3	157	89 (56,7)	160	83 (51,9)	1,09 [0,89; 1,33]; 0,429
Gesamt ^d					1,06 [0,89; 1,27]; 0,505
Fistelfreiheit^g					
GALAXI 1	32	22 (68,8)	37	25 (67,6)	1,02 [0,73; 1,42]; 0,919
GALAXI 2/3	157	117 (74,5)	160	117 (73,1)	1,02 [0,89; 1,16]; 0,802
Gesamt ^d					1,02 [0,90; 1,15]; 0,764
Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a – Verbesserung)^h					

GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 8,07 Punkte)	32	14 (43,8)	37	14 (37,8)	1,15 [0,65; 2,05]; 0,632
GALAXI 2 / 3 (Verbesserung um ≥ 9 Punkte)	157	60 (38,2)	160	47 (29,4)	1,30 [0,95; 1,78]; 0,101
Gesamt					1,26 [0,96; 1,66]; 0,096 ⁱ
Symptomatik – Verbesserung					
PGIC ^j					
GALAXI 1	32	24 (75,0)	37	23 (62,2)	1,21 [0,88; 1,67]; 0,245
GALAXI 2/3	157	120 (76,4)	160	101 (63,1)	1,21 [1,04; 1,40]; 0,013
Gesamt ^d					1,21 [1,06; 1,38]; 0,005
PGIS ^k					
GALAXI 1	32	20 (62,5)	37	18 (48,6)	1,28 [0,84; 1,97]; 0,251
GALAXI 2/3	157	101 (64,3)	160	73 (45,6)	1,40 [1,13; 1,72]; 0,002
Gesamt ^d					1,39 [1,15; 1,67]; 0,001
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS – Verbesserung)^l					
GALAXI 1	32	19 (59,4)	37	20 (54,1)	1,10 [0,72; 1,67]; 0,659
GALAXI 2/3	157	83 (52,9)	160	79 (49,4)	1,07 [0,86; 1,33]; 0,544
Gesamt ^d					1,08 [0,89; 1,30]; 0,453
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)^q					
GALAXI 1	32	22 (68,8)	37	20 (54,1)	1,27 [0,87; 1,86]; 0,214
GALAXI 2/3	157	96 (61,1)	160	83 (51,9)	1,17 [0,97; 1,43]; 0,107
Gesamt ^d					1,20 [1,01; 1,42]; 0,043

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (zu Woche 48)

Endpunkt	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
IBDQ-Gesamtscore – Verbesserung^m					
GALAXI 1	32	20 (62,5)	37	22 (59,5)	1,05 [0,72; 1,53]; 0,802
GALAXI 2/3	157	97 (61,8)	160	76 (47,5)	1,29 [1,05; 1,59]; 0,015
Gesamt ^d					1,25 [1,04; 1,49]; 0,016
Darmsymptome^e					
GALAXI 1	32	19 (59,4)	37	23 (62,2)	0,95 [0,65; 1,40]; –
GALAXI 2/3	157	101 (64,3)	160	84 (52,5)	1,22 [1,01; 1,47]; –
Gesamt ^d					1,17 [0,99; 1,38]; –
systemische Symptome^f					
GALAXI 1	32	18 (56,3)	37	22 (59,5)	0,95 [0,63; 1,43]; –
GALAXI 2/3	157	89 (56,7)	160	83 (51,9)	1,09 [0,89; 1,33]; –
Gesamt ^d					1,06 [0,89; 1,27]; –
emotionale Funktionⁿ					
GALAXI 1	32	17 (53,1)	37	23 (62,2)	0,85 [0,56; 1,29]; –
GALAXI 2/3	157	87 (55,4)	160	65 (40,6)	1,36 [1,08; 1,73]; –
Gesamt ^d					1,24 [1,01; 1,52]; –
soziale Funktionⁿ					
GALAXI 1	32	20 (62,5)	37	23 (62,2)	1,00 [0,69; 1,46]; –
GALAXI 2/3	157	96 (61,1)	160	78 (48,8)	1,24 [1,02; 1,52]; –
Gesamt ^d					1,20 [1,01; 1,43]; –
PROMIS-29 – Verbesserungⁿ					
körperlicher Summenscore (PHS)					
GALAXI 1		keine geeigneten Daten ^m			
GALAXI 2/3	157	57 (36,3)	160	56 (35,0)	1,04 [0,77; 1,41]; 0,810
psychischer Summenscore (MHS)					
GALAXI 1		keine geeigneten Daten ^m			
GALAXI 2/3	157	73 (46,5)	160	61 (38,1)	1,22 [0,93; 1,58]; 0,150
körperliche Funktionsfähigkeit					

GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 5,10 Punkte)	32	12 (37,5)	37	11 (29,7)	1,25 [0,65; 2,42]; –
GALAXI 2/3 (Verbesserung um ≥ 7 Punkte)	157	55 (35,0)	160	52 (32,5)	1,08 [0,79; 1,48]; –
Angst					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 6,20 Punkte)	32	8 (25,0)	37	16 (43,2)	0,58 [0,28; 1,17]; –
GALAXI 2/3 (Verbesserung um ≥ 7 Punkte)	157	53 (33,8)	160	55 (34,4)	0,98 [0,72; 1,34]; –
Depressivität					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 5,76 Punkte)	32	11 (34,4)	37	17 (45,9)	0,75 [0,41; 1,36]; –
GALAXI 2/3 (Verbesserung um ≥ 7 Punkte)	157	49 (31,2)	160	44 (27,5)	1,14 [0,81; 1,60]; –
Erschöpfung					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 6,32 Punkte)	32	20 (62,5)	37	18 (48,6)	1,29 [0,84; 1,98]; –
GALAXI 2/3 (Verbesserung um ≥ 7 Punkte)	157	71 (45,2)	160	61 (38,1)	1,18 [0,91; 1,54]; –
Schlafbeeinträchtigung					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 6,20 Punkte)	32	11 (34,4)	37	12 (32,4)	1,06 [0,54; 2,08]; –
GALAXI 2/3 (Verbesserung um ≥ 7 Punkte)	157	40 (25,5)	160	41 (25,6)	1,00 [0,68; 1,46]; –
Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 5,51 Punkte)	32	14 (43,8)	37	20 (54,1)	0,81 [0,49; 1,34]; –
GALAXI 2/3 (Verbesserung um ≥ 7 Punkte)	157	64 (40,8)	160	60 (37,5)	1,08 [0,82; 1,43]; –

Beeinträchtigung durch Schmerzen					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 5,10 Punkte)	32	18 (56,3)	37	20 (54,1)	1,04 [0,68; 1,58]; –
GALAXI 2/3 (Verbesserung um ≥ 7 Punkte)	157	76 (48,4)	160	71 (44,4)	1,09 [0,85; 1,39]; –
Schmerzintensität					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 3 Punkte)	32	16 (50,0)	37	18 (48,6)	1,03 [0,62; 1,68]; –
GALAXI 2/3 (Verbesserung um ≥ 3 Punkte)	157	82 (52,2)	160	70 (43,8)	1,19 [0,94; 1,50]; –
Gesamt ^d					1,16 [0,94; 1,43]; –

Nebenwirkungen (bis Woche 48)^o

Endpunkt	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)					
GALAXI 1	38	28 (73,7)	41	32 (78,0)	–
GALAXI 2/3	156	117 (75,0)	160	120 (75,0)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
GALAXI 1	38	3 (7,9)	41	4 (9,8)	0,78 [0,19; 3,21]; 0,734
GALAXI 2/3	156	12 (7,7)	160	17 (10,6)	0,72 [0,35; 1,48]; 0,379
Gesamt ^d					0,74 [0,39; 1,39]; 0,350
Abbruch wegen UEs					
GALAXI 1	38	1 (2,6)	41	1 (2,4)	1,00 [0,07; 14,85]; 1,000
GALAXI 2/3	156	9 (5,8)	160	7 (4,4)	1,38 [0,53; 3,56]; 0,512
Gesamt ^d					1,29 [0,52; 3,20]; 0,583
Infektionen^p					

GALAXI 1	38	12 (31,6)	41	13 (31,7)	0,98 [0,52; 1,88]; 0,962
GALAXI 2/3	156	65 (41,7)	160	69 (43,1)	0,97 [0,76; 1,26]; 0,844
Gesamt ^d					0,97 [0,76; 1,23]; 0,808

- a. RR, KI und p-Wert auf Studienebene: CMH-Methode; stratifiziert nach GALAXI 1: CDAI-Score zu Studienbeginn (≤ 300 oder > 300) und GALAXI 2/3: CDAI-Score zu Studienbeginn (≤ 300 oder > 300), SES-CD-Score zu Studienbeginn (≤ 12 oder > 12) und Behandlung mit Kortikosteroiden zu Studienbeginn (ja/nein); in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden fehlende Werte mittels NRI ersetzt.
- b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
- c. Prädefiniert als tagesdurchschnittliche SF ≤ 3 und tagesdurchschnittliche AP ≤ 1 zu Woche 48. Gleichzeitig galt, dass beide Werte zu Woche 48 nicht schlechter sein durften als zu Studienbeginn. Für die kortikosteroidfreie Remission galt zusätzlich, dass die Patientin bzw. der Patient mindestens für eine Dauer von 90 Tagen vor Woche 48 nicht mit Kortikosteroiden behandelt worden sein durfte. Eine tagesdurchschnittliche SF ≤ 3 zu Woche 48 wiesen im Interventionsarm vs. Vergleichsarm in GALAXI 1 62,5 % vs. 56,8 % und in GALAXI 2 / 3 71,3 % vs. 61,9 % Patientinnen und Patienten auf. Einen tagesdurchschnittlichen AP ≤ 1 zu Woche 48 wiesen im Interventionsarm vs. Vergleichsarm in GALAXI 1 75,0 % vs. 48,6 % und in GALAXI 2 / 3 65,0 % vs. 62,5 % Patientinnen und Patienten auf. Für Steroidfreiheit für die Dauer von mindestens 90 Tage vor Woche 48 liegen keine Angaben für die relevante Teilpopulation vor. Bezogen auf Patientinnen und Patienten der primären Analysepopulation der jeweiligen Studie, die zu Studienbeginn mit oralen Kortikosteroiden (einschließlich Budesonid / Beclomethason) behandelt wurden, bestand Steroidfreiheit für mindestens 90 Tage vor Woche 48 wie folgt (Guselkumab vs. Ustekinumab), GALAXI 1: 67 % vs. 62 %; GALAXI 2: 70 % vs. 57 %; GALAXI 3: 69 % vs. 72 %.
- d. Metaanalyse, Modell mit festem Effekt (Verfahren nach Mantel und Haenszel); Metaanalyse des pU basiert nicht auf den angegebenen Studienergebnissen aus der jeweiligen CMH-Auswertung mit Stratifizierung, sondern auf den unstratifizierten Vierfeldertafeln für GALAXI 1 sowie GALAXI 2/3.
- e. Eine Zunahme des Scores um ≥ 9 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 10 bis 70).
- f. Eine Zunahme des Scores um $\geq 4,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 5 bis 35).
- g. Definiert als vollständige Abwesenheit von offenen oder ableitenden Fisteln zu Woche 48.
- h. 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).
- i. Metaanalyse, eigene Berechnung: Modell mit festem Effekt (inverse Varianz).
- j. Definiert als jegliche Verbesserung („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“ oder „leicht verbessert“).
- k. Definiert als jegliche Verbesserung der Symptomschwere auf einer fünfstufigen Skala („keine Symptome“, „mild“, „moderat“, „schwer“ und „sehr schwer“) gegenüber Studienbeginn.
- l. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
- m. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skalen: 32 bis 224 [Gesamtscore] bzw. 12 bis 84 [emotionale Funktion] bzw. 5 bis 35 [soziale Funktion]).
- n. Eine Zunahme des PHS um $\geq 6,12$ Punkte bzw. des MHS um $\geq 6,42$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen. Für den PHS und den MHS des PROMIS-29 v2.0 sind 7 Punkte jeweils eine geeignete Annäherung für ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite.
- o. Gesamtrate ohne erkrankungsbezogene Ereignisse.
- p. Operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs).
- q. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10).

Verwendete Abkürzungen:

AP: abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; k. A.: keine Angabe; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MHS: Mental Health Summary Score; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Response-Imputation; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PHS: Physical Health Summary Score; PRO2: Patient-reported Outcome 2; PROMIS: Patient-reported Outcomes Measurement Information System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SF 7a: Short Form 7a; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes

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

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

circa 7 300 – 41 700 Patientinnen und Patienten

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

circa 5 300 – 36 600 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) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. September 2025):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Guselkumab	17 290,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	12 193,92 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	10,49 €
Gesamt:	12 204,41 €
Infliximab	16 898,75 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	10,49 €
Gesamt:	16 888,26 €
Risankizumab	19 003,99 €
Ustekinumab	11 798,81 €
Vedolizumab	14 783,13 €

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

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Guselkumab	17 290,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	12 193,92 € 10,49 € 12 204,41 €
Infliximab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	16 898,75 € 10,49 € 16 888,26 €
Risankizumab	19 003,99 €
Upadacitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	14 166,34 € - 18 079,83 € 10,49 € 14 176,83 € - 18 079,83 €
Ustekinumab	11 798,81 €
Vedolizumab	14 783,13 €

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 mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen
- 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

Unternehmern. 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 22.01.2026 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 31. 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 (ggf.: 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: Morbus Crohn, vorbehandelt) - Gemeinsamer Bun



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Guselkumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Guselkumab
- **Handelsname:** Tremfya
- **Therapeutisches Gebiet:** Morbus Crohn (Krankheiten des Verdauungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Johnson & Johnson
- **Vorgangsnummer:** 2025-06-01-D-1216

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 1,49 MB)

Modul 4A

(PDF 15,33 MB)

Anhang zu Modul 4A

(PDF 15,19 MB)

Modul 4B

(PDF 16,10 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1231/>

01.09.2025 - Seite 1 von 5

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,16 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Guselkumab (Tremfya)

Tremfya ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn 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 mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Guselkumab:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Guselkumab:

- Adalimumab oder
- Infliximab oder
- Risankizumab 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1231/>

01.09.2025 - Seite 2 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Guselkumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt) - Gemeinsamer Bundesausschuss
Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,21 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 264,76 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 Ärztesgesellschaften 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-1216*). 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

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1231/>

01.09.2025 - Seite 4 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Guselkumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt) - Gemeinsamer Bundesausschuss

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.12.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.06.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Oktober 2025 um 12:15 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

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
ratiopharm GmbH	12.09.2025
Dr. Falk Pharma GmbH	17.09.2025
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	18.09.2025
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
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	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. Dietz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Fr. Haag	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Hencke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Hr. Dykukha	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Oeller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Lilly Deutschland GmbH						
Fr. Glatte	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Rösemann	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. Sünwoldt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. 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-1216
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) A25-75 vom 28.08.2025 (veröffentlicht auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschuss am 01.09.2025) (1) zum Wirkstoff Guselkumab (Tremfya®) für die Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, 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-1216). Johnson & Johnson nimmt zu folgenden Themen Stellung: 1. Guselkumab zeigt einen Zusatznutzen in der Morbidität Der im Dossier für die Morbidität abgeleitete Zusatznutzen in der Fragestellung 2 wird in der vorliegenden Stellungnahme durch die Nachreichung der Analysen des WPAI-CD Item 6 sowie des PGIC und PGIS mit Schwellenwert ≥ 1 bestärkt. Es kann zudem gezeigt werden, dass die bedeutenden Vorteile von Guselkumab in der Anhaltenden PRO-2 Remission auch bei gleichzeitiger 90-Tage Kortikosteroidfreiheit bestehen bleiben. Die anhaltende PRO-2 Remission berücksichtigt mögliche Änderungen im Zeitverlauf und bildet eine anhaltende weitgehende Symptombefreiheit in Bezug auf die Leitsymptome abdomineller Schmerz und chronische Durchfälle adäquat ab. Aus der Symptomatik der Patienten im Anwendungsgebiet ergibt sich somit unmittelbar, dass zu Baseline eine ausgeprägte Symptomatik vorlag, die als schwer bzw. schwerwiegend	In der Kategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Kortikosteroidfreie Remission (PRO2), Symptomatik (PGIC bzw. PGIS) und Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Guselkumab gegenüber Ustekinumab. Für die Endpunkte Darmsymptome und systemische Symptome (IBDQ), Fistelfreiheit, Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
betrachtet werden kann. Somit ist der Effekt im Endpunkt <i>90-Tage Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission</i> nicht als geringfügig einzustufen. Es zeigen sich für die Fragestellung 2 in den Morbiditätsendpunkten <i>90-Tage Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission</i>, <i>Anhaltende PRO-2 Remission</i>, der <i>Globalen Einschätzung der Schwere (PGIS)</i> bzw. der <i>Veränderung der MC-Erkrankung durch den Patienten (PGIC)</i> sowie im <i>WPAI-CD Item 6</i> konsistente, statistisch signifikante und patientenrelevante Vorteile für die Therapie mit Guselkumab bei der Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn. Die Effekte bleiben auch in den ergänzenden Analysen und unter Verwendung unterschiedlicher Schwellenwerte statistisch signifikant. Die starken und konsistenten Vorteile der Therapie mit Guselkumab beim Erreichen wesentlicher Therapieziele belegen für die Teilpopulation B des MC insgesamt einen Zusatznutzen von Guselkumab in der Morbidität. Tabelle 1: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Morbiditätsendpunkte (Fragestellung 2) <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ergebnisse zu den Endpunkten der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 (Guselkumab vs. Ustekinumab)</th><th>Metaanalyse^a Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Morbidität</td></tr> <tr> <td>Anhaltende PRO-2 Remission</td><td>RR: 1,45 [1,12; 1,88]; p=0,005</td></tr> <tr> <td>Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90-Tage)</td><td>RR: 1,23 [1,01; 1,50]; p=0,044</td></tr> </tbody> </table>	Ergebnisse zu den Endpunkten der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 (Guselkumab vs. Ustekinumab)	Metaanalyse ^a Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48	Morbidität		Anhaltende PRO-2 Remission	RR: 1,45 [1,12; 1,88]; p=0,005	Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90-Tage)	RR: 1,23 [1,01; 1,50]; p=0,044	
Ergebnisse zu den Endpunkten der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 (Guselkumab vs. Ustekinumab)	Metaanalyse ^a Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48								
Morbidität									
Anhaltende PRO-2 Remission	RR: 1,45 [1,12; 1,88]; p=0,005								
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90-Tage)	RR: 1,23 [1,01; 1,50]; p=0,044								

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
90-Tage Kortikosteroidfreiheit + Anhaltende PRO-2 Remission (ergänzend) ^b	RR: 1,54 [1,17; 2,03]; p=0,0019	
PGIC ≥1 (ein wenig besser / mäßig besser oder viel besser) ^b	RR: 1,21 [1,06; 1,38]; p=0,0051	
PGIC ≥2 (mäßig besser oder viel besser)	RR: 1,35 [1,12; 1,62]; p=0,002	
PGIS ≥1 ^b	RR: 1,39 [1,15; 1,67]; p=0,0005	
WPAI-CD Item 6 ^b	RR: 1,20 [1,01; 1,42]; p=0,0428	
a: Metaanalyse aus GALAXI 1 und den gepoolten Daten aus GALAXI 2/3. Modell mit festen Effekten unter Verwendung der Methode nach Mantel und Haenszel (vgl. Kapitel 4.2.5.3 des Modul 4B) b: Nachreichung mit der Stellungnahme Abkürzungen: CD: Crohn's Disease (Morbus Crohn); KI: Konfidenzintervall; PGIC: Patient's Global Impression of Change; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; PRO-2: Abdomineller Schmerz und Stuhlfrequenz Komponenten aus dem CDAI-Instrument; PROMIS-29: Patient Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; RR: Relatives Risiko; vs.: versus, WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Quelle: (2, 3)		
2. Aus der Metaanalyse lässt sich in der Aussagesicherheit mindestens ein „Hinweis“ ableiten Die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sind sowohl für sich genommen als auch in der gepoolten Auswertung mindestens als Evidenz der Stufe Ib einzuordnen. Auch unter der Annahme, dass es sich nicht um unabhängige Studien handelt, ist nicht		Bei den Ergebnissen zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der Grund der hohe Anteil bzw. sich zwischen den Armen unterscheidende Anteil mittels Non-Response-Imputation (NRI) ersetzter Werte. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ersichtlich, inwiefern dies in der vorliegenden Datensituation eine Limitation darstellt oder zu zusätzlicher Unsicherheit führt. Die Hauptanalyse basiert unter dieser Annahme nach wie vor auf der metaanalytischen Zusammenfassung von 2 unabhängigen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und aktiv-kontrollierten Studien (GALAXI 1 und GALAXI 2/3) und entspricht daher gemäß der AM-NutzenV (4) der höchsten Evidenzstufe Ia. Fehlende Werte werden für die Betrachtung der Morbidität sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowohl für Fragestellung 1 als auch für Fragestellung 2 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 der deutschen RUN-CD Registerstudie ergibt sich ein Anteil von 79,9% der mit Ustekinumab behandelten MC-Patienten, die unmittelbar nach einer Induktionstherapie mit Ustekinumab in der Erhaltungstherapie auf das 8-wöchige Dosierungsintervall eingestellt werden (5). Die Dosierung der Vergleichstherapie stellt somit einen Standard im deutschen Versorgungskontext dar. Im Weiteren nimmt Johnson & Johnson zu folgendem Thema Stellung: • Sensitivitätsanalyse - Verfahren nach Mantel und Haenszel und Inverse Varianzmethode Inhaltsverzeichnis: 1. Guselkumab zeigt einen Zusatznutzen in der Morbidität 1.1. Signifikante Verbesserung der Symptomatik in Endpunkten PGIC und PGIS mit Schwellenwert ≥ 1	liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt, da ein hoher Anteil von Therapieabbrüchen aus anderen Gründen als UEs vorliegt. In der Gesamtschau kann jedoch bei metaanalytischer Zusammenfassung der Ergebnisse ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1.2. Die Anhaltende PRO-2 Remission ist ein bewertungsrelevanter Endpunkt 1.3. Effekt auf Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission nicht nur geringfügig 1.4. Nachreichung WPAI-CD Item 6 2. Aus der Metaanalyse lässt sich in der Aussagesicherheit mindestens ein „Hinweis“ ableiten 2.1. Aus der Interpretation von GALAXI 2 und GALAXI 3 als eine zusammenhängende Studie ergibt sich keine zusätzliche Unsicherheit 2.2. Die Analysen unter Verwendung der Non-Response-Imputation führen nicht zu erhöhter Unsicherheit 2.3. Aus der Dosierung von Guselkumab ergibt sich keine relevante Unsicherheit für die Nutzenbewertung 2.4. Aus der Dosierung von Ustekinumab im Vergleichsarm ergibt sich keine relevante Unsicherheit für die Nutzenbewertung 3. Sensitivitätsanalyse - Verfahren nach Mantel und Haenszel und Inverse Varianzmethode	

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 50 Z. 36 ff. S. I.51 Z. 6ff.	1. Guselkumab zeigt einen Zusatznutzen in der Morbidität 1.1. Signifikante Verbesserung der Symptomatik in Endpunkten PGIC und PGIS mit Schwellenwert ≥ 1 <u>Zitat IQWiG:</u> <i>„Sowohl PGIC als auch PGIS wurden in allen GALAXI-Studien erhoben. Für die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 wurden jedoch keine Responderanalysen zur Verbesserung um mindestens 1 Punkt prädefiniert und durchgeführt. Somit liegen für GALAXI 2 / 3 keine Auswertungen für diese Operationalisierung vor [...]“</i> <i>Leichte aber spürbare Verbesserungen werden unter Verwendung der Responseschwelle Verbesserung um mindestens 2 Punkte bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Die Responderanalysen mit dem Kriterium Verbesserung um mindestens 1 Punkt berücksichtigen dagegen jegliche durch die Patientin oder den Patienten berichteten Verbesserung und bilden eine Verbesserung der Symptomatik somit adäquat und umfänglich ab. Die Responderanalysen zur Verbesserung um mindestens 1 Punkt werden daher für die Nutzenbewertung herangezogen.“</i> Anmerkung:	In der Kategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Kortikosteroidfreie Remission (PRO2), Symptomatik (PGIC bzw. PGIS) und Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Guselkumab gegenüber Ustekinumab. Für die Endpunkte Darmsymptome und systemische Symptome (IBDQ), Fistelfreiheit, Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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 beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mit der vorliegenden Stellungnahme werden die Analysen der gepoolten Studien GALAXI 2/3 für die Endpunkte PGIS und PGIC mit dem Schwellenwert ≥ 1 nachgereicht und mit den entsprechenden präspezifizierten Analysen der Studie GALAXI 1 (s. Dossier Modul 4 A (6) und 4 B (2)) metaanalytisch zusammengefasst. Die Analysen unter Verwendung des Schwellenwerts ≥ 1 waren für die Studie GALAXI 2 und GALAXI 3 nicht präspezifiziert (7) und wurden daher für das Dossier initial nicht ausgewertet. Die Methodik entspricht der Beschreibung des Abschnitt 4.2.5 des Modul 4 (2, 6). Die vollständigen Ergebnisse für Fragestellung 1 sind in den Anhängen A und B der vorliegenden Stellungnahme dargestellt, relevante Subgruppenanalysen für beide Fragestellungen sind im Zusatzanalysendokument (3) enthalten. Für die Fragestellung 1 ergeben sich unter Verwendung des Schwellenwerts ≥ 1 in der Metaanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Guselkumab und Ustekinumab in den Endpunkten PGIC und PGIS (Anhängen A und B). Für die Fragestellung 2 zeigen sich unter Verwendung des Schwellenwerts ≥ 1 in der Metaanalyse statistisch signifikante Vorteile für die Therapie mit Guselkumab sowohl im Endpunkt PGIC als auch im Endpunkt PGIS (Tabelle 2, Abbildung 1 und Abbildung 2). Dies bestätigt und ergänzt die bereits in den Analysen des Schwellenwerts ≥ 2 gezeigten statistisch signifikanten (PGIC) bzw. numerisch vorteilhaften (PGIS) Ergebnisse aus dem Dossier (2). Es ergeben sich konsistente Ergebnisse bei Verwendung der beiden Schwellenwerte ≥ 2 und ≥ 1 in den Endpunkten PGIS und PGIC. Sowohl für den Endpunkt PGIC als auch	

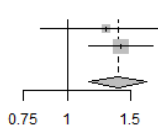
Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	für den Endpunkt PGIS spiegelt eine Veränderung um mindestens 2 Punkte einen stärkeren Rückgang der Symptomatik wider als eine Veränderung um mindestens 1 Punkt, weshalb auch die Analysen mit dem Schwellenwert ≥ 2 für die Nutzenbewertung herangezogen werden können. <i>Tabelle 2: Ergebnisse der PGIC und PGIS mit Schwellenwert ≥ 1 der Studien GALAXI 1 und GALAXI 2/3 zu Woche 48 (Fragestellung 2)</i> <table><tr><td></td><td>Guselkumab</td><td>Ustekinumab</td><td colspan="3">Guselkumab vs. Ustekinumab</td></tr><tr><td></td><td>Patienten mit Ereignis n/N (%)^a</td><td>Patienten mit Ereignis n/N (%)^a</td><td>OR [95%-KI] p-Wert^b</td><td>RR [95%-KI] p-Wert^b</td><td>RD [95%-KI] p-Wert^b</td></tr><tr><td colspan="6">PGIS Schwellenwert ≥ 1</td></tr><tr><td>GALAXI 1</td><td>20/32 (62,5%)</td><td>18/37 (48,6%)</td><td>1,75 [0,67; 4,59] p=0,2562</td><td>1,28 [0,84; 1,97] p=0,2507</td><td>13,80% [-9,50%; 37,10%] p=0,2443</td></tr><tr><td>Gepoolt GALAXI 2/3</td><td>101/157 (64,3%)</td><td>73/160 (45,6%)</td><td>2,09 [1,33; 3,29]; p= 0,0012</td><td>1,40 [1,13; 1,72]; p= 0,0016</td><td>18,1% [7,3%; 28,9%]; p=0,0010</td></tr><tr><td colspan="6">PGIC Schwellenwert ≥ 1</td></tr></table>		Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab				Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	PGIS Schwellenwert ≥ 1						GALAXI 1	20/32 (62,5%)	18/37 (48,6%)	1,75 [0,67; 4,59] p=0,2562	1,28 [0,84; 1,97] p=0,2507	13,80% [-9,50%; 37,10%] p=0,2443	Gepoolt GALAXI 2/3	101/157 (64,3%)	73/160 (45,6%)	2,09 [1,33; 3,29]; p= 0,0012	1,40 [1,13; 1,72]; p= 0,0016	18,1% [7,3%; 28,9%]; p=0,0010	PGIC Schwellenwert ≥ 1						
	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab																																			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b																																	
PGIS Schwellenwert ≥ 1																																						
GALAXI 1	20/32 (62,5%)	18/37 (48,6%)	1,75 [0,67; 4,59] p=0,2562	1,28 [0,84; 1,97] p=0,2507	13,80% [-9,50%; 37,10%] p=0,2443																																	
Gepoolt GALAXI 2/3	101/157 (64,3%)	73/160 (45,6%)	2,09 [1,33; 3,29]; p= 0,0012	1,40 [1,13; 1,72]; p= 0,0016	18,1% [7,3%; 28,9%]; p=0,0010																																	
PGIC Schwellenwert ≥ 1																																						

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>						
	GALAXI 1	24/32 (75,0%)	23/37 (62,2%)	1,85 [0,65; 5,26] p=0,2480	1,21 [0,88; 1,67] p=0,2450	13,00% [-8,60%; 34,50%] p=0,2375	
	Gepoolt GALAXI 2/3	120/157 (76,4%)	101/160 (63,1%)	1,87 [1,14; 3,04]; p= 0,0120	1,21 [1,04; 1,40]; p= 0,0130	13,0% [3,0%; 23,1%]; p=0,0109	
	a: Analyse-Population: PAS der Studie GALAXI 1 und die gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation B 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300) für GALAXI 1 bzw. CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12) und Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein) für GALAXI 2/3. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse Population; NRI: Non-Responder Imputation; PGIC: Patient's Global Impression of Change; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (3)						

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	PGIS (Cut off ≥ 1) - Fragestellung 2 <table><thead><tr><th>Study</th><th>Experimental Events</th><th>Experimental Total</th><th>Control Events</th><th>Control Total</th><th>Risk Ratio</th><th>RR</th><th>95%-CI</th><th>Weight</th></tr></thead><tbody><tr><td>G1</td><td>20</td><td>32</td><td>18</td><td>37</td><td></td><td>1.28</td><td>[0.84; 1.97]</td><td>18.8%</td></tr><tr><td>Pooled G2+G3</td><td>101</td><td>157</td><td>73</td><td>160</td><td></td><td>1.41</td><td>[1.15; 1.73]</td><td>81.2%</td></tr><tr><td>Common effect model</td><td></td><td>189</td><td></td><td>197</td><td></td><td>1.39</td><td>[1.15; 1.67]</td><td>100.0%</td></tr></tbody></table> Heterogeneity: $I^2 = 0.0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0.6999$ Test for overall effect: $z = 3.46$ ($p = 0.0005$) 	Study	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Risk Ratio	RR	95%-CI	Weight	G1	20	32	18	37		1.28	[0.84; 1.97]	18.8%	Pooled G2+G3	101	157	73	160		1.41	[1.15; 1.73]	81.2%	Common effect model		189		197		1.39	[1.15; 1.67]	100.0%	
Study	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Risk Ratio	RR	95%-CI	Weight																														
G1	20	32	18	37		1.28	[0.84; 1.97]	18.8%																														
Pooled G2+G3	101	157	73	160		1.41	[1.15; 1.73]	81.2%																														
Common effect model		189		197		1.39	[1.15; 1.67]	100.0%																														

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. 43, Z. 3 ff.	PGIC (Cut off ≥ 1) - Fragestellung 2 <table><thead><tr><th>Study</th><th>Experimental Events</th><th>Experimental Total</th><th>Control Events</th><th>Control Total</th><th>Risk Ratio</th><th>RR</th><th>95%-CI</th><th>Weight</th></tr></thead><tbody><tr><td>G1</td><td>24</td><td>32</td><td>23</td><td>37</td><td></td><td>1.21</td><td>[0.88; 1.66]</td><td>17.6%</td></tr><tr><td>Pooled G2+G3</td><td>120</td><td>157</td><td>101</td><td>160</td><td></td><td>1.21</td><td>[1.05; 1.40]</td><td>82.4%</td></tr><tr><td>Common effect model</td><td></td><td>189</td><td></td><td>197</td><td></td><td>1.21</td><td>[1.06; 1.38]</td><td>100.0%</td></tr></tbody></table> Heterogeneity: $I^2 = 0.0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0.9843$ Test for overall effect: $z = 2.80$ ($p = 0.0051$) Abbildung 2: Forest Plot - PGIC mit Schwellenwert ≥ 1 Metaanalyse der Studien GALAXI 1 und GALAXI 2/3 zu Woche 48 (Fragestellung 2) Quelle: (3, 8) Vorgeschlagene Änderung: Sowohl die Verbesserung um den Schwellenwert ≥ 1 als auch um den Schwellenwert ≥ 2 stellen in der vorliegenden Datensituation bewertungsrelevante Operationalisierungen für die Nutzenbewertung dar. Basierend auf den im Dossier eingereichten Analysen unter Verwendung des Schwellenwerts ≥ 2 und den in der vorliegenden Stellungnahme nachgereichten Analysen unter Verwendung des Schwellenwerts ≥ 1 zeigen sich in der Fragestellung 2 konsistente Vorteile für Guselkumab bei der Einschätzung des globalen (MC-bezogenen) Gesundheitszustandes durch den Patienten. Daraus ergibt sich in der Fragestellung 2 ein Zusatznutzen in der Morbidität durch die Therapie mit Guselkumab.	Study	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Risk Ratio	RR	95%-CI	Weight	G1	24	32	23	37		1.21	[0.88; 1.66]	17.6%	Pooled G2+G3	120	157	101	160		1.21	[1.05; 1.40]	82.4%	Common effect model		189		197		1.21	[1.06; 1.38]	100.0%	
Study	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Risk Ratio	RR	95%-CI	Weight																														
G1	24	32	23	37		1.21	[0.88; 1.66]	17.6%																														
Pooled G2+G3	120	157	101	160		1.21	[1.05; 1.40]	82.4%																														
Common effect model		189		197		1.21	[1.06; 1.38]	100.0%																														

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. 44, Z. 28 ff.	1.2 Die Anhaltende PRO-2 Remission ist ein bewertungsrelevanter Endpunkt <u>Zitat IQWiG:</u> <i>Im Modul 4 A legt der pU zur Remission mehrere Operationalisierungen vor:</i> • <i>Remission zu Woche 48</i> • <i>anhaltende Remission (Remission bei ≥ 80 % aller Erhebungen zwischen Woche 12 und 48 einschließlich, was mindestens 8 von 10 Erhebungen entspricht, immer einschließlich einer Remission zu Woche 48)</i> • <i>punktuell kortikosteroidfreie Remission zu Woche 48</i> • <i>kortikosteroidfreie Remission zu Woche 48 mit Kortikosteroidfreiheit von mindestens 90 Tagen vor Woche 48</i> <i>Die 90-Tage kortikosteroidfreie Remission wird darüber hinaus als Operationalisierung für eine nachhaltigere Remission betrachtet. Bei den Operationalisierungen Remission zu Woche 48, anhaltende Remission und punktuell kortikosteroidfreie Remission werden dagegen auch Patientinnen und Patienten als Responder betrachtet, die eine Remission nur unter Kortikosteroiden erreichen oder diese zumindest während der 90 Tage vor Woche 48 erhalten haben. [...] Die Ergebnisse zum Endpunkt Remission (PRO2) werden ergänzend dargestellt.</i> Anmerkung: Das IQWiG zieht zur Bewertung der Remission die 90-Tage kortikosteroidfreie PRO-2 Remission heran und betrachtet ergänzend die punktuelle PRO-2 Remission zu	Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für eine weitere Operationalisierung der Remission als 90-Tage-Kortikosteroidfreiheit + anhaltende Remission (PRO2) vor. Für die Nutzenbewertung ist in der Regel von Interesse, ob sich eine Patientin oder ein Patient zu einem relevanten Zeitpunkt in Remission befindet. In der vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Stellungnahme nachgereichten Operationalisierung wurde ein Zeitraum beginnend bereits in Woche 12 (Woche 12 bis Woche 48) für die Beurteilung der anhaltenden Remission (PRO2) herangezogen. Dies erscheint nicht sachgerecht, da nicht ausgeschlossen ist, dass Patientinnen und Patienten auch nach Woche 12 noch eine Remission erreichen können. Das spiegelt sich auch in den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten wider, in denen auch nach Woche 12 noch ein relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten in den Gesamtpopulationen der GALAXI Studien die symptomatische Remission erreichen.

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)
	Woche 48. Das Heranziehen der <i>90-Tage kortikosteroidfreien Remission</i> wird damit begründet, dass es sich um eine „nachhaltigere Remission“ handelt. Der Aspekt der Nachhaltigkeit ergibt sich bei dieser Definition ausschließlich aus der anhaltenden Kortikosteroidfreiheit, die <i>PRO-2 Remission</i> fließt jedoch punktuell zum Zeitpunkt der Erhebung zu Woche 48 in die Betrachtung ein. Beim MC handelt es sich um eine chronisch verlaufende Erkrankung, deren Symptomatik fluktuieren kann. Eine zügige und anschließend anhaltende Remission gehört daher zu den wichtigsten Therapiezielen im MC (9, 10). Aufgrund der schweren Auswirkungen der Symptomatik auf den Patienten wird empfohlen, den Erfolg der Behandlung in Bezug auf die Symptomatik frühzeitig und anschließend regelmäßig zu erfassen (9). Die anhaltende PRO-2 Remission berücksichtigt mögliche Änderungen der Symptomatik im Zeitverlauf und bildet den Erkrankungsverlauf durch eine anhaltende weitgehende Symptommfreiheit in Bezug auf die Leitsymptome des MC, abdomineller Schmerz und chronische Durchfälle, adäquat ab. Dieser Aspekt bleibt unberücksichtigt, wenn die Analysen nur zu einem bestimmten Zeitpunkt erfasst werden. Für die Betrachtung nachhaltiger therapeutischer Effekte wäre es demnach sachgerecht, sowohl die anhaltende Kortikosteroidfreiheit, hier abgebildet über den 90-Tage Zeitraum bis zur Woche 48 Visite, als auch die anhaltende PRO-2 Remission für die Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. Um die Anmerkung vom IQWiG zu adressieren, dass „[b]ei den Operationalisierungen <i>Remission</i> zu Woche 48, <i>anhaltende Remission</i> und <i>punktuell kortikosteroidfreie Remission</i> [...] dagegen auch Patientinnen und Patienten als Responder betrachtet [werden], die eine Remission nur unter Kortikosteroiden erreichen oder diese	Die vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichte Operationalisierung 90-Tage Kortikosteroidfreiheit + anhaltende Remission (PRO2) wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>					
	zumindes während der 90 Tage vor Woche 48 erhalten haben. [...]“, wurden post-hoc Analysen für eine Kombination der beiden präspezifizierten Endpunkte <i>90-Tage Kortikosteroidfreiheit</i> und <i>Anhaltende PRO-2 Remission</i> durchgeführt. Damit wird untersucht, ob die statistisch signifikanten Vorteile von Guselkumab gegenüber Ustekinumab in der anhaltenden PRO-2 Remission auch dann gezeigt werden können, wenn nur diejenigen Patienten betrachtet werden, die eine anhaltende PRO-2 Remission bei nachhaltiger (d. h. 90-Tage) Kortikosteroidfreiheit erreichen. Als Responder zählen diejenigen Patienten, die die Kriterien für beide Endpunkte erfüllen, das heißt sowohl im Zeitraum von 90 Tagen bis Woche 48 Kortikosteroidfrei waren als auch eine Anhaltende PRO-2 Remission haben. Durch die Auswertung von <i>Anhaltender PRO-2 Remission</i> bei gleichzeitiger Kortikosteroidfreiheit wird somit der vom IQWiG zitierten Forderung in den Leitlinien Rechnung getragen: <i>„Systemische Kortikosteroide sollen gemäß aktuellen Leitlinien aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen in der Langzeittherapie grundsätzlich nicht zur Remissionserhaltung eingesetzt werden“</i> (10) [Hervorhebung J&J]. Die Methodik entspricht der Beschreibung in Abschnitt 4.2.5 des Modul 4 (2, 6). Die vollständigen Ergebnisse für Fragestellung 1 sind in den Anhängen A und B der vorliegenden Stellungnahme dargestellt, relevante Subgruppenanalysen für beide Fragestellungen sind im Zusatzanalysendokument (3) enthalten. <i>Tabelle 3: Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt 90-Tage Kortikosteroidfreiheit und Anhaltende PRO-2 Remission (post hoc) der Studien GALAXI 1 und GALAXI 2/3 zu Woche 48 (Fragestellung 2)</i> <table><tr><td></td><td>Guselkumab</td><td>Ustekinumab</td><td>Guselkumab vs. Ustekinumab</td></tr></table>		Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab	
	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab			

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.						
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	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 und Anhaltende PRO-2 Remission						
	GALAXI 1	3/32 (40,6%)	10/37 (27%)	1,71 [0,63; 4,68]; p= 0,2942	1,44 [0,72; 2,86]; p= 0,2977	12,2% [-10,5%; 35,0%]; p=0,2922	
	Gepoolt GALAXI 2/3	70/157 (44,6%)	46/160 (28,8%)	1,97 [1,24; 3,15]; p= 0,0041	1,54 [1,14; 2,08]; p= 0,0050	15,5% [5,0% ; 26,0%]; p=0,0037	
	a: Analyse-Population: PAS der Studie GALAXI 1 und die gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation B						
	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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤300 oder >300) und Kortikosteroide zu Baseline (ja/nein) für GALAXI 1 bzw. CDAI-Score zu Baseline (≤300 oder >300), SES-CD-Score zu Baseline (≤12 oder >12) und Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein) für GALAXI 2/3. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt.						
	Abkürzungen: G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse Population; NRI: Non-Responder Imputation; RR: Relatives Risiko; vs.: versus						

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	Quelle: (3) 90-Tage Kortikosteroid-frei & Anhaltende PRO-2 Remission - Fragestellung 2 <table><thead><tr><th>Study</th><th>Experimental Events</th><th>Experimental Total</th><th>Control Events</th><th>Control Total</th><th>Risk Ratio</th><th>RR</th><th>95%-CI</th><th>Weight</th></tr></thead><tbody><tr><td>G1</td><td>13</td><td>32</td><td>10</td><td>37</td><td></td><td>1.50</td><td>[0.77; 2.95]</td><td>16.9%</td></tr><tr><td>Pooled G2+G3</td><td>70</td><td>157</td><td>46</td><td>160</td><td></td><td>1.55</td><td>[1.15; 2.09]</td><td>83.1%</td></tr><tr><td>Common effect model</td><td></td><td>189</td><td></td><td>197</td><td></td><td>1.54</td><td>[1.17; 2.03]</td><td>100.0%</td></tr></tbody></table> Heterogeneity: $I^2 = 0.0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0.9340$ Test for overall effect: $z = 3.10$ ($p = 0.0019$) Abbildung 3: Forest Plot - 90-Tage Kortikosteroidfreiheit + Anhaltende PRO-2 Remission Metaanalyse der Studien GALAXI 1 und GALAXI 2/3 zu Woche 48 (Fragestellung 2) Quelle: (3) Die Ergebnisse der Analyse zeigen, dass Patienten im Guselkumab-Arm signifikant häufiger eine 90-Tage Kortikosteroidfreiheit <u>bei gleichzeitiger anhaltender PRO-2</u> Remission erreichen als Patienten im Ustekinumab-Arm. Die bereits in der Einzelauswertung der Anhaltenden PRO-2 Remission gezeigten, statistisch signifikanten Vorteile für die Therapie mit Guselkumab werden damit auch bei denjenigen Patienten bestätigt, die eine Anhaltende PRO-2 Remission erreichen,	Study	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Risk Ratio	RR	95%-CI	Weight	G1	13	32	10	37		1.50	[0.77; 2.95]	16.9%	Pooled G2+G3	70	157	46	160		1.55	[1.15; 2.09]	83.1%	Common effect model		189		197		1.54	[1.17; 2.03]	100.0%	
Study	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Risk Ratio	RR	95%-CI	Weight																														
G1	13	32	10	37		1.50	[0.77; 2.95]	16.9%																														
Pooled G2+G3	70	157	46	160		1.55	[1.15; 2.09]	83.1%																														
Common effect model		189		197		1.54	[1.17; 2.03]	100.0%																														

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. 15, Z. 3 ff.	ohne über 90 Tage vor Woche 48 Kortikosteroide erhalten zu haben. Die Auswertung der Anhaltenden PRO-2 Remission ist zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet. Vorgeschlagene Änderung: Neben der 90-Tage Kortikosteroidfreien PRO-2 Remission sollte die Anhaltende PRO-2 Remission zur Nutzenbewertung herangezogen werden, da diese Operationalisierung angesichts des fluktuierenden Krankheitsverlaufs gegenüber einer reinen Zeitpunkt Betrachtung der Remission zusätzliche relevante Informationen über den Therapieerfolg im Zeitverlauf liefert. In beiden Endpunkten liegen für die Fragestellung 2 statistisch signifikante Vorteile von Guselkumab gegenüber Ustekinumab vor, deren Relevanz durch die post hoc Analyse als kombinierten Endpunkt gestützt wird. Aus den Ergebnissen ergibt sich ein Zusatznutzen in der Morbidität durch die Therapie mit Guselkumab für die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung. 1.3 Effekt auf Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission nicht nur geringfügig <u>Zitat IQWiG:</u> „Für den Endpunkt kortikosteroidfreie Remission (erhoben mittels PRO2) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Guselkumab. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt jedoch nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“	In der Gesamtbewertung wird für Guselkumab bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, aufgrund der gezeigten positiven Effekte sowohl in der Endpunktkategorie Morbidität als auch in der gesundheitsbezogenen
S. I. 83, Z. 14 ff.		

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>„Für kortikosteroidfreie Remission (PRO2) lagen in der Teilpopulation mit Nichteignung eines Biologikums zu Studienbeginn die Mittelwerte der täglichen Stuhlfrequenz (CDAI-SF) bei 5 bis 6 und die abdominalen Schmerzen auf einer Skala von 0 bis 3 (CDAI-AP) bei 2 (mittelstark). Der pU legt keine Informationen dazu vor, ab welchem Schwellenwert eine Einstufung als schwer / schwerwiegend besteht. Daher wird der Endpunkt kortikosteroidfreie Remission (PRO2) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.“</i> Anmerkung: Das Anwendungsgebiet von Guselkumab im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren umfasst gemäß Fachinformation die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie (Fragestellung 1) oder Biologikatherapie (Fragestellung 2) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (11-13). Das Anwendungsgebiet setzt somit voraus, dass bei den Patienten eine deutlich ausgeprägte MC-Symptomatik zu Baseline vorlag. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV (4) ist der Nutzen eines Arzneimittels gegeben, wenn patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden können. Die Kortikosteroidfreie Remission stellt gemäß der deutschen S3-Leitlinie das zentrale	Lebensqualität ein geringer Zusatznutzen gegenüber Ustekinumab festgestellt.

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. 13, Z. 25 ff.	Therapieziel im MC dar (10). Die durch die PRO-2 Remission abgebildeten Symptome Abdomineller Schmerz und chronische Durchfälle gehören dabei zu den am häufigsten von Patienten berichteten Symptomen des MC und stellen Leitsymptome der Erkrankung dar (14-16). Diese Symptome stellen eine erhebliche Belastung für die Patienten dar. Zur Vermeidung schwerer, langfristiger Nebenwirkungen ist außerdem die Kortikosteroidfreiheit für die Betroffenen von hoher Relevanz (10). 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. Für die Therapie mit Guselkumab zeigen sich dementsprechend in patientenrelevanten, zentralen Therapiezielen des MC statistisch signifikante Vorteile gegenüber Ustekinumab für die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung (RR [95 %-KI]: 1,23 [1,01; 1,50]; p=0,044) (2). Vorgeschlagene Änderung: Aus der nachgewiesenen hohen Krankheitslast der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet und der hohen Relevanz des Endpunkts „Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission“ sowie der Konsistenz der Ergebnisse mit den Morbiditätsendpunkten <i>Anhaltenden PRO-2 Remission, Globale Einschätzung der Schwere (PGIS)</i> bzw. der <i>Veränderung der MC-Erkrankung durch den Patienten (PGIC)</i> sowie des <i>WPAI Item 6</i> ergibt sich, dass es sich nicht um eine geringfügige Verbesserung handelt, sondern um einen für die Zusatznutzenableitung der Fragestellung 2 bedeutsamen Vorteil	

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. 51, Z. 20 ff.	von Guselkumab gegenüber Ustekinumab in der Morbidität. Aus den Ergebnissen für den Endpunkt Kortikosteroid-freie klinische Remission ergibt sich somit ein Zusatznutzen in der Morbidität durch die Therapie mit Guselkumab für die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung. 1.4 Nachreichung WPAI-CD Item 6 <u>Zitat IQWiG:</u> <i>„Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI-CD Item 6) liegen keine geeigneten Daten vor...“</i> <i>„In den Studienberichten der GALAXI-Studien liegen Auswertungen zu WPAI-CD Item 6 vor, in die nahezu alle Patientinnen und Patienten der jeweiligen Studie eingehen. Daher erscheinen die Ergebnisse zu WPAI-CD Item 6 grundsätzlich verwertbar. Die in den Studienberichten vorliegenden Auswertungen beziehen sich jedoch auf die Gesamtpopulation der jeweiligen Studie, während für die Fragestellungen der Dossierbewertung Auswertungen benötigt werden, die sich auf die jeweils relevante Teilpopulation beziehen. Der pU legt in Modul 4 A und Modul 4 B des Dossiers jedoch keine Auswertungen zum WPAI-CD vor und begründet dies nicht. Somit liegen für WPAI-CD Item 6 keine geeigneten Daten vor.“</i> Anmerkung: Beim <i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in Crohn's Disease</i> (WPAI-CD) handelt es sich um ein validiertes patientenberichtetes Instrument zur Quantifizierung von MC-bedingten Fehlzeiten auf der Arbeit, Präsentismus und Einschränkungen bei täglichen Aktivitäten (17). Das Instrument ist den	Patientenpopulation a) Mit der Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer für die relevanten Teilpopulationen Responderanalysen zu Woche 48 (Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite) vor, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden können. Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung, erhoben mit dem WPAI-CD Item 6, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Patientenpopulation b) Mit der Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer für die relevanten Teilpopulationen Responderanalysen zu Woche 48 (Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite) vor, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

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)
	gesundheitsökonomischen Endpunkten zugeordnet (18). Aufgrund des gesundheitsökonomischen Fokus des Instruments und der Erfassung der Konzepte des Item 6 über andere Instrumente war der Endpunkt initial nicht für das Dossier ausgewertet worden. Mit der vorliegenden Stellungnahme werden die Analysen der Studie GALAXI 1 und der gepoolten Studien GALAXI 2/3 unter Verwendung der 15%-Schwelle nachgereicht und metaanalytisch zusammengefasst. Die Methodik entspricht der Beschreibung des Abschnitt 4.2.5 des Modul 4 (2, 6). Die vollständigen Ergebnisse, für Fragestellung 1 sind Anhang A und B der vorliegenden Stellungnahme dargestellt. Die relevanten Subgruppen sowie Rücklaufquoten und Verlaufswerte für beide Fragestellungen sind im Zusatzanalysendokument enthalten (3). <i>Operationalisierung:</i> WPAI-CD Item 6 werden die MC-bedingten Einschränkungen täglicher Aktivitäten auf einer Skala von 0 (keine Einschränkungen) bis 10 (MC-Erkrankung hat tägliche Aktivitäten vollständig verhindert) durch den Patienten selbst für die vergangenen 7 Tage bewertet. Der Wert wird in einen Score umgerechnet, der prozentual die Einschränkung durch die Erkrankung wiedergibt. Je höher der Score, desto stärker die Beeinträchtigung. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Verbesserung der Einschränkung täglicher Aktivitäten im Sinne des WPAI-CD daher durch eine Verminderung des Scores erfasst (7, 18). Da im jeweiligen SAP kein Schwellenwert für eine Responderanalyse festgelegt wurde, wird eine Veränderung um 15% der Skalenspannweite für die Analyse verwendet. Die Analyse wird für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 separat durchgeführt. Basis ist die Primäre Analysepopulation (PAS, GALAXI 1) bzw. die gepoolte ITT-Population (GALAXI 2/3)	Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung, erhoben mit dem WPAI-CD Item 6, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Ustekinumab.

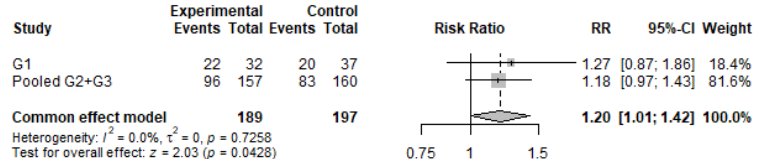
Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	der jeweiligen Teilpopulation (vgl. Modul 4 A (6) und B (2) Abschnitt 4.2.5.2.3). Alle Auswertungen werden als Responderanalysen für Woche 48 dargestellt. Die Zeitpunkte für die Erhebung des in den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 für den WPAI-CD sind: • Woche 0, 12, 24, 48 • Visite zum Abbruch der Studienintervention (wenn zutreffend) <i>Tabelle 4: Ergebnisse zum WPAI-CD Item 6 der Studien GALAXI 1 und GALAXI 2/3 zu Woche 48 (Fragestellung 2)</i> <table><tr><th></th><th>Guselkumab</th><th>Ustekinumab</th><th colspan="3">Guselkumab vs. Ustekinumab</th></tr><tr><th></th><th>Patienten mit Ereignis n/N (%)^a</th><th>Patienten mit Ereignis n/N (%)^a</th><th>OR [95%-KI] p-Wert^b</th><th>RR [95%-KI] p-Wert^b</th><th>RD [95%-KI] p-Wert^b</th></tr><tr><td colspan="6">WPAI-CD Item 6</td></tr><tr><td>GALAXI 1</td><td>22/32 (68,8%)</td><td>20/37 (54,1%)</td><td>1,86 [0,69; 5,01]; p= 0,2197</td><td>1,27 [0,87; 1,86]; p= 0,2139</td><td>14,7% [-8,1%; 37,4%]; p=0,2061</td></tr><tr><td>Gepoolt GALAXI 2/3</td><td>96/157 (61,1%)</td><td>83/160 (51,9%)</td><td>1,45 [0,92; 2,26]; p= 0,1070</td><td>1,17 [0,97; 1,43]; p= 0,1073</td><td>9,0% [-1,8%; 19,9%]; p=0,1033</td></tr></table>		Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab				Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	WPAI-CD Item 6						GALAXI 1	22/32 (68,8%)	20/37 (54,1%)	1,86 [0,69; 5,01]; p= 0,2197	1,27 [0,87; 1,86]; p= 0,2139	14,7% [-8,1%; 37,4%]; p=0,2061	Gepoolt GALAXI 2/3	96/157 (61,1%)	83/160 (51,9%)	1,45 [0,92; 2,26]; p= 0,1070	1,17 [0,97; 1,43]; p= 0,1073	9,0% [-1,8%; 19,9%]; p=0,1033	
	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab																													
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b																											
WPAI-CD Item 6																																
GALAXI 1	22/32 (68,8%)	20/37 (54,1%)	1,86 [0,69; 5,01]; p= 0,2197	1,27 [0,87; 1,86]; p= 0,2139	14,7% [-8,1%; 37,4%]; p=0,2061																											
Gepoolt GALAXI 2/3	96/157 (61,1%)	83/160 (51,9%)	1,45 [0,92; 2,26]; p= 0,1070	1,17 [0,97; 1,43]; p= 0,1073	9,0% [-1,8%; 19,9%]; p=0,1033																											

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)
	a: Analyse-Population: PAS der Studie GALAXI 1 und die gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation B 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300) für GALAXI 1 bzw. CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12) und Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein) für GALAXI 2/3. Ein $OR > 1$ bzw. ein $RR > 1$ bzw. eine $RD > 0$ zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse Population; NRI: Non-Responder Imputation; RR: Relatives Risiko; vs.: versus, WPAI: Work Productivity and Impairment Questionnaire Quelle: (3)	

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)
	WPAI Item 6 (15%-Schwelle) - Fragestellung 2  Abbildung 4: Forest Plot - WPAI-CD Item 6 Metaanalyse der Studien GALAXI 1 und GALAXI 2/3 zu Woche 48 (Fragestellung 2) Quelle: (3) Für die Fragestellung 1 ergeben sich für den Endpunkt WPAI-CD Item 6 unter Verwendung der 15%-Schwelle in der Metaanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Guselkumab und Ustekinumab zu Woche 48 (Anhang A und B). Für die Fragestellung 2 zeigen sich für den Endpunkt WPAI-CD Item 6 unter Verwendung der 15%-Schwelle in der Metaanalyse statistisch signifikante Vorteile für die Therapie mit Guselkumab. Dies bestätigt und ergänzt die bisher gezeigten statistisch signifikanten Ergebnisse in der Morbidität (Tabelle 4, Abbildung 4). 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)
	Im Rahmen der Stellungnahme werden bewertungsrelevante Daten für den Endpunkt WPAI-CD Item 6 für beide Fragestellungen nachgereicht. Für die Fragestellung 1 ergeben sich für den Endpunkt WPAI-CD Item keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Guselkumab und Ustekinumab zu Woche 48. Für die Fragestellung 2 zeigen sich für den Endpunkt WPAI-CD Item 6 statistisch signifikante Vorteile für die Therapie mit Guselkumab. Dies bestätigt den in den Endpunkten Kortikosteroidfreie-PRO-2 Remission, Anhaltende PRO-2 Remission, PGIC und PGIC sowie Endoskopisches Ansprechen gezeigten Zusatznutzen von Guselkumab in der Morbidität.	
S. I. 55 Z. 35ff.	2. Aus der Metaanalyse der Studie GALAXI 1 und den gepoolten Daten der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 kann in der Aussagesicherheit mindestens ein Hinweis abgeleitet werden 2.1. Aus der Interpretation von GALAXI 2 und GALAXI 3 als eine zusammenhängende Studie ergibt sich keine zusätzliche Unsicherheit <u>Zitat IQWiG:</u> <i>„Neben den hier beschriebenen verzerrenden Aspekten sind die in Abschnitt I 3.2 diskutierten Unsicherheiten [...] die fehlende Unabhängigkeit der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 zu beachten. Daher können auf Basis der GALAXI-Studien sowohl bei metaanalytischer Zusammenfassung als auch bei Betrachtung der Einzelstudien maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.“</i>	Die Aussagesicherheit der Ergebnisse wird trotz bestehender Unsicherheiten aufgrund der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien GALAXI 1 und GALAXI 2/3 als Hinweis eingestuft.

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: Bei den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich um zwei multizentrische, randomisierte, doppelblinde und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studien. Die Studien sind maßgeblich Grundlage für die Zulassung von Guselkumab im neuen Anwendungsgebiet des MC. Die Auswertungen erfolgten gemäß des Studienprotokolls und den im Statistischen Analyseplan präspezifizierten Methoden. Auch die gepoolte Analyse dieser beiden Studien wurde im Studienprotokoll und im SAP präspezifiziert (7, 18). Wie im Dossier beschrieben, liegt den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 ein gemeinsames Protokoll zugrunde, weshalb die beiden Studien in Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und Endpunkten vollständig übereinstimmen. Sie wurden zudem zeitlich parallel durchgeführt. Darüber hinaus sieht das Biostatistische Addendum (19) der Studien vor, dass der Randomisierung auf die Studienarme ein weiterer Randomisierungsschritt vorangestellt ist, in dem die Studienteilnehmer in eine der beiden Studien, GALAXI 2 oder GALAXI 3, randomisiert werden. Der Faktor ‚Studie‘ fungiert in der Auswertung wie ein Stratifizierungsfaktor. Bei den Studienpopulationen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich somit um eine gemeinsame Stichprobe, und die Randomisierung bleibt beim Poolen der Daten intakt (20). Das IQWiG leitet auf Studienebene für die gepoolte Betrachtung übereinstimmend mit der Einschätzung im Dossier ein niedriges Verzerrungspotenzial ab. Die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sind somit sowohl für sich genommen als auch in der gepoolten Auswertung mindestens als Evidenz der Stufe Ib einzuordnen. Auch unter der Annahme, dass 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)
	sich nicht um unabhängige Studien handelt, ist nicht ersichtlich, inwiefern dies in der vorliegenden Datensituation eine Limitation darstellt oder zu zusätzlicher Unsicherheit führt. Im Dossier sind alle Analysen transparent pro Einzelstudie, gepoolt und in der metaanalytischen Zusammenfassung dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung bezieht sich jeweils auf die gepoolten Daten aus GALAXI 2 und GALAXI 3 und der Studie GALAXI 1. Für diese sieht das IQWiG ebenfalls übereinstimmend mit der Einschätzung im Dossier auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial. Auch unter der Annahme, dass es sich bei GALAXI 2 und GALAXI 3 nicht um unabhängige Studien handelt und sie als eine RCT betrachtet werden, basiert die Hauptanalyse auf der metaanalytischen Zusammenfassung von 2 unabhängigen Studien und entspricht daher gemäß der AM-NutzenV (4) der höchsten Evidenzstufe Ia. Vorgeschlagene Änderung: Eine fehlende Unabhängigkeit der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 stellt bezüglich der Einschätzung der Aussagesicherheit keine zusätzliche Unsicherheit dar. Beide Studien werden der Evidenzstufe Ib zugeordnet. Die durchgeführte Metaanalyse mit der Studie GALAXI 1 stellt die höchste Evidenzstufe dar. Es kann daher mindestens ein „Hinweis“ für die Hauptanalysen auf Basis der Metaanalyse abgeleitet werden.	

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. 12 Z. 25ff.	2.2. Die Analysen unter Verwendung der Non-Response-Imputation führen nicht zu erhöhter Unsicherheit <u>Zitat IQWiG:</u> <i>„Bei den Ergebnissen zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ist der Grund der hohe Anteil bzw. sich zwischen den Armen unterscheidende Anteil mittels Non-Response-Imputation (NRI) ersetzter Werte. Bei den Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtmortalität und den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen außer Abbruch wegen UEs ist der Grund für das hohe Verzerrungspotenzial, dass jeweils unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegen, da die Beobachtung nach Beendigung der Therapie abgebrochen wurde und daher möglicherweise verkürzt ist.“</i> Anmerkung: Die Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte in den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 erfolgte zu den im Protokoll beschriebenen und im Modul 4 A bzw. B des Dossiers wiedergegebenen Erhebungszeitpunkten (2, 6, 18). Demnach endet die Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte bei Abbruch der Studienmedikation überwiegend zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs (gesonderte Visite gemäß Protokoll: Study Intervention Discontinuation (SID) Visite)). Fragestellung 1:	Patientenpopulation b) Die vorliegende Bewertung basiert auf der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien GALAXI 1 und GALAXI 2/3. In den GALAXI-Studien weisen die Ergebnisse zu allen Endpunkten mit Ausnahme des Endpunktes Abbruch wegen UEs ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Bei den Ergebnissen zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der Grund der hohe Anteil bzw. sich zwischen den Armen unterscheidende Anteil mittels Non-Response-Imputation (NRI) ersetzter Werte.

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)
	Im Guselkumab-Arm der Studie <u>GALAXI 1</u> haben 4 (13,8%) und im Ustekinumab-Arm 2 (7,7%) der Patienten die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen. Im Guselkumab-Arm verteilen sich die Abbrüche gleichermaßen auf unterschiedliche Gründe. Häufigster Grund für den Abbruch waren „andere“ (GUS: 6,9%, UST: 3,8%) oder MC-bedingte UE (GUS: 3,4%, UST: 0) (6). Da nahezu alle fehlenden Werte zu Woche 48 durch die Therapieabbrüche erklärbar sind und die Anzahl an Abbrüchen der Studienmedikation im Interventionsarm höher ist, ist durch die Verwendung der Non-Responder-Imputation keine Verzerrung zugunsten der Intervention zu erwarten. Im Guselkumab-Arm der Studie <u>GALAXI 2 bzw. GALAXI 3</u> haben 3 (4,3%) bzw. 11 (15,7%) und im Ustekinumab-Arm 8 (11,8%) bzw. 7 (9,7%) der Patienten die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen. Bezogen auf die gepoolte Population von GALAXI 2 und GALAXI 3 haben somit im Guselkumab-Arm 14/140 (10,0%) und im Ustekinumab-Arm 15/140 (10,7%) der Patienten die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen (6). Die Abbrüche verteilen sich in beiden Studienarmen gleichmäßig auf unterschiedliche Gründe. Da nahezu alle fehlenden Werte zu Woche 48 durch die Therapieabbrüche erklärbar sind und die Anzahl an Abbrüchen zwischen den Studienarmen vergleichbar ist, ist durch die Verwendung der Non-Responder-Imputation keine Verzerrung zugunsten der Intervention und keine relevante Unsicherheit zu erwarten. Fragestellung 2:	

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)
	Im Guselkumab-Arm der <u>Studie GALAXI 1</u> haben 5 (15,6%) und im Ustekinumab-Arm 6 (16,2%) der Patienten die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen. Im Guselkumab-Arm verteilen sich die Abbrüche gleichmäßig auf unterschiedliche Gründe. Im Ustekinumab-Arm waren „UE, die eine Verschlechterung der MC-Erkrankung anzeigen“ der häufigste Grund für den Abbruch (3/6) (2). Da nahezu alle fehlenden Werte zu Woche 48 durch die Therapieabbrüche erklärbar sind und die Anzahl an Abbrüchen zwischen den Studienarmen vergleichbar ist, ist durch die Verwendung der Non-Responder-Imputation keine Verzerrung zugunsten der Intervention und keine relevante Unsicherheit zu erwarten. Im Guselkumab-Arm der <u>Studie GALAXI 2 bzw. GALAXI 3</u> haben 12 (15,2%) bzw. 12 (15,4%) und im Ustekinumab-Arm 12 (14,6%) bzw. 20 (25,6%) der Patienten die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen. Bezogen auf die gepoolte Population von GALAXI 2 und GALAXI 3 haben somit im Guselkumab-Arm 24/157 (15,2%) und im Ustekinumab-Arm 32/160 (20,0%) der Patienten die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen (2). Die Differenz zwischen den gepoolten Studienarmen ergibt sich dabei insbesondere durch Abbrüche aufgrund von „Fehlender Wirksamkeit“, und „UE, die eine Verschlechterung der MC-Erkrankung“ anzeigen, welche darauf schließen lassen, dass tatsächlich eine „Non-Response“ vorliegt. Im gepoolten Guselkumab-Arm betrifft dies 9/24 Therapieabbrüche und im Ustekinumab-Arm in 15/32 Therapieabbrüche (2). Der aus diesen Gründen resultierende Therapieabbruch verdeutlicht außerdem, dass unter fortgesetzter Studientherapie eine Verbesserung nicht erwartbar war bzw. eine Fortsetzung der Therapie nicht im besten Interesse	

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. 33 Z. 13ff.	des Patienten gewesen wäre (18). Abzüglich der Abbrüche aufgrund tatsächlicher Non-Response ergeben sich vergleichbare Abbruchraten zwischen den Studienarmen (GUS: 24-9=15; 15/157 (9,5%); UST: 32-15=17; 17/160 (10,6%)). Diese Abbrüche verteilen sich dabei in beiden Studienarmen gleichmäßig auf unterschiedliche Gründe. Da die durch die NRI ersetzten fehlenden Werte im Follow-Up der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 überwiegend durch 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: Fehlende Werte werden für die Betrachtung der Morbidität sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowohl für Fragestellung 1 als auch für Fragestellung 2 adäquat durch die präspezifizierte NRI ersetzt. Die Erhebung erfolgte insgesamt protokollgemäß und führt nicht zu Unsicherheit. 2.3. Aus der Dosierung von Guselkumab ergibt sich keine relevante Unsicherheit für die Nutzenbewertung <u>Zitat IQWiG:</u> <i>Bei Patientinnen und Patienten, die nach ärztlicher Beurteilung keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen nach der Induktionsbehandlung zeigen, kann jedoch eine deutlich höhere Erhaltungsdosis von 200 mg als subkutane Injektion ab Woche 12 und danach alle 4 Wochen in Betracht gezogen werden [11-13]. In den GALAXI-Studien war daher Guselkumab bei Patientinnen und Patienten im relevanten</i>	

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. 12 Z. 4ff.	<i>Interventionsarm potenziell unterdosiert. Inwieweit diese Abweichung von der Fachinformation Auswirkungen auf die in den Studien beobachteten Effekte der patientenrelevanten Endpunkte hat, ist unklar. Diese Unsicherheit wird bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt [...].</i> Anmerkung: Aus dem Wortlaut der Fachinformation geht deutlich hervor, dass Ärzte lediglich im Einzelfall die Flexibilität haben, eine höhere Dosierung zu verabreichen. Die in den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 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 100 mg q8w-Arm der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 eine fachinformationskonforme Therapie. Vorgeschlagene Änderung: Die Patienten in den GALAXI-Studien sind im relevanten Interventionsarm mit 100mg q8w adäquat 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. 2.4 Aus der Dosierung von Ustekinumab 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>„Nach der Induktionsdosis erhielten die Patientinnen und Patienten Ustekinumab subkutan alle 8 Wochen. Gemäß Fachinformation wird jedoch eine Dosierung alle 12 Wochen empfohlen. Nur Patientinnen und Patienten, die bei einer Behandlung alle 12 Wochen ihr Ansprechen verlieren, können alle 8 Wochen die nächste Dosis erhalten. In den GALAXI-Studien war daher Ustekinumab bei Patientinnen und Patienten im relevanten Vergleichsarm potenziell überdosiert.“</i> Anmerkung: Es werden im Folgenden Daten aus dem RUN-CD Register vorgelegt, die zeigen, dass es sich bei der in den GALAXI Studien gewählten Dosierung von Ustekinumab von q8w um die Standarddosierung in der deutschen Versorgung handelt und sich daher keine Unsicherheit aus dem Vergleich gegen Ustekinumab q8w in der Indikation des mittelschweren bis schweren aktiven MC ergibt. Bei dem RUN-CD Register handelt es sich um eine wissenschaftlich initiierte, prospektive, nicht-interventionelle Studie, die über 3 Jahre die Wirksamkeit einer neu begonnenen Behandlung mit Ustekinumab in der Induktions- und Erhaltungstherapie im Vergleich zu anderen Biologika untersucht. Im Rahmen der Studie wurden zwischen 2017-2020 insgesamt 901 erwachsene Teilnehmer mit MC in 44 auf CED spezialisierten Studienzentren in Deutschland rekrutiert. Der Beobachtungszeitraum endete 2023 (5, 21). Im Folgenden werden Auswertungen aus einem von Johnson & Johnson beauftragten Report zur Dosierung von Ustekinumab auf Basis des RUN-CD Registers herangezogen, die zeigen, dass es sich	

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)
	bei der Dosierung von Ustekinumab im 8-wöchigen Intervall um die Standarddosierung in der deutschen Versorgung handelt und dementsprechend keine Unsicherheit bezüglich des Effekts dieser Dosierung auf dargestellte Endpunkte jeglicher Nutzenkategorien besteht. Gemäß dem Report liegen nach 6 Monaten unter Therapie für 209 Studienteilnehmer, die zu Baseline mit Ustekinumab behandelt wurden, Informationen zur Dosierung der Erhaltungstherapie mit Ustekinumab vor. Von diesen 209 Patienten wurden zum Start der Erhaltungsphase 31 Studienteilnehmer (14,8 %) auf das 12-wöchige Dosierungsintervall und 167 Studienteilnehmer (79,9 %) auf das 8-wöchige Dosierungsintervall eingestellt. Der überwiegende Anteil der Studienteilnehmer blieb auch im weiteren Verlauf des Follow-ups auf Ustekinumab q8w eingestellt. Die Daten aus der RUN-CD Studie verdeutlichen, dass der Einsatz des 8-wöchigen Dosierungsintervalls nicht nur als Therapieeskalation, sondern auch gleich im Anschluss an die Induktionstherapie die standardmäßige Behandlung mit Ustekinumab bei erwachsenen MC-Patienten in Deutschland abbildet. Die Dosierung von Ustekinumab q8w bildet somit die Behandlungsrealität des überwiegenden Anteils an MC-Patienten in Deutschland ab. Die Auswertungen der RUN-CD Studie zur Dosierung von Ustekinumab sind auch in einer kürzlich erschienenen Publikation von Bokemeyer et al. publiziert (21). Für den deutschen Versorgungskontext ergeben sich für die Frühe Nutzenbewertung daher keine Unsicherheiten aus der Verwendung von UST q8w als Komparator in der Indikation mittelschwerer bis schwerer aktiver MC.	

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)
	Vorgeschlagene Änderung: Aus den Daten der deutschen RUN-CD Registerstudie ergibt sich ein Anteil von 79,9% der mit Ustekinumab behandelten MC-Patienten, die unmittelbar nach einer Induktionstherapie mit Ustekinumab in der Erhaltungstherapie auf das 8-wöchige Dosierungsintervall eingestellt wird (5). Für den deutschen Versorgungskontext ergeben sich für die Frühe Nutzenbewertung daher keine Unsicherheiten aus der Verwendung von UST q8w als Komparator in der Indikation mittelschwerer bis schwerer aktiver MC.	
S. I. 62 Z. 7ff.	Sonstige Aspekte: Sensitivitätsanalyse - Verfahren nach Mantel und Haenszel und Inverse Varianzmethode <u>Zitat IQWiG:</u> „d. Metaanalyse, Modell mit festem Effekt (Verfahren nach Mantel und Haenszel); Metaanalyse des pU basiert nicht auf den angegebenen Studienergebnissen aus der jeweiligen CMH-Auswertung mit Stratifizierung, sondern auf den unstratifizierten Vierfeldertafeln für GALAXI 1 sowie GALAXI 2 / 3.“ Anmerkung: Mit dem Vorgehen, die Metaanalyse (Modell mit festem Effekt) der Studie GALAXI 1 und den gepoolten Daten aus GALAXI 2/3 unter Verwendung des Verfahrens nach Mantel und Haenszel und somit auf Basis der unstratifizierten Vierfeldertafeln zu	Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer die fehlenden Auswertungen zur Verbesserung um ≥ 1 Punkt für die Studien GALAXI 2/3 sowie die entsprechenden Metaanalysen der GALAXI-Studien nachgereicht, sodass diese für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

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)
	berechnen, wird den Empfehlungen des IQWiG und der G-BA FAQ gefolgt, die diese Methode bei binären Daten empfehlen (22, 23). Im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme werden ergänzend die Ergebnisse der Metaanalyse der Studie GALAXI 1 und den gepoolten Daten aus GALAXI 2/3 unter Verwendung eines Modells mit festem Effekt mithilfe der inversen Varianzmethode für die statistisch signifikanten Endpunkte der Fragestellung 1 bzw. Fragestellung 2 nachgereicht. Die Darstellung erfolgt als Forest Plot in Anhang C. Sofern weitere im Rahmen dieser Stellungnahme eingereichte Endpunkte ebenfalls eine statistische Signifikanz zeigen, werden die Ergebnisse unter Verwendung der inversen Varianzmethode ebenfalls in Anhang C dargestellt. Die Ergebnisse für die statistisch signifikanten Endpunkte unter Verwendung der inversen Varianzmethode sind für beide Fragestellungen vollständig konsistent zu den Ergebnissen unter Verwendung der Mantel-Haenszel-Methode. Vorgeschlagene Änderung: Die für die Analysen im Dossier verwendete Methodik folgt den aktuellen Empfehlungen von IQWiG und G-BA für binäre Daten (22, 23). Die nachgereichten Analysen unter Verwendung der Inverse Varianzmethode bestätigen die im Dossier präsentierten Ergebnisse. Die Ergebnisse bestätigen die Zusatznutzenableitung aus dem Dossier und der vorliegenden Stellungnahme.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte – Nr. 2072 Guselkumab (Morbus Crohn) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Stand: 28.08.2025. 2025 [abgerufen am: 19.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8824/2025-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Guselkumab_D-1216.pdf.
2. Johnson & Johnson. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Guselkumab (Tremfya®) - Modul 4 B - Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf 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/92-975-8822/2025_05_30_Modul4B_Guselkumab.pdf.
3. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysen zu den GALAXI Studien und der Studie VEGA - Stellungnahme*. 2025.
4. 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>.
5. Gilman E, Bokemeyer B, Plachta-Danielzik S. *Dosing regimens of Ustekinumab and anti-TNF in the RUN-CD study*. Kiel: Competence Network IBD. 2023.
6. Johnson & Johnson. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Guselkumab (Tremfya®) - Modul 4 A - Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie 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/92-975-8820/2025_05_30_Modul4A_Guselkumab.pdf.
7. Janssen Research & Development L. L. C. *Statistical Analysis Plan. Amendment 1. A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. Protocol CNTO1959CRD3001 (GALAXI); Phase 2/3. GALAXI 2 and GALAXI 3 (Phase 3), Week 48. CNTO1959 (guselkumab). Date: 1 September 2023*. 2023.
8. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysen zu GALAXI Studien*. 2025.
9. 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.
10. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignass A, Eehalt R, et al. *Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 4.1) – living guideline*. *Z Gastroenterol*. 2024;62(8):1229-1318.
11. Janssen-Cilag International N. V. *Fachinformation. Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einem Fertigpen* [Stand: 07/2025]. 2025.
12. Janssen-Cilag International N. V. *Fachinformation. Tremfya® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Tremfya® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen* [Stand: 05/2025]. 2025.

13. Janssen-Cilag International N. V. *Fachinformation. Tremfya® 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 05/2025]*. 2025.
14. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. *Crohn's disease*. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):22.
15. Varma A, Weinstein J, Seabury J, Rosero S, Wagner E, Zizzi C, et al. *Patient-Reported Impact of Symptoms in Crohn's Disease*. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(12):2033-2045.
16. Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, Neurath MF, Neumann H. *Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives*. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):21-46.
17. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. *The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument*. *Pharmacoeconomics*. 1993;4(5):353-365.
18. Janssen Research & Development L. L. C. *Clinical Protocol (Amendment 5). A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease*. Date: 12 July 2022. 2022.
19. Janssen Research & Development. *Project Requirements Specification Biostatistical Addendum. CNT01959CRD3001 (JAN423)*. 2018.
20. Janssen Research & Development L. L. C. *Statistical Analysis Plan. Summary of Clinical Efficacy to support the EMA submission. A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. (GALAXI); Phase 2/3 GALAXI 2 and GALAXI 3 (Phase 3), Week 48*. Date: 12 September 2023. 2023.
21. Bokemeyer B, Plachta-Danielzik S, Gilman E, di Giuseppe R, Deppe H, Mohl W, et al. *Comparative real-world effectiveness of ustekinumab versus anti-TNF in Crohn's disease: 12-month maintenance phase results from the prospective, observational RUN-CD study using propensity score adjustment*. *J Crohns Colitis*. 2025;Apr 4;19(4):jjaf051).
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. *FAQ zum Verfahren der Nutzenbewertung - Wie ist bei der Durchführung von Metaanalysen vorzugehen?*. 2025 [abgerufen am: 19.09.2025]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-ist-bei-der-durchfuhrung-von-metaanalysen-vorzugehen>.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023*. 2023 [abgerufen am: 19.09.2025]. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>.

Anhang A: Nachreichung für die Morbidität (Fragestellung 1)

GALAXI 1 – Fragestellung 1

90-Tage Kortikosteroidfreiheit + Anhaltende PRO-2 Remission

Tabelle 5: Ergebnisse für die Morbidität – 90-Tage Kortikosteroidfreiheit + Anhaltende PRO-2 Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	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 + Anhaltende PRO-2 Remission					
GALAXI 1	12/29 (41,4%)	12/26 (46,2%)	0,80 [0,26; 2,48] p=0,7059	0,89 [0,51; 1,57] p=0,6981	-4,9% [-29,8%; 20,0%] p=0,6995
a: Analyse-Population: PAS der Studie GALAXI 1 in der Teilpopulation A 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300) und Kortikosteroide zu Baseline (ja/nein) für GALAXI 1. Ein $OR > 1$ bzw. ein $RR > 1$ bzw. eine $RD > 0$ zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse Population; NRI: Non-Responder Imputation; PAS: Primäre Analysepopulation; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (3)					

PGIC Schwellenwert ≥ 1 und PGIS Schwellenwert ≥ 1

Tabelle 6: Ergebnisse für die Morbidität – PGIC ≥ 1 und PGIS ≥ 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
PGIC Schwellenwert ≥ 1					
GALAXI 1	25/29 (86,2%)	24/26 (92,3%)	0,52 [0,09; 3,11] p=0,4764	0,93 [0,78; 1,12] p=0,4637	-6,1% [-22,3%; 10,1%] p=0,4599
PGIS Schwellenwert ≥ 1					
GALAXI 1	18/29 (62,1%)	15/26 (57,7%)	1,22 [0,41; 3,67] p=0,7198	1,082 [0,71; 1,66] p=0,7179	4,7% [-20,9%; 30,3%] p=0,7171
a: Analyse-Population: PAS der Studie GALAXI 1 in der Teilpopulation A 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300) für GALAXI 1. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse Population; NRI: Non-Responder Imputation; PAS: Primäre Analysepopulation; PGIC: Patient's Global Impression of Change; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (8)					

WPAI-CD Item 6

Tabelle 7: Ergebnisse für die Morbidität – WPAI-CD Item 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
WPAI-CD Item 6					
GALAXI 1	19/29 (65,5%)	18/26 (69,2%)	0,86 [0,28; 2,66] p=0,7897	0,95 [0,66; 1,37] p=0,7895	-3,4% [-28,1%; 21,4%] p=0,7903
a: Analyse-Population: PAS der Studie GALAXI 1 in der Teilpopulation A 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300) für GALAXI 1. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse Population; NRI: Non-Responder Imputation; PAS: Primäre Analysepopulation; RR: Relatives Risiko; vs.: versus, WPAI: Work Productivity and Impairment Questionnaire Quelle: (3)					

GALAXI 2/3 – Fragestellung 1

90-Tage Kortikosteroidfreiheit + Anhaltende PRO-2 Remission

Tabelle 8: Ergebnisse für die Morbidität – 90-Tage Kortikosteroidfreiheit + Anhaltende PRO-2 Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 2/3 gepoolt, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	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 + Anhaltende PRO-2 Remission					
GALAXI 2/3	59/140 (42,1%)	62/140 (44,3%)	0,92 [0,57; 1,49] p=0,7397	0,96 [0,73; 1,25] p=0,7380	-2,0% [-13,5%; 9,6%] p=0,7386
a: Analyse-Population: Gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12) und Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein) für GALAXI 2/3. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse Population; NRI: Non-Responder Imputation; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (3)					

PGIC Schwellenwert ≥ 1 und PGIS Schwellenwert ≥ 1

Tabelle 9: Ergebnisse für die Morbidität – PGIC ≥ 1 und PGIS ≥ 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 2/3 gepoolt, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
PGIC Schwellenwert ≥ 1					
GALAXI 2/3	120/140 (85,7%)	116/140 (82,9%)	1,27 [0,66; 2,42] p=0,4755	1,04 [0,94; 1,15] p=0,4714	3,1% [-5,4%; 11,6%] p=0,4710
PGIS Schwellenwert ≥ 1					
GALAXI 2/3	92/140 (65,7%)	94/140 (67,1%)	0,94 [0,57; 1,55] p=0,8113	0,98 [0,83; 1,16] p=0,8092	-1,3% [-12,3%; 9,6%] p=0,8097
a: Analyse-Population: Gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder >300), SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder >12) und Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein) für GALAXI 2/3. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse Population; NRI: Non-Responder Imputation; PGIC: Patient's Global Impression of Change; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (3)					

WPAI-CD Item 6

Tabelle 10: Ergebnisse für die Morbidität – WPAI-CD Item 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 2/3 gepoolt, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
WPAI-CD Item 6					
GALAXI 2/3	85/140 (60,7%)	91/140 (65%)	0,84 [0,51; 1,37] p=0,4855	0,94 [0,79; 1,12] p=0,4807	-4,0% [-15,2%; 7,2%] p=0,4810
a: Analyse-Population: Gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12) und Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein) für GALAXI 2/3. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse Population; NRI: Non-Responder Imputation; RR: Relatives Risiko; vs.: versus, WPAI: Work Productivity and Impairment Questionnaire Quelle: (3)					

Anhang B: Nachreichung für die Morbidität (Fragestellung 1): Metaanalyse Modell mit festen Effekten (Mantel-Haenszel Methode)

Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission + Anhaltende PRO-2 Remission

90-Tage Kortikosteroid-frei & Anhaltende PRO-2 Remission - Fragestellung 1

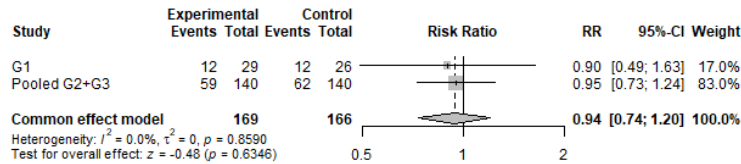


Abbildung 5: Meta-Analyse nach Mantel-Haenszel für den Endpunkt Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission + Anhaltende PRO-2 Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

PGIS Schwellenwert ≥ 1

PGIS (Cut off ≥ 1) - Fragestellung 1

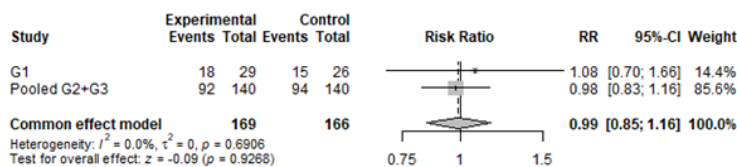


Abbildung 6: Meta-Analyse nach Mantel-Haenszel für den Endpunkt PGIS Schwellenwert ≥ 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3, 8)

PGIC Schwellenwert ≥ 1

PGIC (Cut off ≥ 1) - Fragestellung 1

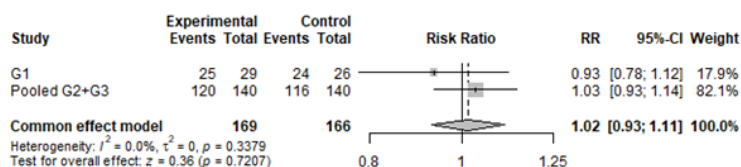


Abbildung 7: Meta-Analyse nach Mantel-Haenszel für den Endpunkt PGIC Schwellenwert ≥ 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3, 8)

WPAI-CD Item 6

WPAI Item 6 (15%-Schwelle) - Fragestellung 1

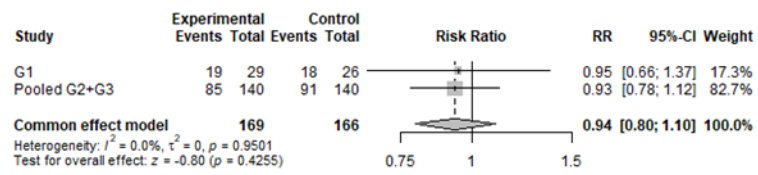


Abbildung 8: Meta-Analyse nach Mantel-Haenszel für den Endpunkt WPAI-CD Item 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

Anhang C: Sensitivitätsanalyse der Metaanalyse der statistisch signifikanten Endpunkte - Inverse Varianz Methode

Fragestellung 1

Endoskopische Heilung

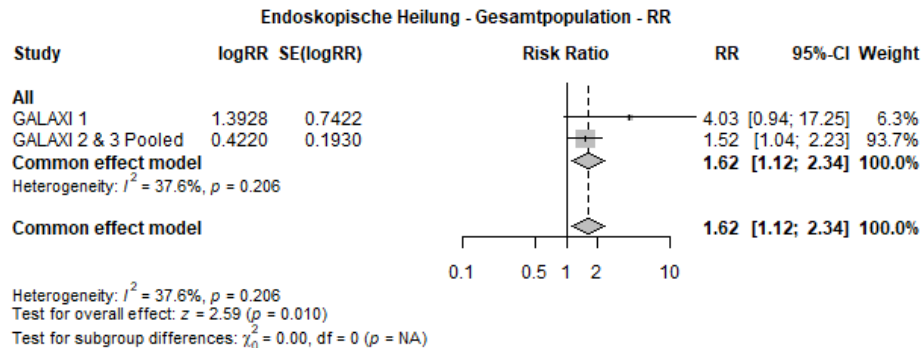


Abbildung 9: Meta-Analyse für den Endpunkt Endoskopische Heilung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (8)

Endoskopische Remission

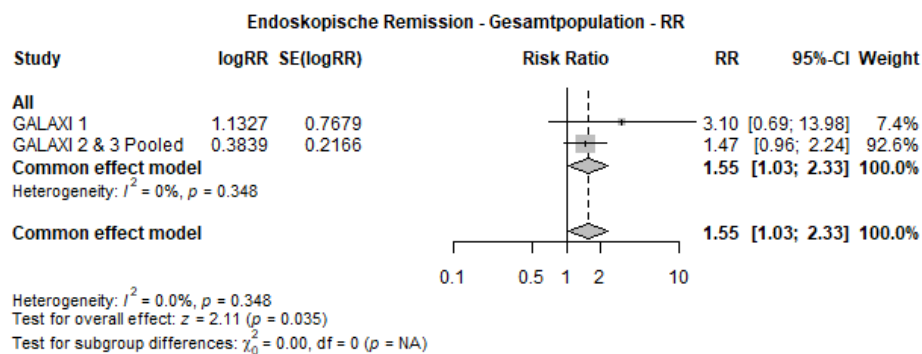


Abbildung 10: Meta-Analyse für den Endpunkt Endoskopische Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (8)

Fragestellung 2

Endoskopisches Ansprechen

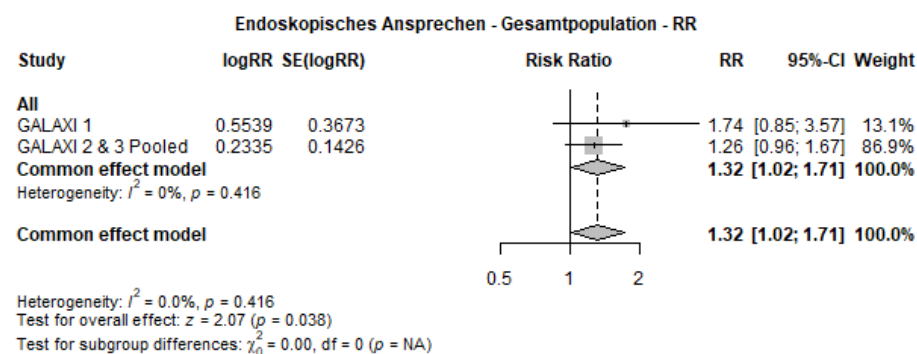


Abbildung 11: Meta-Analyse für den Endpunkt Endoskopisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (8)

Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission

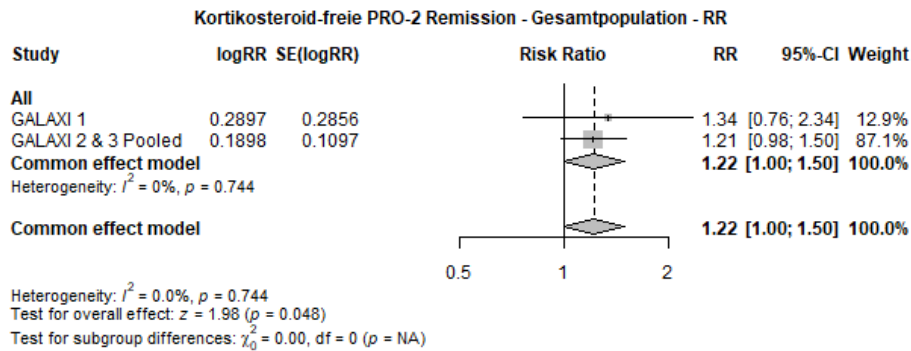


Abbildung 12: Meta-Analyse für den Endpunkt Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Quelle: (8)

90-Tage Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission

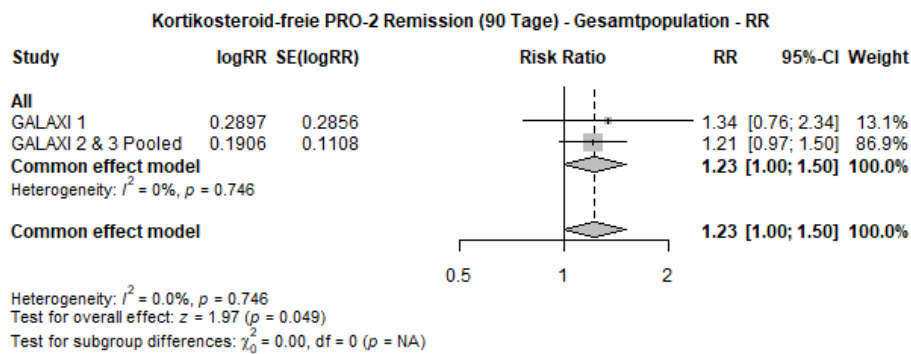


Abbildung 13: Meta-Analyse für den Endpunkt 90-Tage Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Quelle: (8)

Anhaltende PRO-2 Remission

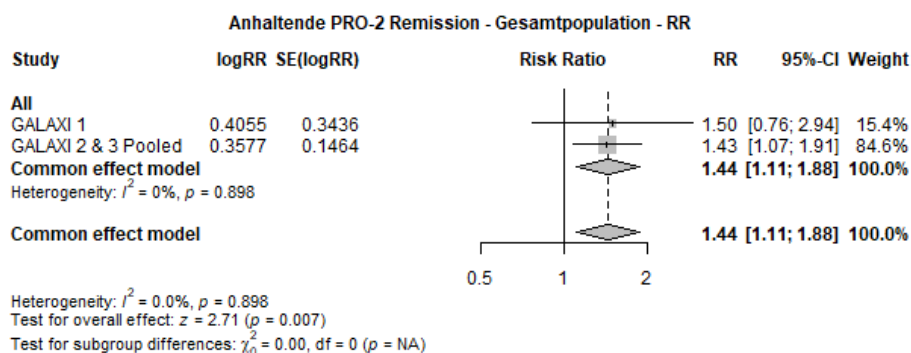


Abbildung 14: Meta-Analyse für den Endpunkt Anhaltende PRO-2 Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Quelle: (8)

90-Tage Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission + Anhaltende PRO-2 Remission

90-Tage Kortikosteroid-frei & Anhaltende PRO-2 Remission - Fragestellung 2

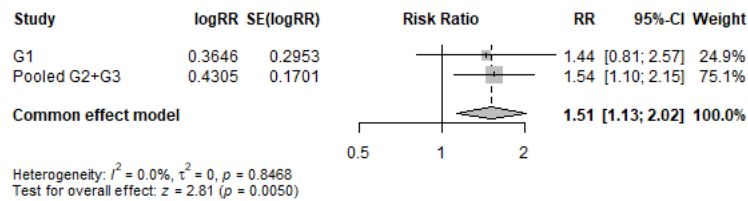


Abbildung 15: Meta-Analyse für den Endpunkt 90-Tage Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission + Anhaltende PRO-2 Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

IBDQ Gesamtscore

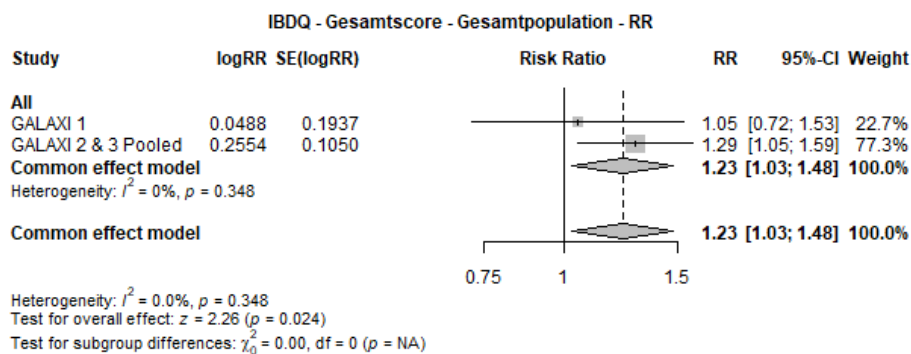


Abbildung 16: Meta-Analyse für den Endpunkt IBDQ Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (8)

IBDQ – Soziale Funktion

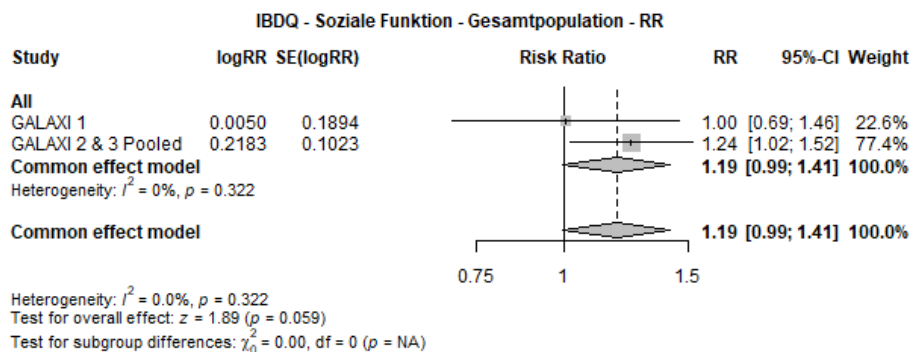


Abbildung 17: Meta-Analyse für den Endpunkt IBDQ Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (8)

IBDQ – Emotionale Funktion

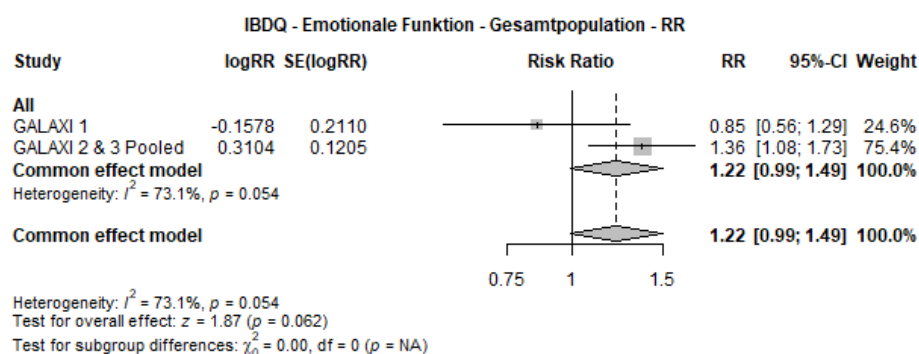


Abbildung 18: Meta-Analyse für den Endpunkt IBDQ Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (8)

PGIC Schwellenwert ≥ 2

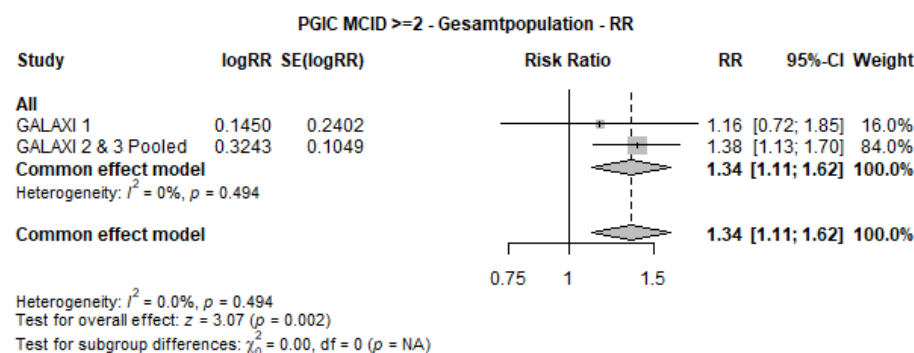


Abbildung 19: Meta-Analyse für den Endpunkt PGIC MCID ≥ 2 Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (8)

PGIC Schwellenwert ≥ 1

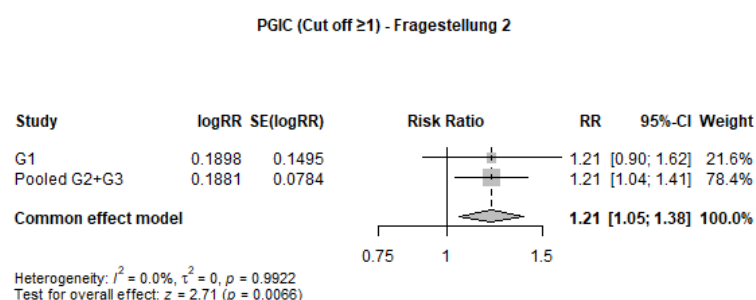


Abbildung 20: Meta-Analyse für den Endpunkt PGIC Schwellenwert ≥ 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (3, 8)

PGIS Schwellenwert ≥ 1

PGIS (Cut off ≥ 1) - Fragestellung 2

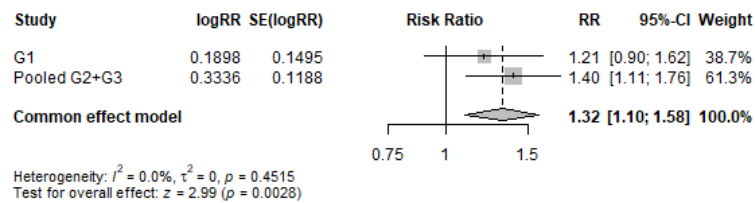


Abbildung 21: Meta-Analyse für den Endpunkt PGIS Schwellenwert ≥ 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Quelle: (3, 8)

WPAI-CD Item 6

WPAI Item 6 (15%-Schwelle) - Fragestellung 2

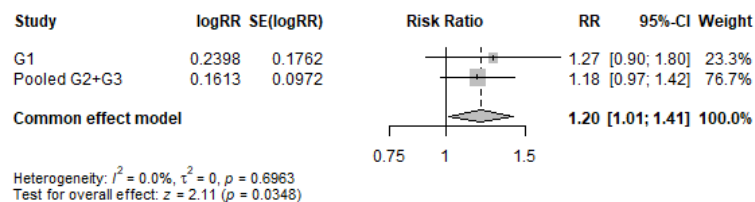


Abbildung 22: Meta-Analyse für den Endpunkt WPAI-CD Item 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Quelle: (3)

SOC Gastrointestinale Erkrankungen

Gesamtrate UE - Subgruppen-Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Gesamtpopulation - RR

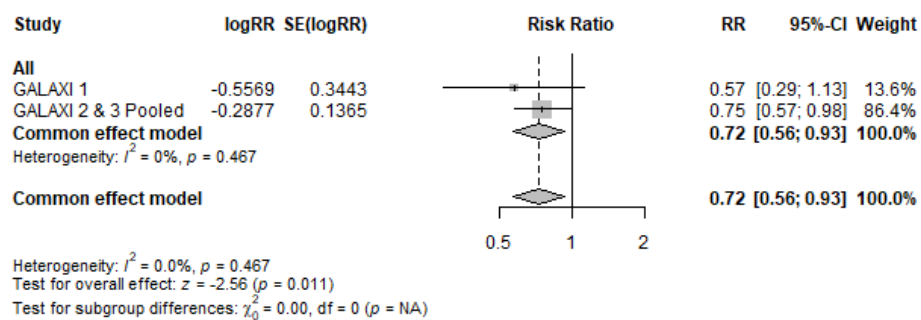


Abbildung 23: Meta-Analyse für den Endpunkt SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Quelle: (8)

5.2 Stellungnahme: ratiopharm GmbH

Datum	12.09.2025
Stellungnahme zu	Guselkumab (Tremfya®) Morbus Chron Vorgangsnummer: 2025-06-01-D-1216 Projekt: A25-75 IQWiG-Bericht Nr. 2072 Version 1.0 vom 28.08.2025
Stellungnahme von	ratiopharm 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 Morbus Chron (Vorgangsnummer: 2025-06-01-D-1216, (4)). Die ratiopharm GmbH, nachfolgend ratiopharm, vermarktet das Arzneimittel Ustekinumab (Fymkina®) als Biosimilar, welches unter anderem für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, indiziert ist (5, 6). Somit weisen Guselkumab (Tremfya®) und Ustekinumab (Fymkina®) dasselbe Anwendungsgebiet des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn auf. Gemäß des 5. Kapitels § 19 Absatz 1 Satz 1 der Verfahrensordnung (VerfO) ist ratiopharm somit als betroffener pU zur Stellungnahme berechtigt und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des	Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG für den Wirkstoff Guselkumab (Tremfya®) für das Anwendungsgebiet des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn (7). Ratiopharm 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.18 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</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td><td>Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</td><td>Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Ustekinumab oder Vedolizumab^{b, c}</td></tr> <tr> <td>2</td><td>Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</td><td>Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab^{b, c}</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 Abschnitt 4.2.2 fett markiert. b: Neben einem Wechsel der Wirkstoffklasse, kann auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind.	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Ustekinumab oder Vedolizumab ^{b, c}	2	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab ^{b, c}	Wird zur Kenntnis genommen.
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a									
1	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Ustekinumab oder Vedolizumab ^{b, c}									
2	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab ^{b, c}									

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)
	c: Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. <u>Anmerkungen der ratiopharm</u> Im Dossier zu Guselkumab (Tremfya®) für das Anwendungsgebiet des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Chron mit den jeweiligen Teilanwendungsgebieten A (Patientinnen und Patienten mit Nichteignung für eine konventionellen Therapie) und B (Patientinnen und Patienten mit Nichteignung für eine Biologikatherapie) bezieht sich der pU Johnson & Johnson auf die zVT-Setzung für die jeweiligen Teilanwendungsgebiete aus dem Beschluss zum Upadacitinib vom 19.10.2023 (8). Nachfolgend haben die Wirkstoffe Risankizumab und Mirikizumab, mit Zulassung am 21.11.2022 bzw. am 26.05.2023 in der Indikation Morbus Chron, die Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V durchlaufen. Mit Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens zu Mirikizumab am 15.03.2025 wurden die Informationen zur zVT-Setzung des G-BA im Anwendungsgebiet Morbus Chron für die jeweiligen Teilanwendungsgebiete A (Patientinnen und Patienten mit Nichteignung für eine konventionellen Therapie) und B (Patientinnen und Patienten mit Nichteignung für eine Biologikatherapie) veröffentlicht (9). Mit Beschlussfassung zu Mirikizumab am 04.09.2025 wurde die zVT-Setzung bestätigt (10).	

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 gültigen deutschen S3-Leitlinie (März 2024) „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ werden die Wirkstoffe Risankizumab und Upadacitinib für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Chron, die auf eine konventionelle Therapie (nur Risankizumab) oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, gleichermaßen, neben den bereits etablierten Wirkstoffen Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab und Vedolizumab, empfohlen (11). Aufgrund einer Sicherheitswarnung soll Upadacitinib als Janus-Kinase (JAK)-Inhibitor nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Dies betrifft Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter, Raucher oder ehemalige Langzeitraucher sowie Patientinnen und Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (11, 12). Ratiopharm stimmt der aktuellen zVT-Setzung des G-BA mit Stand Mai 2025 zu, in der die Wirkstoffe Risankizumab und Upadacitinib in die jeweiligen Teilanwendungsgebiete A (Patientinnen und Patienten mit Nichteignung für eine konventionelle Therapie; nur Risankizumab) und B (Patientinnen und Patienten mit Nichteignung für eine Biologikatherapie) eingeschlossen wurden.	

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. ratiopharm. *Fachinformation Fymkina 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze.* 2025.
6. ratiopharm. *Fachinformation Fymkina 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.* 2025.
7. 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.
8. Johnson & Johnson. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3 A/B "Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, 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/92-975-8819/2025_05_30_Modul3A_B_Guselkumab.pdf]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mirikizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt) - Zweckmäßige Vergleichstherapie.* 2025.
10. 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) Mirikizumab (neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt).* 2025.
11. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignass A, Eehalt R, et al. *Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 4.1) – living guideline - März 2024 – AWMF-Registernummer: 021-004. Z Gastroenterol.* 2024;62(8):1229-318.
12. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). *Aktualisierte Empfehlungen zur Minimierung der Risiken für maligne Erkrankungen, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, schwerwiegende Infektionen, venöse Thromboembolie und Mortalität in Zusammenhang mit der Anwendung von Janus-Kinase-Inhibitoren (JAKi).* 2023.

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)
Die Dr. Falk Pharma GmbH, spezialisiert auf Verdauungs- und Stoffwechselmedizin, entwickelt und vertreibt seit über 60 Jahren unterschiedliche Arzneimittel im Feld der Gastroenterologie und Hepatologie. Die nachfolgende Stellungnahme bezieht sich auf die Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für das Dossier zu Guselkumab (Tremfya®) (nachfolgend Guselkumab) in dem neuen Anwendungsgebiet Morbus Crohn, vorbehandelt. Das Arzneimittel wird von der Firma Johnson & Johnson vertrieben. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat diese Nutzenbewertung am 01.09.2025 veröffentlicht, zu der wir Stellung beziehen. Aufgrund der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für die Indikation hat der G-BA die folgenden Teilpopulationen bestimmt, auf die sich die Stellungnahme explizit bezieht: - Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (nachfolgend Teilpopulation 1) - Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Teilpopulation 2).	Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Morbus Crohn ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED), die prinzipiell jeden Abschnitt des Verdauungstrakts betreffen kann – vom Mund bis zum After. Am häufigsten ist jedoch der Übergang vom Dünn- zum Dickdarm betroffen. Patientinnen und Patienten mit moderatem bis schwerem Morbus Crohn leiden unter wiederkehrenden, teils unvorhersehbaren Krankheitsschüben mit starken Bauchschmerzen, chronischen Durchfällen und ausgeprägter Erschöpfung. Die Beschwerden führen häufig zu sozialer Isolation, da Inkontinenz und Schmerzen den Alltag stark einschränken. Komplikationen wie Fisteln oder Darmverengungen sowie die Notwendigkeit operativer Eingriffe verstärken die Belastung zusätzlich.⁸ Die psychische Belastung durch die Unberechenbarkeit der Erkrankung, verbunden mit einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität, ist für viele Betroffene enorm.⁹	
Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung des Zusatznutzens die multizentrischen randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) GALAXI 1-3 vor. Die zur Dosisfindung genutzte Studie GALAXI 1 mit insgesamt 360 Patientinnen und Patienten sowie die 4-armigen Studien	Bei den Studien handelt es sich um doppelblinde, multizentrische RCTs zum Vergleich von Guselkumab in verschiedenen Dosierungen mit Ustekinumab und Placebo bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn.

⁸ Torres et al. (2016)

⁹ Gao et al. (2022)

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
GALAXI 2 und 3 mit insgesamt 523 bzw. 525 Patientinnen und Patienten vergleichen dabei Guselkumab mit Ustekinumab oder Placebo. Der Vergleich mit einem aktiven Komparator ist dabei als positiv hervorzuheben. Entgegen eines reinen Placebovergleichs wird dadurch dem aktuellen Behandlungsstandard Rechnung getragen. ¹⁰	
Ebenso positiv hervorzuheben ist die Studiendauer von 48 Wochen, welche die zur Nutzenbewertung geforderten 24 Woche deutlich überschreitet und somit einen ausreichend langen Beobachtungshorizont des Behandlungszeitraums für das bewertete Anwendungsgebiet bietet.	Die Behandlungsdauer im Rahmen der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 betrug 48 Wochen.

¹⁰ Sturm et al. (2024)

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: Für die Teilpopulation 2 ergeben sich zwei statistisch signifikante Endpunkte – darunter auch die kortikosteroidfreie Remission (PRO2) im Rahmen der Morbiditätsdimension. Aufgrund der nichtvorhandenen Schwere dieses Endpunkts und des Nichtunterschreitens der geforderten Relevanzschwelle von 0,9, wird die statistisch signifikante Überlegenheit der kortikosteroidfreien Remission (PRO2) jedoch nicht mit einem quantifizierten Zusatznutzen honoriert.¹¹ Das Erreichen einer kortikosteroidfreien Remission stellt jedoch ein Haupttherapieziel gemäß Leitlinie dar, senkt das Risiko von Nebenwirkungen einer chronischen Steroidtherapie und sollte dadurch ausreichend	In der Gesamtbewertung wird für Guselkumab bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, aufgrund der gezeigten positiven Effekte sowohl in der Endpunktkategorie Morbidität als auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein geringer Zusatznutzen gegenüber Ustekinumab festgestellt.

¹¹ IQWiG (2023)

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)
	honoriert werden.^{12, 13} Somit sollte die erreichte statistische Signifikanz auch mit einem quantifizierten Zusatznutzen gegenüber der zVT honoriert werden. Das Erreichen der statistischen Signifikanz im zweiten statistisch signifikanten patientenrelevanten Endpunkt „IBDQ-Gesamtscore“ wird jedoch mit einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab honoriert. Somit ist das Erreichen des quantifizierbaren Zusatznutzens in diesem Endpunkt ausreichend, um in der Gesamtbetrachtung für die Subpopulation 2 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Ustekinumab zu empfehlen. Dies erkennt die Dr. Falk Pharma GmbH positiv an.	

¹² Sturm et al. (2014)

¹³ Quera et al (2023)

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)
	Vorgeschlagene Änderung: Einbezug eines statistisch signifikanten Ergebnisses in einem patientenrelevanten Endpunkt als quantifizierbarer Zusatznutzen für diesen Endpunkt in die Gesamtschau des Zusatznutzens für die entsprechende Nutzenbewertung.	
	Anmerkung: Zu bedauern ist, dass das beobachtete Ansprechen bzw. die Remission, die anhand des Crohn's Disease Activity Index (CDAI) evaluiert wurde, keine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung gefunden hat. Wenngleich dieser Index nicht direkt patientenrelevante Parameter, darunter z.B. Hämatokrit oder Körpergewicht umfasst, werden anhand des CDAIs mehrheitlich direkt für die Patientinnen und Patienten spürbare Faktoren erfasst (z. B. Anzahl ungeformter Stühle, Bauchschmerzen, Allgemeinbefinden, Komplikationen, wie Analfissuren/ -fisteln, etc.). Im Rahmen klinischer Studien, stellt der CDAI den gängigsten und relevantesten Score zur Beurteilung der	Wird zur Kenntnis genommen.

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)
	klinischen Krankheitsaktivität von Morbus Crohn dar.^{14, 15} Gemäß DGVS Leitlinie, steht mit ihm ein geeignetes Instrument zur Beurteilung der klinischen Remission zur Verfügung.¹⁶ Der in den Studien beobachtete Effekt in Hinblick auf den CDAI-Score sollte daher auch in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Vorgeschlagene Änderung: Akzeptanz des CDAI in der Nutzenbewertung.	

¹⁴ Best et al. (1976)

¹⁵ Peyrin-Biroulet et al. (2016)

¹⁶ Sturm et al. (2024)

Literaturverzeichnis

Best, W. R., Bectel, J. M., Singleton, J. W., & Kern, F. (1976): Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology. article-journal, Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(76\)80163-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(76)80163-1)

Gao, N., Qiao, Z., Yan, S., & Zhu, L. (2022): Evaluation of health-related quality of life and influencing factors in patients with Crohn disease. Journal of International Medical Research. article-journal, SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/03000605221098868>

IQWiG. (2023): Allgemeine Methoden Version 7.0. Report, IQWiG. <https://doi.org/10.1136/bmj.a2390>

Peyrin-Biroulet, L., Panés J., Sandborn W., Vermeire S., Danese S., Feagan B. et al. (2016): Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. Clinical Gastroenterology and Hepatology. article-journal, W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.06.001>

Quera, R., Núñez, P., Sicilia, B., Flores, L., & Gomollón, F. (2023): Corticosteroids in inflammatory bowel disease: Are they still a therapeutic option? Gastroenterología y Hepatología. article-journal, Elsevier Doyma. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2022.10.017>

Sturm, A., Atreya, R., Bettenworth, D., Bokemeyer, B., Dignass, A., Eehalt, R. et al. (2024): Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 4.1) – living guideline. Zeitschrift für Gastroenterologie. article-journal, Georg Thieme Verlag KG. <https://doi.org/10.1055/a-2309-6123>

Torres, Mehandru, Colombel, & Peyrin-Biroulet. (2016): Crohn's disease. The Lancet. article-journal, LANCET PUBLISHING GROUP. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31711-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1)

5.4 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	18.09.2025
Stellungnahme zu	Guselkumab (Tremfya®)
Stellungnahme von	<i>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG</i> <i>Mainzer Straße 81</i> <i>65189 Wiesbaden</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 2072) von Tremfya® (Guselkumab) in der Indikation Morbus Crohn durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Das zugelassene Anwendungsgebiet lautet: Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (1, 2) Für dieses Anwendungsgebiet wurde am 01.09.2025 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht (3). AbbVie ist Zulassungsinhaber von Risankizumab (Skyrizi® (4)) und Upadacitinib (Rinvoq® (5)) im gleichen Anwendungsgebiet Morbus Crohn und nimmt im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Guselkumab. Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf die folgenden Sachverhalte: 1. Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 2. Nichtberücksichtigung des Endpunkts Hospitalisierungen	Wird zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
1. Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation sind deutlich unterschätzt Der pharmazeutische Unternehmer (pU) Johnson & Johnson hat basierend auf einer eigens in Auftrag gegebenen Kassendatenanalyse eine Berechnung durchgeführt, um die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation neu zu bestimmen (6). Die Ableitung der Patientenzahlen im Dossier führt zu folgender Schätzung der Patient*innen in Teilpopulation A und B: Tabelle 11: Anzahl Patient*innen in der Zielpopulation gemäß Guselkumab-Dossier <table><tr><th></th><th>Bezeichnung der Patientengruppe</th><th>Anzahl der Patient*innen</th></tr><tr><td>Population A</td><td>Erwachsene, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</td><td>7.276–9.053</td></tr><tr><td>Population B</td><td>Erwachsene, 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>5.253–5.584</td></tr></table> Verglichen mit zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet Morbus Crohn sind diese Zahlen deutlich niedriger. So lagen die Zahlen in den Beschlüssen zu Risankizumab und Upadacitinib im Mittel bei ca. 16.350 für Population A und ca. 10.725 in Population B (7, 8). Im kürzlich veröffentlichten Dossier zu Mirikizumab der Firma Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly genannt) in der		Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patient*innen	Population A	Erwachsene, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	7.276–9.053	Population B	Erwachsene, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	5.253–5.584	Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden die Patientenzahlen aus dem Verfahren zu Mirikizumab (Beschluss vom 4. September 2025) und die Patientenzahlen des pharmazeutischen Unternehmers zu Guselkumab zugrunde gelegt. Die Patientenzahlen weichen zwischen den Angaben der beiden pharmazeutischen Unternehmer deutlich voneinander ab. Die Unterschiede in den Patientenzahlen ergeben sich vor allem aus der unterschiedlichen Operationalisierung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn und des unzureichenden Ansprechens bzw. der Unverträglichkeit. Den bestehenden Unsicherheiten kann in höherem Maße Rechnung getragen werden, indem die Gesamtspannen dargestellt werden, wie es bereits im Beschluss zu Mirikizumab vom 4. September 2025 unter Einbeziehung beider Herleitungen erfolgt ist.
	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patient*innen								
Population A	Erwachsene, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	7.276–9.053								
Population B	Erwachsene, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	5.253–5.584								

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Indikation Morbus Crohn wurde die mittlere Patientenzahl basierend auf einer retrospektiven Kassendatenanalyse sogar auf ca. 35.700 (Teilpopulation A) bzw. 29.600 (Teilpopulation B) geschätzt (9) und damit liegen die dort geschätzten Patientenzahlen nochmal deutlich über denen der vorangegangenen Beschlüsse zu Risankizumab und Upadacitinib. Die Steigerung der Patientenzahl im Mirikizumab-Dossier ist maßgeblich durch die Zunahme der Biologika-Verordnungen im Zeitverlauf zu erklären. In der Nutzenbewertung wurde diese Schätzung „insbesondere aufgrund der Berücksichtigung aktuellerer Daten zur Entwicklung der Biologika-Verordnungen“ gegenüber den vorangegangenen Beschlüssen bevorzugt (10). Obwohl die Zunahme der Patient*innen im Anwendungsgebiet basierend auf dem Mirikizumab-Dossier als plausibel bewertet wurde, wurde die Ableitung der Patientenzahl aus dem Guselkumab-Dossier im G-BA Beschluss zu Mirikizumab als untere Grenze zur Bildung einer Spanne herangezogen (11). Die im Guselkumab-Dossier niedrigen Schätzungen zu den Patientenzahlen sind maßgeblich durch die abweichende Methodik zur Bestimmung der Patienten mit Biologika-Behandlung im Therapiegebiet zu erklären. Während Lilly auf Basis einer Routinedatenanalyse Fälle im Analysejahr 2023 oder im 3-jährigen Vorbeobachtungszeitraum identifiziert und diese dann auf die beiden Fragestellungen aufgeteilt, hat Johnson & Johnson ausschließlich Patient*innen, die im Analysejahr entweder erstmalig ein Biologikum erhalten (Teilpopulation A) oder die im Analysejahr das Biologikum gewechselt haben (Teilpopulation B). Durch die alleinige Betrachtung des Analysejahrs 2022 ergibt sich eine deutlich geringere Patientenzahl.	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Position von AbbVie:</u> Aus Sicht von AbbVie führt die von Johnson & Johnson vorgelegte Quantifizierung zu einer deutlichen Unterschätzung der Zielpopulation, da dadurch Patient*innen im Durchführungszeitraum der Kassendatenanalyse, die vor dem Betrachtungsjahr erstmalig ein Biologikum erhalten haben oder einen Biologika-Wechsel hatten, nicht der Zielpopulation zugerechnet werden, obwohl dies sachgerecht wäre. AbbVie sieht die in der Mirikizumab-Nutzenbewertung vorgelegte Patientenzahl als deutlich belastbarer an, da sie den Trend der Zunahme der Patienten mit Biologika-Verschreibung (9, 12), die der Operationalisierung der Zielpopulation zugrunde liegt, fortschreibt. Diese Einschätzung deckt sich mit dem Ergebnis der Nutzenbewertung von Mirikizumab (10), in der die stetige Zunahme des Anteils der Patient*innen mit Biologikum-Verschreibung als nachvollziehbar bewertet wurde (9 % im Jahr 2012, 17,6 % im Jahr 2018 und 28,72 % im Jahr 2021). Da die Patientenzahlen aus dem Guselkumab-Dossier folglich deutlich unterschätzt sind, ist das Heranziehen dieser Patientenzahlen für die (verfahrensübergreifende) Ableitung nicht sachgerecht. <u>Fazit:</u> AbbVie sieht die Quantifizierung der Patientenzahl in den Nutzenbewertungsverfahren von Risankizumab, Upadacitinib und Mirikizumab im Vergleich zur Ableitung im Guselkumab-Dossier als methodisch adäquater an. Die Schätzung der Patientenzahl im Guselkumab-Dossier, die sich lediglich auf ein singuläres Betrachtungsjahr stützt, lässt viele Patient*innen in der Zielpopulation	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unberücksichtigt und stellt damit keine belastbare Untergrenze zur Quantifizierung der Patienten im Anwendungsgebiet dar.	
2. Nichtberücksichtigung des Endpunkts Hospitalisierungen In der Nutzenbewertung werden die vom pU vorgelegten Operationalisierungen zum Endpunkt Hospitalisierung nicht herangezogen. Dies wird maßgeblich damit begründet, dass die zugrunde liegende Ereignisse nicht prädefiniert und einen unterschiedlichen Schweregrad hatten (3). <u>Position von AbbVie:</u> Hospitalisierungen (jeglicher Ursache / krankheitsbedingt) stellen für die Patient*innen mit Morbus Crohn eine starke Belastung sowie eine Einschränkung des alltäglichen Lebens dar. Die Reduktion von Hospitalisierungen wird folgerichtig auch als relevantes Therapieziel in der S3-Leitlinie angesehen (13). Auch in der Nutzenbewertung wird attestiert, dass Hospitalisierungen aufgrund von Morbus Crohn grundsätzlich geeignete Operationalisierungen für eine schwere Symptomatik des Morbus Crohn darstellen können. Ereignisse im Rahmen einer klinischen Studie, die zu Hospitalisierungen führen, werden – in Übereinstimmung mit der internationalen Definition (14) – als schwerwiegend eingeschätzt und können damit sinnvoll als schwere / schwerwiegende Ereignisse zusammengefasst werden. Die Einschätzung, ob die Hospitalisierung krankheitsbedingt ist, wurde in den GALAXI-Studien – wie in klinischen Studien üblich – von den in der Indikation erfahrenen Studienärzt*innen getroffen.	Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zur Hospitalisierung, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen aufgrund von Morbus Chron vor. Eine Hospitalisierung aufgrund von Morbus Chron-bedingten Ereignissen kann grundsätzlich eine geeignete Operationalisierung zur Abbildung schwerer Morbus Chron-Symptomatik darstellen. Da jedoch keine weiteren Angaben zur Operationalisierung und zu den zugrundeliegenden Ereignissen vorliegen, werden die Auswertungen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die Daten zur Hospitalisierung wurden bis zu 16 Wochen nach Therapieabbruch erhoben. Möglicherweise gehen somit auch Daten unter Folgetherapien in die Auswertung ein. Der Endpunkt Gesamthospitalisierung wird daher ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Fazit:</u> Hospitalisierung (jegliche Ursache / krankheitsbedingt) sollte in der Nutzenbewertung als Endpunkt der Kategorie schweres / schwerwiegendes Symptom der Erkrankung Morbus Crohn berücksichtigt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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)

Literaturverzeichnis

1. Johnson&Johnson. Fachinformation: Tremfya® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / in einem Fertigpen [Stand: Mai 2025] 2025. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. [Zugriffsdatum: 04.09.2025].
2. Johnson&Johnson. Fachinformation: Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / in einem Fertigpen [Stand: Mai 2025] 2025. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. [Zugriffsdatum: 04.09.2025].
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Guselkumab (Morbus Crohn) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Projekt: A25-75, Stand: 28.08.2025 IQWiG-Berichte – Nr. 2072 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8824/2025-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Guselkumab_D-1216.pdf. [Zugriffsdatum: 11.09.2025].
4. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation: Skyrizi® 360 mg Injektionslösung in einer Patrone [Stand: Juni 2025] 2025. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. [Zugriffsdatum: 04.09.2025].
5. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation: Rinvoq®15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten [Stand: Juni 2025] 2025. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. [Zugriffsdatum: 04.09.2025].
6. Johnson & Johnson. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Guselkumab (Tremfya®) - Modul 3A/B; mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn [online]. Stand: 30.05.2025 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8819/2025_05_30_Modul3A_B_Guselkumab.pdf. [Zugriffsdatum: 09.09.2025].
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt), vom 19. Oktober 2023 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6231/2023-10-19_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-926_BAnz.pdf. [Zugriffsdatum: 11.09.2025].
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: Morbus Crohn, vorbehandelt) 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6041/2023-06-15_AM-RL-XII_Risankizumab_D-892.pdf. [Zugriffsdatum: 09.09.2025].
9. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Mirikizumab (Omvoh®); Modul 3A; mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn [online]. Stand: 10.03.2025 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8565/2025_03_10_Modul3A_Mirikizumab.pdf. [Zugriffsdatum: 09.09.2025 09.09.2025].
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mirikizumab (Morbus Crohn) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Projekt: A25-42 Version: 1.0 Stand: 12.06.2025, IQWiG-Berichte – Nr. 2030 2025. DOI: 10.60584/A25-42]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8568/2025-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Mirikizumab_D-1173.pdf. [Zugriffsdatum: 04.09.2025].
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) Mirikizumab (neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt), vom 4. September 2025 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7424/2025-09-04_AM-RL-XII_Mirikizumab_D-1173.pdf. [Zugriffsdatum: 11.09.2025].

12. Holstiege J, Klimke K, et al. Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 21/03 2021. Verfügbar unter: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/117/VA_21-03_Bericht_Biologika_V2-2021-05-12.pdf. [Zugriffsdatum: 15.09.2025].
13. Sturm A, Atreya R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) - Update März 2024 2024. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-004I_S3_Morbus_Crohn_Diagnostik_Therapie_2024-09.pdf. [Zugriffsdatum: 15.09.2025].
14. International Council for harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use. ICH Harmonised Guideline - Guideline for good clinical practice E6(R3), Final version, Adopted on 06 January 2025 2025. Verfügbar unter: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf. [Zugriffsdatum: 09.09.2025].

5.5 Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	18.09.2025
Stellungnahme zu	Guselkumab (TREMFA) Therapeutisches Gebiet: Morbus Crohn (Krankheiten des Verdauungssystems) Vorgangsnummer: 2025-06-01-D-1216
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 Morbus Crohn, 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 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 [2].	Wird zur Kenntnis genommen.

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

I.83	<u>Anmerkung:</u> Herabstufung Aussagesicherheit Das IQWiG ordnet den Endpunkt kortikosteroidfreie Remission (PRO2) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zu [1]. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie stellt das Erreichen einer Remission ohne die Notwendigkeit einer Kortikosteroidtherapie eines der zentralen Therapieziele bei Morbus Crohn dar [3]. Die Argumentation des IQWiG, den Endpunkt aufgrund fehlender Schwellenwerte für „schwere“ Symptome und moderater Ausgangswerte herabzustufen, greift zu kurz. Sie verkennet, dass die Relevanz dieses Endpunkts nicht in der initialen Symptomlast liegt, sondern in der erfolgreichen Vermeidung einer nebenwirkungsreichen Dauertherapie. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Stellenwert des patientenrelevanten und klinisch bedeutsamen Endpunktes kortikosteroidfreie Remission sollte auch im Rahmen der Nutzenbewertung hervorgehoben werden und folgerichtig der Kategorie „Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet werden.	Patientenpopulation a) Der Endpunkt kortikosteroidfreie Remission (PRO2) wurde operationalisiert als Remission mittels PRO2 zu Woche 48 bei gleichzeitiger Kortikosteroidfreiheit für eine Dauer von mindestens 90 Tagen vor Woche 48. Die kortikosteroidfreie Remission stellt ein wichtiges Therapieziel dar und wird als patientenrelevant betrachtet. Die 90-Tage kortikosteroidfreie Remission wird darüber hinaus als nachhaltigere Definition der Remission betrachtet. Bei der Remission zu Woche 48, der anhaltenden Remission und der punktuell kortikosteroidfreien Remission werden dagegen auch Patientinnen und Patienten als Responder betrachtet, die eine Remission nur unter Kortikosteroiden erreichen oder diese zumindest während der 90 Tage vor Woche 48 erhalten haben. Für den Endpunkt kortikosteroidfreie Remission, erhoben mit dem PRO2, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Patientenpopulation b) Der Endpunkt kortikosteroidfreie Remission (PRO2) wurde operationalisiert als Remission mittels PRO2 zu Woche 48 bei gleichzeitiger Kortikosteroidfreiheit für eine Dauer von mindestens 90 Tagen vor Woche 48. Die kortikosteroidfreie Remission stellt ein wichtiges Therapieziel dar und wird als patientenrelevant betrachtet. Die 90-Tage kortikosteroidfreie Remission wird darüber hinaus als nachhaltigere Definition der Remission betrachtet. Bei der Remission zu Woche 48, der anhaltenden Remission und der punktuell kortikosteroidfreien Remission werden dagegen auch Patientinnen und Patienten als Responder betrachtet, die eine Remission nur unter Kortikosteroiden erreichen oder diese zumindest während der 90 Tage vor Woche 48 erhalten haben.
------	---	---

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

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025). Guselkumab (Morbus Crohn) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. IQWiG-Berichte Nr. 2072. Stand: 27.08.2025. [Zugriff: 17.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8824/2025-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Guselkumab_D-1216.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. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) (2024). Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 4.1) living guideline. März 2024. AWMF-Registernummer: 021-004. [Zugriff: 15.09.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-004l_S3_Morbus_Crohn_Diagnostik_Therapie_2024-09.pdf.

5.6 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

Datum	19.09.2025
Stellungnahme zu	Guselkumab (Tremfya®) Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt 2025-06-01-D-1216
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 Nutzenbewertung gem. § 35a 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 des Morbus Crohn (vorbehandelt) bewertet. In Übereinstimmung mit dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurden die GALAXI-Studien als relevant eingestuft. Für die Teilpopulation mit Nichteignung einer konventionellen Therapie ist aus Sicht des IQWiGs ein Zusatznutzen nicht belegt. Für Patienten mit Nichteignung eines Biologikums sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) (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 mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (2).	Wird 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)
II.16 ff.	Anmerkung: Arzneimittelkosten bei Dosiserhöhung Das IQWiG weist im Kontext der Jahrestherapiekosten der zVT darauf hin, dass bei Berücksichtigung einer Therapieintensivierung gemäß Fachinformation, z.B. durch Dosisescalation, ein erhöhter Verbrauch auch höhere Arzneimittel- bzw. Jahrestherapiekosten als Obergrenze verursachen (1, 3). Als Beispiel ziehen wir die Jahrestherapiekosten des Wirkstoffs Adalimumab heran. Für Adalimumab sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten als Untergrenze plausibel. Jedoch können Morbus Crohn 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 (4). In beiden Fällen der Dosierungsanpassung würden höhere Arzneimittelkosten entstehen. Entsprechend unterstützen wir die Einschätzung des IQWiG ausdrücklich. Wir verweisen ergänzend auf die IQWiG Dossierbewertung zu Mirikizumab bei Morbus Crohn, hier wurden die Jahrestherapiekosten, die als Obergrenze fachinformationskonforme Dosiserhöhungen berücksichtigten, als plausible bewertet (5). Vorgeschlagene Änderung:	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.

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)
	Der G-BA sollte der Einschätzung des IQWiGs folgen und es sollte eine Obergrenze der Arzneimittel- bzw. Jahrestherapiekosten aufgenommen werden, welche die Kosten aufgrund von fachinformationskonformer Therapieintensivierung berücksichtigt.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 2072. Guselkumab (Morbus Crohn); 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. 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](#)
4. 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](#)
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 2030. Mirikizumab (Morbus Crohn); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025. [Zugriff: 19.09.2025]. [A25-42 - Mirikizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0](#)

5.7 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 mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn. 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 Infliximab oder Risankizumab oder Ustekinumab oder Vedolizumab für Patientengruppe 1) fest. Für die Patientengruppe 2) wird Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Das IQWiG sieht für Patientengruppe 1) den Zusatznutzen als nicht belegt an. Für Patientengruppe 2) sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Das pharmazeutische Unternehmen beansprucht für das Anwendungsgebiet (1) und (2) einen Hinweis bzw. Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Zu kritisieren ist, dass eine Reihe positiver Effekte (so z.B. bei endoskopischer Heilung) vom IQWiG nicht berücksichtigt werden.	Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 zweck-mäßigen 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.	Wird 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:	

5.8 Stellungnahme: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	22.09.2025
Stellungnahme zu	Guselkumab / Tremfya bei Morbus Crohn
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 mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie 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 mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, 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.	Wird zur Kenntnis genommen.

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.33, Zeile 4ff	<u>IQWiG:</u> Fehlende Eskalationsmöglichkeit der Intervention Der pU legt nur für das regelhaft einzusetzende Behandlungsregime Daten vor. Die Intervention wurde in den GALAXI-Studien mit einer intravenösen Gabe von 200 mg Guselkumab in den Wochen 0, 4 und 8 induziert. Gemäß Fachinformation wird neben dem vom pU gewählten Dosierungsschema ein weiteres Dosierungsschema mit 400 mg als subkutane Injektion in den Wochen 0, 4 und 8 empfohlen [11-13]. Ab Woche 16 erhielten die Patientinnen und Patienten in den GALAXI-Studien als Erhaltungstherapie 100 mg Guselkumab subkutan alle 8 Wochen ohne Eskalationsmöglichkeit. Gemäß Fachinformation beträgt nach Abschluss der Induktion die empfohlene Erhaltungsdosis 100 mg, die ab Woche 16 alle 8 Wochen als subkutane Injektion verabreicht wird. Bei Patientinnen und Patienten, die nach ärztlicher Beurteilung keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen nach der Induktionsbehandlung zeigen, kann jedoch eine deutlich höhere Erhaltungsdosis von 200 mg als subkutane Injektion ab Woche 12 und danach alle 4 Wochen in Betracht gezogen werden [11-13]. In den GALAXI-Studien war daher Guselkumab bei Patientinnen und	Wird 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)
	Patienten im relevanten Interventionsarm potenziell unterdosiert. Inwieweit diese Abweichung von der Fachinformation Auswirkungen auf die in den Studien beobachteten Effekte der patientenrelevanten Endpunkte hat, ist unklar. Diese Unsicherheit wird bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2.2). Vergleichstherapie nicht vollständig fachinformationskonform verabreicht Die Vergleichstherapie mit Ustekinumab wurde in den GALAXI-Studien mit einer gewichtsabhängigen intravenösen Induktionsdosis gemäß Fachinformation induziert [14]. In Woche 8 nach der Induktion begann die Erhaltungstherapie mit der ersten subkutanen Gabe von Ustekinumab. Anschließend erhielten die Patientinnen und Patienten Ustekinumab subkutan alle 8 Wochen. Gemäß Fachinformation soll die erste subkutane Verabreichung von Ustekinumab 8 Wochen nach der intravenösen Dosis erfolgen und anschließend wird eine Dosierung alle 12 Wochen empfohlen [15,16]. Patientinnen und Patienten, die bei einer Behandlung alle 12 Wochen ihr Ansprechen verlieren, können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle 8 Wochen profitieren. Basierend auf der klinischen Beurteilung können diese Patientinnen und Patienten anschließend alle 8 oder alle 12 Wochen die nächste Dosis erhalten. In den GALAXI-Studien war daher Ustekinumab bei	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patientinnen und Patienten im relevanten Vergleichsarm potenziell überdosiert. Inwieweit diese Abweichung von der Fachinformation Auswirkungen auf die in den Studien beobachteten Effekte der patientenrelevanten Endpunkte hat, ist unklar. Diese Unsicherheit wird bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2.2). <u>Anmerkung Takeda:</u> Takeda erachtet die Dosierungen von Guselkumab und Ustekinumab in den GALAXI-Studien 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. Zudem ist die achtwöchige Gabe von Ustekinumab als versorgungsnah anzusehen. Es ist denkbar, dass dieser Ansatz einen möglichen Nachteil von Guselkumab bei eskalierter Dosierung bzgl. der Sicherheit nicht anzeigt.	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insgesamt erachtet Takeda die Dosierungen der GALAXI-Studien als geeignet zur frühen Nutzenbewertung. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine	

5.9 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, dass ein signifikanter Anteil der Patient:innen unzureichend auf	Wird zur Kenntnis genommen

Stellungnehmer: Prof. Dr. Elisabeth Schnoy

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

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	Wird 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.	Patientenpopulation a) Kategorieübergreifend zeigen sich in den erhobenen Endpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtschau kann daher kein Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Ustekinumab festgestellt werden. Patientenpopulation b) In der Gesamtbewertung wird für Guselkumab bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, aufgrund der gezeigten positiven Effekte sowohl in der Endpunktkategorie Morbidität als auch in der

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	gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein geringer Zusatznutzen gegenüber Ustekinumab festgestellt. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse wird trotz bestehender Unsicherheiten aufgrund der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien GALAXI 1 und GALAXI 2/3 als Hinweis eingestuft.

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 entzündlichen Darmerkrankungen. Eine Überdosierung von	

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)
	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 koprimären Endpunkte, ein NRI inkludiert wurde, ist ein hohes Verzerrungspotenzial aller	

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)
	Endpunkte zu weit gefasst. In diesem Zusammenhang ist insbesondere das klare Ansprechen von Guselkumab in den multiplen Endpunkten aus Behandler- 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 Sicherheitsprofil wie auch in Galaxi-1 gezeigt, neue Aspekte kamen nicht hinzu.	

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)
	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

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Oktober 2025
von 12:21 Uhr bis 12:53 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Guselkumab (D-1215)**:

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 Dietz

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

Herr Dykukha

Herr Oellerer

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

Frau Glatte

Herr Rösemann

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

Frau Sünwoldt

Herr Dr. Kudernatsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Frau Haag

Herr Hencke

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:21 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie erneut. Wir beschäftigen uns mit der zweiten Anhörung zu Guselkumab, jetzt mit dem Anwendungsgebiet Morbus Crohn. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. August dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen erhalten zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Johnson & Johnson, der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, als weitere pharmazeutische Unternehmer von AbbVie, Dr. Falk, Lilly, MSD, Ratiopharm und Takeda sowie als Verbände 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 Dietz, für MSD Sharp & Dohme Herr Dykukha und Herr Oellerer, für Lilly Deutschland Frau Glatte und Herr Rösemann – Fragezeichen –, für Takeda Pharma Frau Sünwoldt und Herr Dr. Kudernatsch, für AbbVie Deutschland Frau Haag und Herr Hencke 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, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Herr Dr. Sindern, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Ich möchte mich zunächst auch hier für die Möglichkeit zu einleitenden Worten bedanken. Ich steige direkt ein. Meine Kolleginnen und Kollegen sind noch wie vorher hier. Im anderen Anwendungsgebiet, Morbus Crohn, hat das IQWiG für die Fragestellung 2 einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der Lebensqualität gesehen. Aus unserer Sicht besteht zudem ein Zusatznutzen in der Morbidität, und insgesamt ist die Aussagesicherheit für den Zusatznutzen mindestens mit einem Hinweis einzustufen. Das sind die beiden Punkte, auf die ich eingangs eingehen möchte, zuerst auf den Zusatznutzen in der Morbidität und dann auf die Aussagesicherheit.

In mehreren patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität liegen signifikante Vorteile durch die Therapie mit Guselkumab vor. Hier sind erstens die Endpunkte der Remission zu nennen und zweitens die patientenberichtete Einschätzung der Änderung des Gesundheitszustandes und der Schwere der Symptomatik. Das sind der PGIC und PGIS.

Erstens zu den Remissionsendpunkten: Beim Morbus Crohn handelt es sich um eine chronisch verlaufende Erkrankung, deren Symptomatik fluktuieren kann. Eine zügige und anschließend anhaltende Remission gehört daher zu den wichtigsten Therapiezielen. Die anhaltende PRO-2-Remission bildet die Änderungen der Leitsymptome des Morbus Crohn, abdomineller Schmerz und chronische Durchfälle, im Erkrankungsverlauf adäquat ab. In diesem Endpunkt ergibt sich bei einem relativen Risiko von 1,45 ein signifikanter Vorteil für Guselkumab gegenüber Ustekinumab.

Das IQWiG hat angemerkt, dass in diesem Endpunkt auch Patienten erfasst werden, die in den 90 Tagen vor Erreichen der Woche 48 Kortikosteroide erhalten haben können. Tatsächlich waren in beiden Armen in der Gesamtpopulation – ich habe eingangs die Studie nicht erwähnt, das sind GALAXI 1, 2 und 3 – für die Fragestellung 2 mindestens 90 Prozent der Patienten mit anhaltender PRO-2-Remission zu Woche 48 in den 90 Tagen vorher frei von Kortikosteroiden. Dazu haben wir mit der schriftlichen Stellungnahme eine Analyse eingereicht, die das zeigt.

Der Vorteil in der anhaltenden PRO-2-Remission bleibt somit auch erhalten, wenn man nur die Patienten berücksichtigt, die in den letzten 90 Tagen keine Kortikosteroidtherapie erhalten haben. Die Unterschiede sind in den gepoolten Daten und der Metaanalyse jeweils deutlich statistisch signifikant zum Vorteil von Guselkumab. Der Vorteil zeigt sich konsistent dazu im Endpunkt der kortikosteroidfreien PRO-2-Remission. Aus der Symptomatik der Patienten im Anwendungsgebiet ergibt sich unmittelbar, dass zu Baseline eine ausgeprägte Symptomatik vorlag, die als schwer bzw. schwerwiegend betrachtet werden kann. Somit ist der Effekt im Endpunkt 90 Tage kortikosteroidfreie PRO-2-Remission nicht als geringfügig einzustufen. Sowohl die anhaltende PRO-2-Remission als auch die kortikosteroidfreie PRO-2-Remission können für die Zusatznutzenableitung herangezogen werden und zeigen den Zusatznutzen von Guselkumab in der Morbidität.

Zweitens zu den Skalen PGIC und PGIS: Im Dossier haben wir einen signifikanten Vorteil im PGIC bei einem Schwellenwert von ≥ 2 dargestellt. Da das IQWiG in seiner Nutzenbewertung einen Schwellenwert von 1 heranzieht, haben wir diese Analysen nachgereicht. Bei diesem Schwellenwert ergeben sich im PGIC und im PGIS signifikante Vorteile durch Guselkumab, aus denen sich ein Zusatznutzen in der Morbidität ergibt. Die signifikanten und patientenrelevanten Vorteile in den Remissionsendpunkten sowie im PGIC und PGIS werden durch die Analysen des WPAI-CD Item 6 bestätigt. Für die Fragestellung 2 zeigen sich im WPAI unter Verwendung der 15-Prozent-Schwelle statistisch signifikante Vorteile für die Therapie mit Guselkumab.

Damit komme ich zum letzten Thema, der Aussagesicherheit: Mit den GALAXI-Studien haben wir drei RCT vorliegen. Die beiden parallel durchgeführten Studien GALAXI 2 und 3 sind aufgrund der Randomisierung der Patienten zwischen den Studien statistisch unabhängig. Weil intrinsische und extrinsische Faktoren identisch sind, wurde die gepoolte Auswertung dieser beiden Studien im SAP präspezifiziert. Das IQWiG leitet auf Studienebene für die gepoolte Betrachtung ein niedriges Verzerrungspotenzial ab. Die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sind somit sowohl für sich genommen als auch in der Auswertung mindestens als Evidenz der Stufe 1b einzuordnen. Es ist für uns nicht nachvollziehbar, inwiefern die Frage der vermeintlich nicht vorhandenen Unabhängigkeit zwischen den beiden Studien mit einer Limitation oder zusätzlichen Unsicherheit verbunden sein sollte. Zudem stellt die Metaanalyse der Studie GALAXI 1 die höchste Evidenzstufe dar, weshalb die Aussagesicherheit insgesamt mindestens einem Hinweis entspricht.

Wir sind in der schriftlichen Stellungnahme auf weitere Punkte wie etwa die Dosierung von Guselkumab oder Ustekinumab eingegangen. Wir sehen hier keine Unsicherheiten, die derart sind, dass die Aussagesicherheit für die GALAXI-Studien nur als Anhaltspunkt zu bewerten ist. Wir sehen hier mindestens einen Hinweis. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. – Meine erste Frage knüpfe ich an Ihre letzte Bemerkung an, dass Sie hinsichtlich der Dosierung Unterlagen nachgereicht haben. Frau Professor Schnoy, Sie haben in Ihrer Stellungnahme auf die Kritik des IQWiG Bezug genommen, dass in den Studien potenziell eine Überdosierung der Vergleichstherapie Ustekinumab erfolgt sei und widersprechen dieser Einschätzung des IQWiG. Können Sie uns das ein wenig näher erläutern? Und vielleicht einen Satz dazu – das frage ich immer standardmäßig –, wie Sie den Stellenwert von Guselkumab im deutschen Versorgungskontext im Gegensatz zu den bisher verfügbaren Therapieoptionen, also kein Blick in die Zukunft, sondern Status quo-Betrachtung, einschätzen. Aber spannender ist die Frage der Dosierung.

Frau Prof. Schnoy (DGVS): Das mache ich sehr gerne. Zur Ustekinumab-Therapie haben Sie nach der i.v.-Induktion die Möglichkeit, alle acht bzw. im Verlauf auch zwölf Wochen zu therapieren. In der Studie sind mittelschwere bis schwere Morbus Crohn-Patientinnen und -Patienten eingeschlossen worden. Der Alltag bei uns in der Hochschulambulanz hier an der Uni ist ganz klar, dass wir kaum leichte Verläufe haben. Bei uns, sage ich einmal, ohne die

Zahlen genau zu nennen, sind 95 Prozent auf der Dosierung alle acht Wochen. Das heißt, bei dem schwerer verlaufenden Morbus Crohn gibt es klar die Daten, wenn die Entzündungsaktivität höher ist, wenn der Verlauf bisher schwerer ist, dass Sie diese Subgruppe auf die achtwöchentliche Therapie einstellen sollen. Deshalb ist das eigentlich eine normale Standarddosierung und eine Übertherapie kann ich da nicht sagen. Eine Übertherapie wäre, wenn Sie auf alle vier Wochen Off-Label verkürzen würden zum Beispiel. Das wäre nicht in der Zulassung. Aber die acht Wochen sind absolut drin und da besteht keine Übertherapie. Das wäre normal die Standardtherapie.

Die Daten zum Stellenwert von Ustekinumab bzw. Guselkumab im Vergleich: Das sind die beiden Medikamente, die hier verglichen worden sind, wie es immer gewünscht ist, dass man einen aktiven Komparator hat. Das ist das Gute bei den GALAXI-Studien, dass sie hier prospektiv verblindet den aktiven Komparator mit hineingenommen haben, also wirklich eine saubere Datenanalyse, Treat-through-Design.

Sie sehen die Überlegenheit von Guselkumab in vielen Punkten. Das heißt, für den klinischen Alltag muss man sich überlegen, wo die Reise hingehen wird. Die Frage, wird das eine das andere überleben oder überlegen sein, ist sehr schwierig. Guselkumab zeigt die Daten, dass es besser ist. Trotzdem ist das Ergebnis vom Ustekinumab nicht schlecht. Aber trotzdem haben wir noch ein besseres Medikament im direkten, sauberen Vergleich, was in vielen Punkten eine Verbesserung, zum Beispiel die bei der Tiefenremission, im Vergleich zum Ustekinumab zugunsten vom Guselkumab zeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ausführungen. – Ich schaue in die Runde. Wer hat Fragen? – Frau Reuter von der KBV, bitte.

Frau Reuter: Ich möchte gerne an den letzten Punkt, den Sie gerade gesagt haben, anknüpfen. Meine Frage zielt auf die kortikosteroidfreie PRO-2-Remission ab. Mich interessiert die Einschätzung der Klinikerin, wie relevant Sie den Effekt in der Metaanalyse einschätzen.

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

Frau Prof. Schnoy (DGVS): Die Steroidfreiheit ist das absolute Ziel, das wir erreichen möchten, sowohl bei Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa als auch beim Morbus Crohn. Wir wissen, anders als zum Beispiel bei rheumatologischen Erkrankungen ist das keine Basistherapie. Das macht uns massive Beschwerden im langfristigen Verlauf. Es gibt keine sichere Dosierung. Deutschland ist leider immer noch ein Steroid-Land. Das heißt, eine Steroidtherapie wird viel zu häufig und viel zu lange verordnet. Sie sehen Nebenwirkungen wie Osteoporose, Osteopenie, langfristig die Nierenschädigungen, Stimmungsschwankungen, psychische Beeinträchtigungen bis hin zu Depressionen schon nach sehr kurzer Zeit.

Die Augenveränderungen, die erst nach 10 bis 15 Jahren auftreten, sehen wir bei diesen Patienten, die über Jahrzehnte Cortison bekommen. Deshalb ist das ein Ziel, das wir unbedingt erreichen wollen, weil das die Entzündungen nicht moduliert. Wir wollen unbedingt, dass das Cortison herausgeht. Das heißt, jedes Medikament, das das erreichen kann – Hier war ungefähr knapp ein Drittel der Patienten bei Studieneingang auf Cortison, und es konnten im Verlauf, wie erklärt worden ist, viele herausgehen. Das ist aus Patientensicht ein absolut wichtiges Ziel, aber auch aus Behandlersicht, das langfristig die Komplikationen reduzieren kann. Deshalb ist das ein essenzieller Punkt. Dieses Cortison, das immer noch in vielen Nachtkästchen wohnt und unkontrolliert gegeben wird, ist, glaube ich, eines der schlimmsten gesundheitsrelevantesten Probleme in Deutschland. Deshalb ist alles, wo Cortison wegbleibt, wunderbar. Das konnte in der Studie gut gezeigt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Schnoy. – Frau Reuter, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Reuter: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Weitere Fragen, bitte. Mir hat die Formulierung „das Cortison, das noch in vielen Nachtkästchen wohnt“ gut gefallen. Frau Selbach vom IQWiG, bitte.

Frau Selbach: Ich habe eine Nachfrage zu den Dosierungen an Frau Professor Schnoy. Sie haben gerade gesagt, dass bei Ustekinumab bei Ihnen im Alltag ungefähr 95 Prozent bei der achtwöchigen Dosierung sind. An welchen Kriterien machen Sie das fest? Wir sehen hier in der Studie zum Beispiel, nach zwölf Wochen haben symptomatisch schon etwa 40 Prozent einen Remissionsendpunkt erreicht. Würde man dann nicht auf eine niedrigere Dosierung zurückgehen? Wie kann ich mir das im Alltag vorstellen?

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

Frau Prof. Schnoy (DGVS): Der Punkt ist, wenn Sie bei der Therapie mit Ustekinumab anfangen, ist das Woche 0, wenn Sie die Infusion geben. Zu Woche 8 ist dann die subkutane Dosis gesetzt. Das ist immer nach acht Wochen, und dann können Sie entscheiden. Wir haben sicherlich bei meinem Behandlungsgebiet hier an der Hochschulambulanz einen Bias, weil wir nur die hochkomplexen Erkrankungen haben, die schon viele Vortherapien gesehen haben, die viele Fisteln haben, die oft einen Dünndarmbefall haben, also ausgedehnte Erkrankungssituationen, oft junge Patienten, Männer, viel Steroidtherapie. Das sind prognostisch genau die Faktoren, die einen ungünstigen Verlauf vorhersagen. Bei denen versuchen wir, mit einer Therapie maximal alles zu erreichen, um Operationen, Stomaanlage usw. zu verhindern.

Es ist auch so, dass man zu Woche 16 die Therapie evaluieren sollte. Dennoch wissen wir, dass sie das mit diesem Acht-Wochen-Rhythmus sehr gut hinbekommen, wenn viel Entzündungslast, wie in den Situationen gerade beschrieben, vorhanden ist. Deshalb bleiben wir sehr gerne auf der Acht-Wochen-Therapie, insbesondere, wenn Patientinnen und Patienten unter Ustekinumab kommen und sagen, in Woche 7 habe ich schon wieder klinisch mehr Beschwerden, wo Sie wissen, die Entzündung ist noch nicht perfekt weg. Da wäre es eher fatal, die auf die Woche 12 zu deeskalieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Selbach, Frage beantwortet oder Nachfrage? Weitere Fragen?

Frau Selbach: Ja, vielen Dank. Ich habe direkt eine Nachfrage zu dem Guselkumab, bei dem es auch um die Dosierung ging.

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

Frau Selbach: Hier wurde in der Studie die niedrigere Dosierung erst einmal angesetzt. Es ist jetzt in der Fachinfo vorgesehen, dass bei unzureichendem Ansprechen auf eine höhere Dosierung erhöht werden kann. Wie sehen Sie das in dem Fall? Wonach würden Sie entscheiden, ob vielleicht eine höhere Dosierung angebracht ist?

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

Frau Prof. Schnoy (DGVS): In der Studie waren beide Therapiearme möglich. Das heißt, nach der i.v.-Induktion sind die Patienten und Patientinnen randomisiert worden, entweder ab der Woche 16 auf die 100 Milligramm oder zur Woche 12 die 200 Milligramm. Also Sie hatten beide Arme drin. Dass da nur die niedrigere Dosierung angewendet wurde, ist in der Studie nicht so. Im klinischen Alltag sollen sie sich daran orientieren, und da gibt es Subgruppenanalysen. Beim Ustekinumab ist die Entzündungsaktivität höher, zum Beispiel gemessen am CRP-Wert, dann würden Sie die intensivste Dosierung geben, also die vierwöchentliche Gabe mit 200 Milligramm subkutan. Da haben Sie schon ein extrem gutes Ansprechen in der Induktion. Sind die Entzündungsparameter dann rückläufig, würden Sie tendenziell eher zu den acht Wochen gehen.

Jetzt müssen Sie auch noch wissen, unser Patient, der uns im Alltag am Schreibtisch gegenüber sitzt, ist kein Studienpatient. Knapp 80 bis 85 Prozent der Patientinnen und Patienten im Alltag passen in keine Studie. Das heißt, hier haben Sie oftmals Vortherapien, wo Sie etwas geduldiger sein oder intensiver behandeln müssen. Das sind alles Parameter, die bei uns eine Rolle spielen und mit einfließen. Also man wird sich nicht immer nur an einem Laborparameter aufhängen, sondern auch dem bisherigen Verlauf von Patienten. War auch der wieder komplizierter, ist es so, dass ich im Alltag bei einer höheren Entzündungsaktivität auf die vierwöchentlichen Gaben gehe. Die 100 Milligramm alle acht Wochen sind aber auch hocheffizient. Das ist trotzdem wirksam und das darf man in der Situation nicht vergessen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Schnoy. – Frau Selbach, haben Sie eine weitere Frage?

Frau Selbach: Nein danke. Dazu nicht. Wenn sich sonst niemand gemeldet hat, hätte ich noch weitere Nachfragen –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe keinen auf der Liste.

Frau Selbach: – zu den Remissionsendpunkten wo der Hersteller uns noch einen weiteren interessanten Remissionspunkt vorgelegt hat, die anhaltende Remission oder auch Steroidfreiheit über 90 Tage hinweg. Da hätte ich zunächst eine Frage an den Hersteller: Sie haben die anhaltende Remission so definiert, dass 80 Prozent der Visiten ab Woche 12 die Remissionsfreiheit zeigen sollten. Das erscheint zunächst vielleicht etwas ungewöhnlich. Warum hat man da nicht 100 Prozent genommen, sondern sich, sage ich einmal, diese zwei Ausnahmen erlaubt? Was war Ihre Rationale dahinter?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Wer kann darauf antworten? – Frau Strobl.

Frau Strobl (Johnson & Johnson): Die Definition der Endpunkte liegt beim Studienteam. Deshalb kann ich Ihnen jetzt leider nicht die ganz konkrete Rationale dafür sagen. Es ist aber so, dass es sich bei Morbus Crohn grundsätzlich um eine fluktuierende Erkrankung handelt. Somit erscheint uns die Definition, wo man bei 80 Prozent der Visiten die PRO2-Remission zeigt – das ist dann zwischen Woche 12 und 48, also wirklich schon ein sehr langer Zeitraum – , absolut adäquat, um hier einen letztendlich persistierenden Therapieeffekt und eine nachhaltige Reduktion oder Remission der Kernsymptomatik des Morbus Crohn zu erfassen. Hier sehen wir auch die statistisch signifikanten Vorteile von Guselkumab. Vor allen Dingen vor dem Hintergrund, dass auch sonst die Einzelbetrachtung zu Woche 48 durchaus als relevant betrachtet wird, sehen wir hier mit 80 Prozent der Visiten definitiv einen Mehrwert an Informationen über die Wirksamkeit und die anhaltende Wirksamkeit, geschaffen durch die Definition des Endpunktes.

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

Frau Selbach: In dem Hinblick würde ich gerne Frau Professor Schnoy fragen, ob sie das so nachvollziehen kann, dass sie auch sagen würde, wenn man 80 Prozent remissionsfrei erreicht hat, würde sie das auch als dauerhaft bezeichnen. Das zum einen. Zum anderen würde mich interessieren: Ist dieser Zeitpunkt Woche 12 auch für Sie in der Klinik etwas, wo Sie sagen, ja, zu dem Zeitpunkt möchte ich gerne die Remission erreicht haben? Oder ist das vielleicht etwas, was man eher für einen späteren Zeitpunkt anstrebt? Wie sieht das dann mit den Rezidiven aus? In welchem Zeitraum würde man vielleicht Rezidive erwarten?

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

Frau Prof. Schnoy (DGVS): Wie schon angeklungen ist, 80 Prozent-Raten sind extrem wunderbar. Wenn Sie vorhin bei der Colitis Ulcerosa dabei waren, da habe ich schon gesagt, dauerhaft erreichen Sie wahrscheinlich um die 40 Prozent, die Sie in Remission halten können. Das heißt, alles, was darüber liegt, und das sind natürlich auch sehr schöne Zahlen, die anhalten, auch wenn Sie sich dann die längerfristigen Daten anschauen, dann sind wir schon in einem Bereich, wo wir im Bereich der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen absolut

landen müssen und wollen, insbesondere, weil Sie im Blick haben müssen, dass wir immer mehr Patientinnen und Patienten mit CED bekommen werden. Die werden sich allein in Deutschland im Vergleich zu 2020 wahrscheinlich bis 2030 verdoppeln, und wir haben den Peak noch nicht erreicht. Deshalb: Solche Therapien, die so extrem gut und auch dauerhaft wirken, weil sie von der Wirksamkeit von Guselkumab nicht wie bei den TNFs sind, dass die Antikörper bilden, sondern wenn die einmal wirken, dann wirken sie auch langanhaltend. Das sind gute Optionen. – Das war einer der Punkte, wo Sie sagen, wie sollen die langfristig werden. Das war, glaube ich, die zweite Frage, die Sie hatten, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Selbach.

Frau Selbach: Genau. Zum einen: Ist dieser Zeitpunkt Woche 12 aus Ihrer Sicht gut gewählt, und wie ist das dann im Verlauf mit Rezidiven? Würde man die in dem Zeitraum dann bis Woche 48 erwarten, oder würden die vielleicht eher später beobachtet werden können?

Frau Prof. Schnoy (DGVS): Woche 12 ist sicherlich ein guter Zeitpunkt. Wir haben ein wenig Kriterien mit den Stride-Kriterien, wann wir schauen sollen. Es ist kurz-, mittel- und langfristig. Bei vielen Studien ist es so, dass wir nach der Induktion schauen, tut sich überhaupt etwas? Verbessert sich etwas aus Patientensicht, aber auch endoskopisch? Deshalb ist Woche 12 sicherlich relevant. Das ist auch, wo wir meistens Bestandsaufnahme machen, um diesen Zeitraum ein paar Wochen hin oder her. Wir würden nicht schon zu Woche 12 jede Therapie skippen, weil wir wissen, erst in der längerfristigen Therapie beim vorbehandelten Patienten kommen auch noch viele Patienten und Patienten. Woche 12 heißt nicht ja oder nein, aber es sollte sich zumindest etwas verbessert haben, und das zeigen die Daten, dass sie eine Verbesserung haben, aber auch schon zu diesem Zeitpunkt gute Remissionsraten. Langfristig hat man bei den GALAXI-Studien zeigen können, wenn sie noch mal die Patienten stratifizieren, diejenigen, die zu Beginn schon ein sehr gutes Ansprechen hatten, von denen, die noch nicht in kompletter Remission waren, dann sind die, die ein optimales Ansprechen hatten, definitiv langfristig in Remission geblieben, bei den anderen noch viele und eine gute Prozentzahl besser und stabil geworden. Nach einem Jahr haben sie bei denen, die in der Induktion angesprochen haben, eigentlich kaum Verluste gehabt, was für die Substanz spricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Schnoy. – Frau Selbach, haben sie weitere Fragen?

Frau Selbach: Nein, danke.

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

Herr Sievers: Ich hätte auch eine Frage an Sie, Frau Professor Schnoy. Sie haben gerade ausgeführt, dass circa 80 bis 85 Prozent nicht für eine Studie infrage kommen. Da kommt uns die Frage, inwiefern die Ergebnisse dieser Studien valide auf diese Patienten übertragbar sind, die nicht für die Studie infrage kommen.

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

Frau Prof. Schnoy (DGVS): Das ist ein guter Punkt. Den können Sie aber auf jede Studie übertragen, wenn man in den Bereich der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen schaut. Ich habe vorhin ausgeführt, wir haben ein wenig ein Luxusproblem, dass wir viele Medikamente für unsere Patientinnen und Patienten zur Auswahl haben, ein Luxusproblem insofern, weil wir nicht alle erreichen. Die Kriterien sind dann oft sehr streng, sprich: dass viele Vortherapien nicht zugelassen sind. Wir wissen natürlich, wenn Sie ein Medikament, und das gilt für alle Medikamente, frühzeitig in der Therapie einsetzen, dann wirkt es oft besser. Beim Guselkumab hat man gesehen, dass das Medikament auch bei vorbehandelten Patienten sehr gut wirken kann. Aber das sind die strengen Ein- und Ausschlusskriterien, sodass nicht jeder Patient, jede Patientin hineinkommt. Um die Gap, also diese Lücke, zu schließen, werden Real-World-Studien angeschlossen, jetzt auch beim Guselkumab, wo alle Patientinnen und Patienten, die damit in ihrem Alltag behandelt werden, eingeschlossen werden. Sie kennen

vielleicht auch unsere Arbeiten im Bereich des Kompetenznetzes, wo ich mit aktiv bin, wo wir oftmals im Behandlungsalltag bei gewissen Substanzen viel bessere Ansprechraten sehen, auch, dass die oft sehr lange auf Therapien sind, was man vorher gar nicht geglaubt hat, sodass die Ergänzung zu solchen Phase-III-kontrollierten, geforderten Studien immer ist, sich das echte Leben anzuschauen und die Substanz in Real-World-Studien, wie hier in der NIST, die jetzt angelaufen ist, einzuschließen und die Daten abzugleichen. Aber es wird immer so sein, dass Sie, egal welches Medikament Sie untersuchen, nicht jeden hineinnehmen können und immer eine hohe Drop-out-Rate haben. Das finden Sie bei jeder Substanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Schnoy. – Herr Sievers, haben Sie eine Nachfrage?

Herr Sievers: Keine, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keinen mehr. Dann würde ich Ihnen das Wort geben, Herr Dr. Sindern, um die beiden Anhörungen zusammen zu würdigen. Bitte schön.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Ja, vielen Dank. Ich gehe jetzt nur kurz auf die zweite Anhörung ein. Thema waren die Remissionsendpunkte. Die anhaltende PRO2-Remission bildet die Änderung der Leitsymptome im Morbus Crohn ab. Das sind abdomineller Schmerz und chronische Durchfälle. In diesem Endpunkt ergibt sich bei einem relativen Risiko von 1,45 ein signifikanter Vorteil für Guselkumab gegenüber Ustekinumab in der Fragestellung 2. Der Vorteil in der anhaltenden PRO2-Remission bleibt auch erhalten, wenn man nur die Patienten berücksichtigt, die in den letzten 90 Tagen vor Woche 48 keine Kortikosteroidtherapie erhalten haben. Die Unterschiede sind in den gepoolten Daten und der Metaanalyse jeweils deutlich statistisch signifikant zum Vorteil von Guselkumab.

Der Vorteil zeigt sich konsistent in der kortikosteroidfreien PRO2-Remission. Aufgrund der Symptomatik der Patienten im Anwendungsgebiet ist der Effekt im Endpunkt 90 Tage kortikosteroidfreie PRO2-Remission nicht als geringfügig einzustufen. Sowohl die anhaltende PRO2-Remission als auch die kortikosteroidfreie PRO2-Remission können für die Zusatznutzenableitung herangezogen werden und zeigen den Zusatznutzen auch in der Morbidität. Es handelt sich nicht um einen isolierten Effekt. Es zeigen sich konsistente und teilweise häufige Effekte in der anhaltenden PRO2-Remission, im PGIS, im PGIC. Das sind die globalen Einschätzungen der Schwere bzw. Veränderung der Morbus Crohn-Erkrankung sowie im WPAI Item 6.

Wir haben auch über die Dosierung im Vergleichsarm gesprochen. Aus den Daten der Deutschen Krankenregisterstudie ergibt sich ein Anteil von 79,9 Prozent der mit Ustekinumab behandelten Patienten, die für die Erhaltungstherapie unmittelbar auf das achtwöchige Dosierungsintervall eingestellt werden. Wir haben mit den drei GALAXI-Studien ein sehr umfangreiches Evidenzpaket vorgelegt, und insbesondere die Metaanalyse ist aus unserer Sicht geeignet, um hier einen Hinweis, mindestens einen Hinweis auf einen Zusatznutzen abzuleiten, der aus unserer Sicht in der Morbidität und in der Lebensqualität besteht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie, Herr Dr. Sindern, und Ihr Team, vor allen Dingen aber an Frau Professor Schnoy, die sehr viele Fragen beantwortet hat. Wir werden das zu diskutieren haben, was in den letzten beiden Anhörungen besprochen worden ist. Ich kann diese Anhörung beenden, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Wir machen um 13:30 Uhr weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:53 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-092-z Guselkumab

Stand: April 2025

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

Guselkumab

Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn

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

Verfahren nach § 35a SGB V:

- Vedolizumab (Beschluss vom 08.01.2015)
- Risankizumab (Beschluss vom 15.06.2023)
- Upadacitinib (Beschluss vom 19.10.2023)

Verfahren nach § 35 Abs.1 SGB V:

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX: Festbetragsgruppenbildung Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 (Beschluss vom 17.11.2017)

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX und X:

Festbetragsgruppenbildung und Vergleichsgrößenaktualisierung – TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2 (Beschluss vom 20.11.2020)

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: Bindegewebssmassage, Colonmassage; ergänzendes Heilmittel: Wärmetherapie (Beschluss vom 19.05.2011)

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

Guselkumab

Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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 Crohn’s disease 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 generisch z.B. REMICADE®	Remicade ist indiziert zur: -Behandlung eines mäßig- bis schwergradig aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. -Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einer konventionellen Behandlung (einschließlich Antibiotika, Drainage und immunsuppressiver Therapie) nicht angesprochen haben.
Adalimumab L04AB04 Humira®	Humira ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid 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.
Interleukin-Inhibitoren	
Ustekinumab L04AC05 STELARA® Konzentrat, Injektionslösung, Fertigspritze	Stelara ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.
Risankizumab L04AC18	Skyrizi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Skyrizi® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	[Stand FI: November 2023]
Mirikizumab L04AC24 Omvoh®	Omvoh ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen. [Stand FI: Februar 2025]
Integrininhibitoren	
Vedolizumab L04AA33 ENTYVIO®	Vedolizumab (Entyvio®) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, 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.
Januskinase(JAK)-Inhibitoren	
Upadacitinib L04AA44 RINVOQ®	RINVOQ wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. [Stand FI: August 2023]
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)
Methotrexat L01BA01 generisch z.B. Metex® 50mg Fertigspritze	Behandlung von leichtem bis mittelschwerem Morbus Crohn, entweder allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden bei erwachsenen Patienten, die auf Thiopurine nicht ansprechen oder diese nicht vertragen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Aminosalicylsäuren

Mesalazin
A07EC02
z.B. Salofalk®

Morbus Crohn: zur Behandlung des akuten Schubs

Sulfasalazin
A07EC01
z.B. Azulfidine®

Akutbehandlung des milden bis moderaten Morbus Crohn bei Befall des Kolon

Kortikosteroide

Budenosid
A07EA06
generisch
z.B. Budenofalk®,
Tab

Akuter Morbus Crohn leichten bis mittelschweren Grades mit Beteiligung des Ileums (Krummdarm) und/oder des Colon ascendens (Teil des Dickdarms).

Hydrocortison-
acetat
Colifoam®
H02AB09
Rektalschaum

Entzündliche Erkrankungen im unteren Dickdarmbereich wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn und Proktosigmoiditis.

Prednison
H02A B07
generisch
z.B. Prednison-
ratiopharm® 5 mg
Tabletten

Morbus Crohn (Dosierung: 40-80 mg/Tag)

Prednisolon
H02AB06
generisch
z.B. Decortin-H®, Tab

Morbus Crohn (Dosierung: 40-80 mg/Tag)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Methylprednisolon
H02AB04
generisch
z.B.
Methylprednisolon
JENAPHARM®

Morbus Crohn (Dosierung: 40-80 mg/Tag)

Quellmittel

Indische Flohsamen
und
Flohsamenschalen
A06AC51
Agiocur Madaus

Stuhlnunregelmäßigkeiten beim irritablen Kolon, bei Divertikulose, beim Anus praeter und unterstützend beim Morbus Crohn.

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-092-z (Beratung nach § 35a SGB V)
Guselkumab**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 15. 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	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	44
Referenzen	47

Abkürzungsverzeichnis

6-TGN	Thioguanin-Nucleotide
6-MMPR	Methyl-Mercaptopurine-Ribonucleotide
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CD	Crohn's disease
ECCO	European Crohn's & Colitis Organisation
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
M. Crohn	Morbus Crohn
MTX	Methotrexat
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNF- α -Antikörper	Tumor-Nekrose-Faktor- α -Antikörper
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Personen, die auf konventionelle oder neuartige Therapien unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen bzw. eine Unverträglichkeit zeigen oder bei denen medizinische Kontraindikationen für solche Therapien vorliegen.

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 Morbus Crohn 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.google.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 09.04.2025 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 1.827 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 7 Referenzen eingeschlossen.

Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.3 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2024 [2,3].

Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn; S3 Leitlinie, Langfassung

Zielsetzung

- Patientenzielgruppe sind Patient*innen mit Morbus Crohn jeden Alters.
- Die Behandlung besonders schwerer oder komplizierter Fälle, wie sie in Spezialambulanzen und spezialisierten Praxen erfolgt, kann durch diese Leitlinie nicht vollständig abgebildet werden.
- **Update 2024:** Die letzte Publikation der Leitlinie Morbus Crohn liegt bereits über zwei Jahre zurück. Zu diesem Zeitpunkt waren unter anderem die Studiendaten zu den Substanzen Risankizumab und Upadacitinib noch nicht publiziert. Daher wurde die aktuelle Studienlage noch einmal geprüft und die Leitlinie partiell aktualisiert.

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:

- Die systematische Recherche nach Literatur schließt an die Vorgängerversion an und wurde in der Zeit vom 02. Juni 2012 bis 12. Mai 2020 in der Medline-Datenbank über die PubMed-Suchoberfläche für 16 Schlüsselfragen [...] durchgeführt.
- **Update 2024:** Basis dieser partiellen Überarbeitung war die Leitlinie von 2021. Bei einem Online-Treffen der Steuergruppe wurde der mögliche Aktualisierungsbedarf diskutiert. Anschließend wurde individuell in den einzelnen Arbeitsgruppen der Aktualisierungsbedarf der einzelnen Empfehlungen überprüft und entsprechend neue Literatur recherchiert. Zusätzlich wurde Ende August 2023 in der Datenbank des G-BA nach abgeschlossenen Verfahren der Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) zu Verdauungskrankheiten recherchiert und Treffer von 2023 zu Medikamenten zu Morbus Crohn eingeschlossen.
- Insgesamt wurden 11 Empfehlungen und die dazugehörigen Hintergrundtexte überarbeitet [...] Alle anderen Empfehlungen der Leitlinie wurden durch die Steuergruppe geprüft und behalten ihre Gültigkeit [...] entsprechend mit geprüft 2023 gekennzeichnet.

LoE

- Die Literaturbewertung wurde nach der Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (2011) durchgeführt.

Tab.3
Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence.

Question	Step 1 (Level 1[<u>*</u>])	Step 2 (Level 2[<u>*</u>])
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances[<u>**</u>]
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
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or <i>n</i> -of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, <i>n</i> -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
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or <i>n</i> -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

Step 3 (Level 3[<u>*</u>])	Step 4 (Level 4[<u>*</u>])	Step 5 (Level 5)
Local non-random sample[<u>**</u>]	Case-series[<u>**</u>]	n/a
Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards[<u>**</u>]	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard"[<u>**</u>]	Mechanism-based reasoning
Cohort study or control arm of randomized trial[<u>*</u>]	Case-series or casecontrol studies, or poor quality prognostic cohort study[<u>**</u>]	n/a
Non-randomized controlled cohort/follow-up study[<u>**</u>]	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies[<u>**</u>]	Mechanism-based reasoning
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.)[<u>**</u>]	Case-series, case-control, or historically controlled studies[<u>**</u>]	Mechanism-based reasoning
Non -randomized controlled cohort/follow-up study[<u>**</u>]	Case-series, case-control, or historically controlled studies[<u>**</u>]	Mechanism-based reasoning

- GoR

► **Tab.3** Schema zur Graduierung von Empfehlungen.

Empfehlungsgrad (nur S3) ¹	Beschreibung	Syntax
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	Sollte
0	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 angegeben Beschreibung.

► **Tab.4** Einteilung der Konsensstärke.

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

Empfehlungen

EMPFEHLUNG 2.4 (GEPRÜFT 2023)

Vor der Einleitung einer Therapie mit Immunsuppressiva oder Biologika sollte eine chirurgische Intervention als Alternative geprüft werden. Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Kommentar: Komplexe Therapieempfehlungen sollten interdisziplinär mit einem auf CED spezialisierten Team kritisch diskutiert werden, um die möglichst beste Therapieoption für jede*n einzelne*n Patient*in zu evaluieren [...]. Vor der Einleitung einer immunsuppressiven Therapie müssen lokale Komplikationen wie Fisteln, Abszesse und Stenosen aber auch infektiologische Komplikationen ausgeschlossen werden. Beim Vorliegen einer der hier genannten Komplikationen muss in einer Nutzen-Risiko-Abwägung evaluiert werden, ob eine chirurgische und/oder interventionelle Behandlungsoption angezeigt ist und der medikamentösen Therapie überlegen ist. Unter diesen Umständen kann eine immunsuppressive Therapie

sogar auf Grund einer möglichen Aggravation septischer Komplikationen kontraindiziert sein [...]. Bei der Therapieentscheidung sollte nicht nur die Expertise des interdisziplinären Expertenteams berücksichtigt werden, sondern auch die Patient*innenpräferenz berücksichtigt werden [...].

EMPFEHLUNG 2.6 (GEPRÜFT 2023)

Bei Versagen der bisherigen Therapie sollten die Diagnosesicherheit geprüft, eine Re-Evaluierung der Erkrankungsaktivität und ein Ausschluss anderer Ursachen einer klinischen Verschlechterung erfolgen, sowie der Einsatz anderer, bisher nicht verwendeter Wirkprinzipien oder chirurgischer Therapieoptionen interdisziplinär diskutiert werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Ein Versagen der bisherigen Therapie sollte immer zu einer Re-Evaluierung der Erkrankung führen. Hierzu gehört die kritische Prüfung der Diagnosesicherheit, wie auch der Ausschluss infektiöser Komplikationen. Dies trifft vor allem für die steroidrefraktäre Situation zu, hier sollte eine Diagnostik auf *C. difficile*- und CMV-Infektionen bzw. Reaktivierungen erfolgen. Dies trifft insbesondere nach einer vorausgegangenen Antibiotikaeinnahme zu [138,139, 289]. Die Evaluierung der Erkrankungsaktivität sollte mit objektivierbaren Verlaufsparemtern (z. B. CRP, fäkales Calprotectin) erfolgen. Darüber hinaus sollte mittels entsprechender Bildgebung (primär Sonografie) geprüft werden, inwieweit Fisteln, Abszesse oder Stenosen vorliegen, welche den Schweregrad des Krankheitsbildes beeinflussen können. In Abhängigkeit der Ergebnisse sollen chirurgische Behandlungsoptionen mit den Patient*innen diskutiert werden. Ebenso sollte vor Veränderung der medikamentösen Therapie die Therapieadhärenz des*der Patient*in optimiert werden.

Sollte durch eine Dosisoptimierung (siehe 2.5) keine Remission erreicht werden, sollte der Einsatz eines bisher nicht verwendeten Wirkprinzips zum Einsatz kommen. **Auf Grund von fehlenden randomisierten Studien**, welche die Wirksamkeit der verschiedenen Wirkprinzipien (TNF- α -Antikörper, Ustekinumab, Vedolizumab) direkt miteinander vergleichen, gibt es **keine klare Empfehlung über die zu verwendende Therapiesequenz**.

Referenzen

- [138] Issa M, Vijayapal A, Graham MB et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 345–351
[139] Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA et al. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 339–344
[289] Siegmund B. Cytomegalovirus infection associated with inflammatory bowel disease. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2: 369–376.

Akuter Schub, hohe Krankheitsaktivität

EMPFEHLUNG 2.9 (GEPRÜFT 2023)

M. Crohn-Patient*innen mit Befall der Ileozökalregion und/ oder des rechtsseitigen Colons und hoher Entzündungsaktivität sollen initial mit systemisch wirkenden Steroiden behandelt werden. Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Patient*innen mit aktiver Colitis-Crohn sollen initial mit systemischen Glukokortikoiden behandelt werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, Konsens

Akuter Schub, Befall des oberen Gastrointestinaltraktes

EMPFEHLUNG 2.11 (MODIFIZIERT 2023)

M. Crohn-Patient*innen mit ausgedehntem Dünndarmbefall und/oder Befall des oberen GI-Traktes sollten initial mit systemisch wirkenden Steroiden behandelt werden (Evidenzgrad 2). Eine frühzeitige immunsuppressive Therapie oder Therapie mit TNF- α -Antikörpern (im Falle von Infliximab ist die Kombination mit Thiopurinen zu erwägen), Risankizumab, Upadacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab sollten erwogen werden (Evidenzgrad 3)*.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

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

Akuter Schub, steroidrefraktärer Verlauf

EMPFEHLUNG 2.12 (MODIFIZIERT 2023)

Der steroidrefraktäre M. Crohn mit mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität sollte primär mit TNF- α -Antikörpern (im Falle von Infliximab ist die Kombination mit Thiopurinen zu erwägen), Risankizumab, Upadacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt werden (Evidenzgrad 3)*.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

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

Hintergrund

Um ein rasches Therapieansprechen zu erreichen, sollten Patient*innen mit einem steroidrefraktären Erkrankungsverlauf mit **Biologika** behandelt werden. Studien, die die Effektivität von Biologika ausschließlich bei steroidrefraktären Patient*innen untersucht haben, liegen nicht vor. Mehrere Metaanalysen von randomisierten klinischen Studien belegen die Wirksamkeit von TNF- α -Antikörpern bei Patient*innen, die unzureichend auf Steroide oder Immunsuppressiva angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben [252, 258, 312–315]. Unter Einbeziehung von Certolizumab pegol wurde mit TNF- α -Antikörpern signifikant häufiger eine klinische Remission (RR 1,6; CI 1,17–2,36) bzw. ein klinisches Ansprechen (RR 1,43; 95 %-KI: 1,17–1,73) als mittels Placebo erreicht.

Isoliert betrachtet, war die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer klinischen Remission mittels Infliximab 3,7fach und für Adalimumab 2,9fach höher als durch Placebo. Die ergänzende Netzwerk-Metaanalyse konnte keinen Unterschied in der Wirksamkeit von Infliximab und Adalimumab darstellen, sodass eine Gleichwertigkeit angenommen und die Auswahl des Präparates nach individuellen Kriterien getroffen werden kann [316]. Zudem konnte für ein Infliximab-Biosimilar (CT-P13) kürzlich die nicht-Unterlegenheit der Therapiefortsetzung als subkutane Gabe gegenüber der intravenösen Gabe (nach 2 initialen intravenösen Applikationen) gezeigt werden [317, 318].

In der SONIC-Studie, die jedoch auch nicht die steroidrefraktäre Situation adressierte, wurde eine **Kombinationstherapie von Infliximab und Azathioprin mit der jeweiligen Monotherapie** verglichen. In die Studie wurden 508 Patient*innen, die bislang keine Therapie mit Immunsuppressiva bzw. TNF- α -Antikörpern erhalten hatten, eingeschlossen. Eine steroidfreie Remission nach 26 Wochen wurde mit der Kombinationstherapie bei 56,8 % der Patient*innen erreicht, mit einer Infliximab-Monotherapie bei 44,4 % und mit einer Azathioprin-Monotherapie bei 30,0 % der Patient*innen [105]. Nach einer Vortherapie mit Immunsuppressiva oder TNF- α -Antikörpern zeigte hingegen eine metaanalytische Auswertung von 11 RCT, die bis 2008 publiziert worden waren, keine höhere Effektivität der Kombinationstherapie in der Remissionsinduktion.

Einer randomisierten klinischen Studie zufolge führt die **Kombination von Adalimumab und Azathioprin** nicht zu einer gesteigerten Remissionsrate nach 26 Therapiewochen (Monotherapie: 71,8 %, Kombinationstherapie 68,1 %, $p = 0,63$) [319]. Auch in einer Metaanalyse von vier RCT konnte kein positiver Effekt bzgl. der Remissionsrate nach bis zu 12 Wochen gezeigt werden (OR: 1,11; 95 %-KI: 0,72–1,73; $p = 0,64$), so dass eine Kombinationstherapie von Adalimumab mit einem Immunsuppressivum in der primären Biologikatherapie nicht empfohlen werden kann [320, 321]. Zudem fand eine RCT bei 126 Patient*innen mit M. Crohn auch keine Reduktion des Therapieversagens mittels der Kombinationstherapie von Infliximab und Methotrexat gegenüber der Infliximab-Monotherapie nach 50 Wochen [322].

Die Entscheidung für oder gegen eine Kombinationstherapie sollte daher individuell getroffen werden, wobei der mögliche Vorteil einer solchen Therapie (z. B. niedrigere Frequenz von ADA) gegen vermehrte Komplikationen der Kombinationstherapie (insbesondere vermehrte Infektionen) abgewogen werden muss [323,324].

Die Effektivität und Sicherheit der Therapie mit **Ustekinumab und Vedolizumab** konnte in randomisierten klinischen Studien sowie in nachfolgenden Metaanalysen demonstriert werden [325–331]. Für Ustekinumab wurde in der ECCO-Leitlinie zur Therapie des M. Crohn aus drei RCT ein RR von 1,76 (95 %-KI: 1,4–2,22) für das Erreichen einer klinischen Remission vs. Placebo kalkuliert [291]. Für Vedolizumab betrug das sich aus ebenfalls drei RCT ergebende RR 2,01 (95 %-KI: 1,5–2,71) [291]. Zwischenzeitlich wurde die Effektivität beider Substanzen in systematischen Reviews und Metaanalysen von Kohortenstudien aus der täglichen klinischen Praxis bestätigt [332–335]. Eine Metaanalyse von fünf RCT zur Therapie von Patient*innen mit TNF- α -Antikörper-refraktärem M. Crohn fand keine Unterschiede zwischen Ustekinumab und Vedolizumab bzgl. der Induktion einer klinischen Remission oder des klinischen Ansprechens [336]. Eine 2020 publizierte Metaanalyse von sechs randomisierten kontrollierten Studien und 27 Kohortenstudien bei CED-Patient*innen zeigte, dass die Addition eines Immunsuppressivums zu einer Therapie mit Vedolizumab oder Ustekinumab die Häufigkeit eines klinischen Ansprechens bzw. einer klinischen Remission nicht steigert, sodass eine Kombinationstherapie in der Regel nicht empfohlen wird [262].

Durch einen indirekten Vergleich im Rahmen einer Netzwerk-Metaanalyse aus dem Jahr 2018 wurde für Biologika-naive Patient*innen die Therapie mit Infliximab und Adalimumab hinsichtlich des Erreichens einer klinischen Remission als gut geeignet bewertet.

Für Patient*innen mit einer vorherigen TNF- α -Antikörper-Therapie wurden wiederum **Adalimumab und Ustekinumab** als am vermutlich wirksamsten bewertet [263]. Derartige indirekte Analysen sollten jedoch mit großer Vorsicht interpretiert werden und können in **Ermangelung aussagekräftiger direkter Vergleiche („head-to head“)** allenfalls Hinweise auf die unterschiedliche Effektivität der betrachteten Substanzen geben. **Die Auswahl einer Therapie sollte sich daher an individuellen Charakteristika der Patient*innen (z. B. Prädiktoren des Erkrankungsverlaufes, Wirkungen und Nebenwirkungen früherer Therapien, EIM, Fisteln) und den gemeinsam definierten Therapiezielen orientieren.**

Upadacitinib wurde ebenfalls in der Remissionsinduktion in den Zulassungsstudien (U-EXCEL und U-EXCEED) mit Placebo verglichen. In der U-EXCEED-Studie konnten auch Patient*innen mit > 1 Therapieversagen eingeschlossen werden. Unter der Induktionsdosis von 45mg Upadacitinib/Tag erreichten 49,5 % versus 29,1 % in U-EXCEED und 38,9 % versus 21,1 % in der U-EXCEL-Studie eine klinische Remission in Woche 12 ($p < 0,001$ für alle Vergleiche) [337]. Patienten, die ein Ansprechen in Woche 12 zeigten, wurden randomisiert für die Erhaltungsstudie (U-ENDURE). In Woche 52 hatte mehr Patient*innen, die entweder 15 mg (37,3 %) oder 30mg (47,6 %) Upadacitinib/Tag erhielten, eine klinische Revision als in der Placebogruppe (15,1 %). In Bezug auf Nebenwirkungen traten insbesondere bei den 45 mg und 30mg/Tag Dosierungen vermehrt Herpes zoster, hepatische Veränderungen sowie Neutropenien auf im Vergleich zu den Placebogruppen. Daten, die auf ein erhöhtes Malignitätsrisiko hinweisen existieren für Upadacitinib nicht.

In einem im März 2023 veröffentlichten Rote-Hand Brief wurde auf **Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit dem Einsatz von JAK-Inhibitoren hingewiesen**. Grundlage der Sicherheitswarnung sind in erster Linie Daten aus der bei Patienten mit rheumatoider Arthritis durchgeführten ORAL Surveillance Studie, bei der bei älteren RA-Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor und Komedikation mit Methotrexat eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE), schwerwiegenden Infektionen, venösen Thromboembolien (VTE) und Mortalität im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren beobachtet wurde (siehe dazu Ytterburg et al, NEJM 2022). Diese Risiken wurden von der EMA als Klasseneffekte und als relevant für alle zugelassenen JAKi-Indikationen bei entzündlichen Erkrankungen betrachtet, also auch für alle bei CED zum Einsatz kommenden JAK-Inhibitoren Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib. Der Inhalt der Warnung sieht vor, dass bei Patienten JAKi nur angewendet werden sollten, wenn keine geeigneten alternativen Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen: Im Alter von 65 Jahren oder älter, Raucher oder ehemalige Langzeitraucher, Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen. Bei Patienten mit anderen als den aufgeführten VTE-Risikofaktoren sollten JAKi mit Vorsicht angewendet werden. Regelmäßige Hautuntersuchungen werden bei allen Patienten empfohlen. Verordnende Ärzte sollten mit den Patienten die Risiken besprechen, die mit der Anwendung von JAKi verbunden sind. Die im Rahmen der Oral Surveillance Studie bei Patienten mit RA beobachteten Nebenwirkungen konnten für Patienten mit Colitis ulcerosa in den bisher vorliegenden Studien und auch in Post-Marketing-Registerstudien nicht beobachtet werden, so dass denkbar ist, dass die beobachteten Daten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nicht auf Patienten mit CED übertragbar sind. Nichtsdestotrotz sollte der Einsatz der JAKi unter den oben genannten Aspekten mit der gebotenen Vorsicht erfolgen und weitere klinische Daten im Indikationsbereich Colitis ulcerosa gesammelt werden.

Risankizumab ist der erste anti-p19-Antikörper, der in der Therapie des Morbus Crohn zugelassen wurde. In zwei Induktionsstudien, der ADVANCE und der MOTIVATE Studie [338] wurde die Wirksamkeit von Risankizumab bei Patient*innen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn untersucht, wobei die Patient*innen in der MOTIVATE-Studie mehr Vorthapien erfahren hatten. Die Remissionsinduktion erfolgte mit einer intravenösen Gabe von entweder 600mg oder 1200mg Risankizumab in den Wochen 0, 4 und 8. In der ADVANCE-Studie betrug die klinische Remission (CDAI) in Woche 12 45 % (95 % CI 12–29) mit 600mg Risankizumab und 42 % (95 % CI 8–25) mit 1200mg Risankizumab versus 25 % bei Placebo. Es wurden keine relevanten Nebenwirkungen beobachtet. Für die Erhaltungsstudie FORTIFY [339] erfolgte bei Patient*innen mit einem klinischen Ansprechen nach der Induktion die Rerandomisierung. In der FORTIFY-Studie erhielten die Patient*innen entweder 180mg oder 360mg Risankizumab oder Placebo alle 8 Wochen. In Woche 52 wurde die klinische Remission bei 52 % der Patient*innen mit 360mg Risankizumab versus 41 % der Placebogruppe erreicht. Eine größere Rate an Remission (CDAI) wurden ebenso bei der Gruppe mit 180 mg Risankizumab (55 %). Jedoch konnte bei der 180mg Gruppe bei den Endpunkten Stuhlfrequenz, abdominelle Schmerzen keine statistische Signifikanz erreicht werden. Die Adverse Events waren zwischen allen Gruppen vergleichbar und waren insbesondere durch eine Verschlechterung des Morbus Crohn, Arthralgien und Kopfschmerzen bedingt.

Referenzen

- [105] Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383–1395
- [252] Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323–333
- [258] Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029–1035
- [263] Singh S, Fumery M, Sandborn WJ et al. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 394–409
- [312] Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003574. doi:10.1002/14651858.CD003574.pub2
- [313] Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006893. doi:10.1002/14651858.CD006893
- [314] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–1549
- [315] Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829–838
- [316] Stidham RW, Lee TC, Higgins PD et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1349–1362
- [317] Schreiber S, Ben-Horin S, Leszczyszyn J et al. Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2021; 160: 2340–2353
- [318] Ben-Horin S, Leszczyszyn J, Dudkowiak R et al. OP24 A novel subcutaneous infliximab (CT-P13): 1-year results including switching results from intravenous infliximab (CT-P13) in patients with active Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2020; 14: 021–022
- [319] Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 1259–1266
- [320] Jones JL, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L et al. Effects of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Crohn's Disease: A Meta-analysis of Placebo-controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2233–2240 e1-2
- [321] Kopylov U, Al-Taweel T, Yaghoobi M et al. Adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1632–1641
- [322] Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 681–688 e1
- [323] Kirchesner J, Lemaitre M, Carrat F et al. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2018; 155: 337–346 e10
- [324] Marebian J, Arrighi HM, Hass S et al. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2524–2533
- [325] Feagan BG, Greenberg GR, Wild G et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1370–1377
- [326] Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1946–1960

- [327] MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R et al. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD007572
- [328] Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1130–1141
- [329] Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–721
- [330] Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 1519–1528
- [331] Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 147: 618–627 e3
- [337] Loftus EV Jr., Panés J, Lacerda AP et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 1966–1980
- [338] D'Haens G, Panaccione R, Baert F et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet* 2022; 399: 2015–2030

Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, Germino R, Menon S, Sun Y, Wang C, Shapiro AB, Kanik KS, Connell CA; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927. PMID: 35081280.

STATEMENT 2.13 (GEPRÜFT 2023)

Bei einem isolierten Befall der Ileozökalregion, kurzer Anamnese und fehlendem Ansprechen auf Steroide ist das operative Vorgehen (Ileozökalresektion) verglichen mit der Therapie mit Infliximab als gleichwertig anzusehen.

Expertenkonsens, Konsens

Klug Entscheiden

Hintergrund

Trotz der breiten Einführung verschiedenster immunsuppressiver Therapieansätze in den letzten Jahrzehnten hat sich die Rate an chirurgischen Interventionen im Langzeitverlauf der Erkrankung nicht signifikant verändert [340, 341]. Retrospektive Studien konnten zeigen, dass die frühzeitige chirurgische Therapie bei Patient*innen mit einem isolierten Befall der Ileozökalregion zwar die Re-Operationsrate im Langzeitverlauf nicht entscheidend beeinflussen kann, jedoch mutmaßlich die Notwendigkeit einer Antikörper-basierten Therapie und das Gesamtrisiko einer erneuten chirurgischen Intervention im weiteren Krankheitsverlauf reduziert [342–348]. Die Evidenz zur früh-elektiven Ileozökalresektion bei der limitierten Ileitis terminalis Crohn konnte in jüngster Vergangenheit durch prospektive randomisierte Studien weiter ausgebaut werden. Eine hohe Aussagekraft hat eine im Jahre 2017 publizierte randomisierte Multicenter-Studie (LIRIC Trial), die die laparoskopische Ileozökalresektion mit einer Monotherapie mit Infliximab bei der Ileitis terminalis Crohn verglich [349]. Hierzu wurden Patient*innen mit nicht-stenosierendem Ileozökalbefall und Versagen einer mindestens 3-monatigen immunsuppressiven Therapie 1:1 in die jeweiligen Behandlungsarme randomisiert. Primärer Endpunkt der Studie war die krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen mittels „Inflammatory Bowel Disease Questionnaire“ (IBDQ) 12 Monate nach der jeweiligen Intervention. Sekundäre Endpunkte beinhalteten die allgemeine Lebensqualität, die Dauer der Krankschreibung, die Morbidität sowie das „body image“ und kosmetische Aspekte. Die Ergebnisse zeigen, dass die Gruppe mit primärer Ileozökalresektion 12 Monate nach Intervention zwar keine signifikante, aber im Trend bessere Lebensqualität aufweist bei nicht erhöhter Komplikationsrate (Morbidität). Der einzige signifikante Unterschied zu Gunsten der Infliximab-Gruppe war die niedrige Anzahl an Krankentagen (3,4 vs. 1,4 Tage, $p < 0,0001$). Jedoch konnte gezeigt werden, dass mehr als ein Drittel der Patient*innen (37 %), die initial mit Infliximab therapiert wurden, im weiteren Verlauf weniger Jahre (medianes Follow-up: 48 Monate) trotzdem eine Ileozökalresektion benötigten. Dahingegen bedurfte nur jeder 4. Patient (26 %) der primären Operationsgruppe eine TNF- α -Antikörpertherapie.

Zwischenzeitlich wurden von den 134 der initial 143 eingeschlossenen Patient*innen im „LIRIC Trial“ auch Langzeitdaten (medianes Follow-up: 63,5 Monate) erhoben [350] und der positive Effekt der primären chirurgischen Therapie beim isolierten Ileozökalbefall bestätigt. In der primären Resektionsgruppe

benötigten nur 18 von 69 Patient*innen (26 %) eine TNF- α -Antikörpertherapie, 15 Patient*innen hatten gar keine Crohnspezifische Therapie (22 %) und 14 Patient*innen erhielten ausschließlich eine Sekundärprophylaxe mit Immunsuppressiva (20 %). Keiner der Patient*innen im Behandlungsarm der primären chirurgischen Therapie benötigte einen weiteren chirurgischen Eingriff. Anders in der Infliximab-Gruppe: hier benötigten 31 von 65 Patient*innen (48 %) im weiteren Nachbeobachtungszeitraum eine chirurgische Therapie auf Grund des M. Crohn. Die anderen 34 Patient*innen führten entweder die TNF- α -Antikörpertherapie fort oder wechselten auf ein anderes Präparat oder mussten sogar die Therapie eskalieren. Auf Grundlage dieser neuen Evidenzlage sollte bei einem isolierten Crohn-Befall in der ileozökalregion die chirurgische Resektion als gleichwertige Alternative zur medikamentösen Therapie betrachtet werden und Patient*innen dementsprechend über beide Therapiemöglichkeiten aufgeklärt werden.

Referenzen

- [340] Burisch J, Kiudelis G, Kupcinkas L et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut* 2019; 68: 423–433
- [341] Wong DJ, Roth EM, Feuerstein JD et al. Surgery in the age of biologics. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2019; 7: 77–90
- [342] An V, Cohen L, Lawrence M et al. Early surgery in Crohn's disease a benefit in selected cases. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 492–500
- [343] Aratari A, Papi C, Leandro G et al. Early versus late surgery for ileocaecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1303–1312
- [344] de Buck van Overstraeten A, Eshuis EJ, Vermeire S et al. Short- and medium-term outcomes following primary ileocaecal resection for Crohn's disease in two specialist centres. *Br J Surg* 2017; 104: 1713–1722
- [345] Golovics PA, Lakatos L, Nagy A et al. Is early limited surgery associated with a more benign disease course in Crohn's disease? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7701–7710
- [346] Latella G, Cocco A, Angelucci E et al. Clinical course of Crohn's disease first diagnosed at surgery for acute abdomen. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 269–276
- [347] Lee JM, Lee KM, Kim JS et al. Postoperative course of Crohn disease according to timing of bowel resection: Results from the CONNECT Study. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0459
- [348] Ryan EJ, Orsi G, Boland MR et al. Meta-analysis of early bowel resection versus initial medical therapy in patient's with ileocolonic Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2020; 35: 501–512
- [349] Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 785–792
- [350] Stevens TW, Haasnoot ML, D'Haens GR et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: retrospective long-term follow-up of the LIRIC trial. *Lancet Gastroenterol sHepatol* 2020; 5: 900–907

EMPFEHLUNG 2.17 (MODIFIZIERT 2023)

Patient*innen mit einem steroidabhängigen M. Crohn sollten mit Thiopurinen, MTX oder einem TNF- α -Antikörper (im Falle von Infliximab ist die Kombination mit Thiopurinen zu erwägen), Risankizumab, Upadacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt werden (Evidenzgrad 3)*.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

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

Hintergrund

Gemäß der Definition der ECCO-Leitlinie liegt ein steroidabhängiger Verlauf bei Patient*innen vor, die innerhalb von drei Monaten nach Beginn einer Steroidtherapie die Dosis nicht unter ein Prednisolonäquivalent von 10mg pro Tag (oder Budesonid auf unter 3 mg/Tag) reduzieren können, ohne dass die Krankheitsaktivität wieder zunimmt, die einen erneuten Schub innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen der Steroide erfahren oder mehr als einer Steroidtherapie pro Jahr bedürfen [263]. Azathioprin (2,0–2,5mg/kg KG/Tag) bzw. 6-Mercaptopurin (1,0–1,5mg/ kg KG/Tag) sind zur Remissionsinduktion

mangels Effektivität nicht geeignet, wirken jedoch remissionserhaltend und weisen einen steroideinsparenden Effekt auf [372, 373]. In der gepoolten Analyse von sechs Studien (489 Teilnehmer*innen) konnte durch Azathioprin (1,0–2,5mg/kg KG) nach 6–18 Monaten eine Remissionserhaltung in 73 % gegenüber 62 % durch Placebo erreicht werden [372]. Eine langsame Dosissteigerung bis zum Erreichen der therapeutischen Dosierung kann (insbesondere gastrointestinale) Nebenwirkungen, nicht aber die Pankreatitis vermeiden, wohingegen die sofortige Gabe der vollen therapeutischen Dosis möglicherweise zu einem rascheren Wirkungseintritt führt [374].

Methotrexat stellt bei einem steroidabhängigen Erkrankungsverlauf eine geeignete Alternative zu Thiopurinen dar. Die Therapie wird zumeist in einer Dosierung von 25mg/Woche über die Dauer von 16 Wochen eingeleitet, und nachfolgend in einer Dosis von 15mg/Woche fortgesetzt [375–378]. In der Induktionstherapie einer RCT erreichten 39,4 % der Patient*innen mittels MTX (initiale Komedikation von 20mg Prednisolon) eine Remission (Placebo 19,1 %). Bei 65 % der Patient*innen, die eine klinische Remission erreicht hatten, konnte diese nach 40 Wochen aufrechterhalten werden, was in der Placebogruppe nur bei 39 % der Patient*innen gelang [375, 376]. Zur Reduktion potentieller Nebenwirkungen sollte am Tag nach der Applikation Folsäure (z. B. in einer Dosierung von 5 mg) substituiert werden. Eine subkutane Applikation ist einer intramuskulären Gabe gleichwertig, eine orale Therapie sollte wegen der unsicheren Bioverfügbarkeit jedoch vermieden werden. Bei beiden Immunsuppressiva sollte die Wirksamkeit gegenüber einer erhöhten Rate von Nebenwirkungen abgewogen werden [372, 378].

Studien mit Biologika, die ausschließlich Patient*innen mit einem steroidabhängigen Verlauf eingeschlossen haben, liegen nicht vor. Die Wirksamkeit von Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab und Vedolizumab wurde jedoch bei Patient*innen mit moderatem bis schwerem M. Crohn mit unzureichendem Ansprechen oder bei Intoleranz einer konventionellen Therapie (Steroide u./o. Immunsuppressiva) gezeigt. Die genannten Substanzen waren bzgl. der Remissionsinduktion und -erhaltung sowohl bei Biologika-naiven als auch Biologika-erfahrenen Patient*innen effektiv. Details zur Wirksamkeit der verschiedenen Biologika wurden unter der Empfehlung 2.10 dargestellt [252, 258, 312–314, 316, 326–330]. Direkte Vergleichsstudien der hier dargestellten Präparate (Immunsuppressiva und Biologika) liegen derzeit ebenfalls nicht vor. Die bisher vorliegenden Studien zu Upadacitinib und Risankizumab wurde oben unter dem Abschnitt akuter Schub, therapierefraktärer Verlauf ausgeführt.

Referenzen

- [252] Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323–333
- [258] Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029–1035
- [312] Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003574. doi:10.1002/14651858.CD003574.pub2
- [313] Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006893. doi:10.1002/14651858.CD006893
- [314] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–1549
- [316] Stidham RW, Lee TC, Higgins PD et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1349–1362
- [326] Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1946–1960
- [327] MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R et al. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD007572
- [328] Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1130–1141
- [329] Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–721
- [330] Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 1519–1528
- [372] Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD000067. doi:10.1002/14651858.CD000067.pub3
- [373] Chande N, Townsend CM, Parker CE et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD000545

- [374] Bastida Paz G, Nos Mateu P, Aguas Peris M et al. [Optimization of immunomodulatory treatment with azathioprine or 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 511–516
- [375] Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627–1632
- [376] Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292–297
- [377] McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ et al. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD003459. doi:10.1002/14651858.CD003459.pub4
- [378] Patel V, Wang Y, MacDonald JK et al. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD006884. doi:10.1002/14651858.CD006884.pub3

Remissionserhaltung, einschließlich prä- und postoperativer Therapie

EMPFEHLUNG 3.2 (GEPRÜFT 2023)

Die Indikation zur remissionserhaltenden Therapie, die Wahl des anzuwendenden Medikamentes und die Dauer der Therapie sollte unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs, des spezifischen Risikoprofils, der Vortherapien und der Patient*innenpräferenz festgelegt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.5 (GEPRÜFT 2023)

Systemische Steroide sollen nicht zur Remissionserhaltung eingesetzt werden.
Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Klug Entscheiden

EMPFEHLUNG 3.6 (MODIFIZIERT 2023)

Nach einer Remissionsinduktion sollte in Abhängigkeit von der remissionsinduzierenden Substanz und der Krankheitsvorgeschichte eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin (Evidenzgrad 2), MTX (Evidenzgrad 2), Risankizumab (Evidenzgrad 2), TNF- α -Antikörpern (Evidenzgrad 1), Upadacitinib (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 1) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) durchgeführt werden*.

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

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Azathioprin und 6-Mercaptopurin werden als Thiopurin- Analoga zusammengefasst. Azathioprin wird nicht-enzymatisch in 6-Mercaptopurin umgewandelt. Zur Wirksamkeit der Thiopurine gibt es einen Cochrane Systematic Review aus dem Jahr 2009 [427]. In dieser Metaanalyse von zwei randomisierten kontrollierten Studien, die Azathioprin und Placebo verglichen [428, 429], war die Azathioprin-Therapie signifikant effektiver als eine Placebo-Therapie (RR: 0,21; 95 %-KI: 0,06–0,68). Die Effekte der remissionserhaltenden Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin bei steroidabhängigen M. Crohn-Patient*innen wurden auch in einer weiteren Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2015 untersucht [372]. In diese Cochrane-Analyse wurden insgesamt 489 mit Azathioprin behandelte Patient*innen aus sechs Studien eingeschlossen. Azathioprin war dabei der Therapie mit Placebo in der Remissionserhaltung steroidabhängiger M. Crohn-Patient*innen überlegen (RR: 1,19; 95 %-KI: 1,05–1,34). Das Risiko schwerer

Nebenwirkungen war allerdings in der Thiopurin-Gruppe mit 9 % gegenüber 2,9 % in der Placebo-Gruppe deutlich höher.

Im Hinblick auf die Hypothese, dass eine frühe Einleitung einer Thiopurin-Therapie den Krankheitsverlauf günstig modifizieren könne, sind zwei prospektive Studien von Interesse: AZTEC [430] und RAPID [431]. Die Häufigkeit für eine klinische oder klinische und steroidfreie Remission in der AZTEC-Studie waren zwischen den mit Azathioprin behandelten Patient*innen und der Placebo-Gruppe identisch. Schwere Nebenwirkungen traten aber in der Azathioprin-Gruppe mit 20,6 % gegenüber 11,1 % in der Placebo-Gruppe vermehrt auf (RR: 1,85, 95 %-KI: 0,8–4,29). Daraus folgt die Empfehlung, nicht pauschal frühzeitig eine Thiopurin-Therapie einzuleiten, da dann sicherlich auch bei manchen Patient*innen eine Übertherapie, die dann mit zusätzlichen Nebenwirkungen verbunden wäre, durchgeführt würde. Hingewiesen sei auf die fehlende Zulassung für 6-Mercaptopurin zur Behandlung der CED in Deutschland. Auch zur Therapie von Methotrexat in der Remissionserhaltung beim M. Crohn gibt es einen Cochrane Systematic Review, der 2009 publiziert wurde [432] und zunächst drei Studien einschloss [375, 433, 434]. Allerdings erfüllte nur eine Studie [375] alle Kriterien, um in der Analyse berücksichtigt zu werden. In dieser Studie mit 76 Patient*innen zeigte sich eine Signifikanz in der Remissionserhaltung für Methotrexat gegenüber Placebo (RR: 1,67; 95 %-KI: 1,05–2,67).

Aufgrund der deutlich geringeren Datenlage im Vergleich zu den Thiopurinen kommt die Remissionserhaltung mit Methotrexat nur bei einer Unverträglichkeit oder Ineffektivität von Thiopurinen in Frage. Zusätzlich ist zu bemerken, dass in den Studien nur die parenterale MTX-Anwendung (i. m. oder s. c.) eine ausreichende Signifikanz zum Erreichen einer Remission zeigte [376].

Zur Effektivität von TNF- α -Antikörpern in der remissionserhaltenden Therapie des M. Crohn gibt es drei Metaanalysen einschließlich eines Cochrane Reviews [313, 435, 436]. Die aktuellste Metaanalyse zur Wirkung von TNF- α -Antikörpern zum Remissionserhalt [436] umfasst insgesamt 1390 M. Crohn-Patient*innen. Der positive Effekt der TNF- α -Antikörper war dabei statistisch signifikant (RR: 0,71; 95 %-KI: 0,65–0,76). In der neuesten Metaanalyse von Stidham et. al. wurden nochmals fünf Studien zur Wirkung von TNF- α -Antikörpern zwischen 2002–2007 zusammengefasst. Es fand sich ein ähnliches Ergebnis mit dem Nachweis einer sicheren Effektivität eines TNF- α -Antikörpers in der remissionserhaltenden Therapie [316]. Zusammenfassend findet sich eine klare Evidenz dafür, dass Infliximab, Adalimumab und Certolizumab Pegol in der remissionserhaltenden Therapie effektiv sind. Infliximab und Adalimumab sind in den meisten Ländern zugelassen, während Certolizumab Pegol nur in der Schweiz und den USA zur M. Crohn-Therapie zugelassen ist.

Ebenso wie die TNF- α -Antikörper zeigte sich auch Vedolizumab als Monotherapie mit einer Infusion von 300 mg Vedolizumab alle acht Wochen im Vergleich zu einer Placebo-Therapie in der Remissionserhaltung im Hinblick auf eine klinische Remission und eine steroidfreie Remission (RR: 2,00; 95 %-KI: 1,11–3,61) deutlich überlegen [329]. Das Auftreten von Nebenwirkungen gegenüber Placebo war dabei nicht erhöht (RR: 1,21; 95 %-KI: 0,73–2,00). Daten zu Patient*innen mit Colitis ulcerosa zeigen, dass Vedolizumab s. c. (108mg alle 2 Wochen) nach einer i. v. Induktionstherapie ähnlich effektiv und sicher ist wie die etablierte intravenöse Behandlung [437]. Wahrscheinlich können diese Ergebnisse auch auf Patient*innen mit M. Crohn übertragen werden (s. u.). Ustekinumab ist ebenfalls für die remissionserhaltende Therapie des M. Crohn zugelassen. Dieses basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie von Feagan et. al. [326]. Nach einem Jahr waren 51 % der Patient*innen, die s. c. Ustekinumab erhielten in einer klinischen Remission verglichen mit 35,9 % in der Placebo-Gruppe (RR: 1,42; 95 %-KI: 1,10–1,84). Schwere unerwünschte Ereignisse waren in der Ustekinumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe nicht signifikant erhöht.

Zusätzlich wurden in 2022 und 2023 Risankizumab aus der Gruppe der IL23-p19 Inhibitoren [338] und Upadacitinib aus der Gruppe der Januskinase-Inhibitoren [337] für die remissionserhaltende Therapie des Morbus Crohn zugelassen.

Bei der Auswahl der remissionserhaltenden Therapie sind die Schwere des Verlaufs und individuelle Patientenfaktoren unter der Berücksichtigung des Risikopotentials der Medikamente im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen zu berücksichtigen (siehe hierzu die ergänzende Diskussion möglicher Risikofaktoren bei den Empfehlungen 2.12 und 5.30).

Vedolizumab und das Infliximab-Biosimilar CT-P13 erhielten 2020, neben den bisherigen iv.-Formulierungen, jeweils auch als s. c.-Formulierung die Marktzulassung. Die vorliegenden Studien zu s. c.-Infliximab [318, 438, 439] und s. c.-Vedolizumab [437, 440] sprechen für eine vergleichbare Wirksamkeit im Vergleich zu den jeweiligen i. v.-Präparationen. Zusätzlich ergeben sich für s. c.-Infliximab Hinweise auf eine geringere Bildung von neutralisierenden Antikörpern (ADA), was ggf. zu höheren Effektivitätsraten für s. c.-Infliximab gegenüber i. v.-Infliximab führen könnte. Hier sind noch größere Untersuchungen mit längerer Nachverfolgung zur sicheren Beurteilung notwendig. Anaphylaktoide Reaktionen wurden in den bisherigen Untersuchungen bei s. c.-Infliximab nicht beschrieben.

[...]

In der klinischen Praxis werden häufig auch Aminosalicylate zur remissionserhaltenden Therapie beim M. Crohn verwendet [450]. In einem Cochrane Systematic Review [451] konnte in der primären

Gesamtbetrachtung der Mesalazin Studien (intention to treat- Prinzip) keine Effektivität für Mesalazin in der Remissionserhaltung nachgewiesen werden. Wenn nur die Teilnehmer*innen, die die Studien abgeschlossen hatten (per protocol (PP)-Analyse) berücksichtigt wurden, zeigte sich für sechs Studien mit einer Laufzeit von 12 Monaten ein signifikanter Effekt für Mesalazin (RR: 0,74; 95 %-KI: 0,57–0,96). Eine weitere Metaanalyse von Steinhart et. al. [452] fand bei einer etwas unterschiedlichen Auswahl der Arbeiten auch in der PP-Analyse einen signifikanten therapeutischen Vorteil für Mesalazin gegenüber Placebo (OR: 0,70; 95 %-KI: 0,52–0,93). Die NNT (number needed to treat) in dieser Metaanalyse für Mesalazin betrug 16. In einer weiteren Metaanalyse von Ford [453] mit 11 unterschiedlichen Studien ergab sich keine signifikante Wirksamkeit von Mesalazin in der Remissionserhaltung (RR: 0,4; 95 %-KI: 0,87–1,01). Wenn allerdings in dieser Metaanalyse wieder die PP-Analyse vorgenommen wurden, fand sich ein signifikanter Vorteil von Mesalazin gegenüber Placebo in der Remissionserhaltung (RR: 0,79; 95 %-KI: 0,66–0,95). Eine neuere Cochrane-Analyse von Akobeng et. al. aus 2016 [454] zeigte bei 11 Placebo-kontrollierten Studien mit 1–4g Mesalazin/Tag keinen signifikanten Unterschied bezüglich einer Remissionserhaltung.

Betrachtet man somit zusammenfassend die Bedeutung von Mesalazin in der Remissionserhaltung, sind die Ergebnisse nicht eindeutig. Metaanalysen ergeben nicht durchgehend eine Wirksamkeit, wohingegen einzelne Analysen (PP) jedoch einen Vorteil der Therapie zeigen [455]. Das Problem aller dieser Studien dürfte sein, dass hier die gesamte Bandbreite aller M. Crohn-Patient*innen in diese Studien zur Remissionserhaltung eingeschlossen wurden. [...]

Zusammenfassend ist angesichts des Verhältnisses von Nutzen, Risiken und Kosten derzeit keine ausreichende Basis für eine remissionserhaltende Therapie bei allen Patient*innen zu sehen. Die Indikation zur remissionserhaltenden Therapie, die Wahl der anzuwendenden Medikamente und die Dauer der Therapie werden unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs, des spezifischen Risikoprofils und der Patient*innenpräferenz festgelegt. [...]

Referenzen

- [318] Ben-Horin S, Leszczyszyn J, Dudkowiak R et al. OP24 A novel subcutaneous infliximab (CT-P13): 1-year results including switching results from intravenous infliximab (CT-P13) in patients with active Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2020; 14: 021–022
- [372] Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD000067. doi:10.1002/14651858.CD000067.pub3
- [375] Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627–1632
- [376] Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292–297
- [427] Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD000067. doi:10.1002/14651858.CD000067.pub2
- [428] Lemann M, Mary JY, Colombel JF et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128: 1812–1828
- [429] O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J et al. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet* 1978; 2: 955–957
- [430] Panes J, Lopez-Sanroman A, Bermejo F et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 766–774 e1
- [431] Cosnes J, Bourrier A, Laharie D et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013; 145: 758–765 e2
- [432] Patel V, Macdonald JK, McDonald JW et al. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD006884. doi:10.1002/14651858.CD006884.pub2
- [433] Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J et al. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1227–1233
- [434] Oren R, Moshkowitz M, Odes S et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2203–2209
- [435] Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 644–653
- [436] Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644–659
- [437] Sandborn WJ, Baert F, Danese S et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 562–572 e12

- [438] Hupe M, Riviere P, Nancey S et al. Comparative efficacy and safety of vedolizumab and infliximab in ulcerative colitis after failure of a first subcutaneous anti-TNF agent: a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 852–860
- [440] Chen C, Rosario M, Polhamus D et al. DOP16 An evaluation of the exposure–efficacy relationship for subcutaneous vedolizumab maintenance treatment of Crohn’s disease: Pharmacokinetic findings from VISIBLE 2. *Journal of Crohn’s and Colitis* 2020; 14: 056–057
- [441] European Medicines Agency: Guideline on similar biological medicinal products. Zugriff am 23.10.2014 unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf
- [442] Park W, Hrycaj P, Jeka S et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1605–1612
- [443] Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P et al. A randomised, double-blind, parallelgroup study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1613–1620
- [449] Kruis W, Katalinic A, Klugmann T et al. Predictive factors for an uncomplicated long-term course of Crohn’s disease: A retrospective analysis. *J Crohns Colitis* 2012. doi:10.1016/j.crohns.2012.10.012
- [450] Bokemeyer B, Hardt J, Huppe D et al. Clinical status, psychosocial impairments, medical treatment and health care costs for patients with inflammatory bowel disease (IBD) in Germany: An online IBD registry. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 355–368
- [452] Steinhart AH, Forbes A, Mills EC et al. Systematic review: the potential influence of mesalazine formulation on maintenance of remission in Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1389–1399
- [453] Ford AC, Kane SV, Khan KJ et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn’s disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 617–629 [454] Akobeng AK, Zhang D, Gordon M et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn’s disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9: CD003715
- [455] National Institute for Health and Clinical Excellence NCGC. Crohn’s disease. Management in adults and children. 2012

EMPFEHLUNG 3.7 (GEPRÜFT 2023)

Erleidet ein*e Patient*in ein Rezidiv der entzündlichen Aktivität soll eine Re-Evaluation der Krankheitssituation vorgenommen werden, um über die weitere Therapie zu entscheiden. Dabei soll auch eine chirurgische Option bedacht werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.8 (MODIFIZIERT 2023)

Bei einem steroidabhängigen Verlauf sollte unter Berücksichtigung einer Nutzenrisikoabwägung eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin (Evidenzgrad 2), MTX (Evidenzgrad 2), Risankizumab (Evidenzgrad 2), TNF- α -Antikörpern (Evidenzgrad 1), Upadacitinib (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 1) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) durchgeführt werden*.

Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad 1–2

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

Hintergrund

[...] Chirurgische Optionen sind auf jeder Stufe der Therapieeskalation, auch wenn dies nicht explizit im Statement erwähnt wurde, zu diskutieren.

Die immunsuppressive Therapie (Thiopurine, Methotrexat) ist in der Behandlung des steroidabhängigen M. Crohn effektiv [375, 458, 459]. Auch ist eine Biologika-Therapie in dieser Situation ein wirksames

Therapiekonzept [460, 461]. Die Selektion der Patient*innen mit steroidabhängigem Verlauf für eine primäre TNF- α -Antikörper-Therapie oder primären Therapie mit anderen Biologika (Vedolizumab oder Ustekinumab) hängt von klinischen Charakteristika und prognostischen Kriterien ab [462]. **Wichtig ist, dass bei einem lokalisierten Ileumbefall auch eine operative Resektion eine primäre therapeutische Option ist** (siehe akuter Schub, Empfehlung 2.9).

Bei Patient*innen, bei denen eine Remission mit Thiopurinen erzielt werden konnte, sollte diese Medikation auch zur Remissionserhaltung fortgeführt werden. Für eine langfristige Therapie sind Azathioprin in einer Tagesdosis von 2,0–2,5mg/kg Körpergewicht und 6-Mercaptopurin in einer Tagesdosis von 1,0–1,5mg/kg Körpergewicht geeignet.

Bei einer Azathioprin-Unverträglichkeit kann außer nach einer vorherigen Pankreatitis oder einer nachhaltigen Knochenmarkstoxizität 6-Mercaptopurin eingesetzt werden [463]. Ein stark erniedrigter 6-TGN (Thioguanin-Nucleotide)-Spiegel, insbesondere in Verbindung mit einem ebenfalls erniedrigten 6-MMPPR (Methyl-Mercaptopurin-Ribonucleotid)-Spiegel kann eine unzureichende Medikamenteneinnahme (nicht-Adhärenz) anzeigen.

Bei erniedrigten 6-TGN-Spiegeln und erhöhtem 6-MMPPR-Spiegeln kann eine verstärkte Metabolisierung zu 6-MMPPR vorliegen [464], wobei durch eine begleitende niedrig-dosierte Allopurinol-Therapie dann das Metaboliten-Profil mit einem Anstieg von 6-TGN optimiert werden kann. In dieser Situation sind aber engmaschige Kontrollen und eine Betreuung in einem sehr erfahrenen Setting erforderlich, um assoziierte schwerwiegende Nebenwirkungen zu vermeiden [465–467]. Andererseits hat sich gezeigt, dass eine Therapie, die sich vor allem am 6-TGN-Spiegel orientiert, nicht effektiver ist als eine Wirkspiegel unabhängige Therapie [468].

Nach der Evaluation einer Nicht-Adhärenz z. B. mittels des 6-TGN-Spiegels und der eventuellen Optimierung der Dosierung, bzw. Metabolisierung der Azathioprin/6-Mercaptopurin-Therapie im Falle einer fehlenden Wirkung nach 12 Wochen oder eines sekundären Wirkungsverlustes sind Risankizumab, TNF- α -Antikörper, Vedolizumab, Upadacitinib oder Ustekinumab (alle Evidenzgrad 1), sowie nachrangig auch Methotrexat (Evidenzgrad 2), weitere Therapieoptionen.

Referenzen

- [375] Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 1627–1632
- [458] Kamm MA. Review article: chronic active disease and maintaining remission in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 (Suppl. 4): 102–105
- [459] Ludwig D, Stange EF. Efficacy of azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: prospective one-year follow-up study. German Imurek Study Group. Z Gastroenterol 1999; 37: 1085–1091
- [460] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet 2002; 359: 1541–1549
- [461] Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology 2007; 132: 52–65
- [462] D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? Am J Gastroenterol 2011; 106: 199–212
- [463] Hindorf U, Johansson M, Eriksson A et al. Mercaptopurine treatment should be considered in azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 654–661
- [464] Bokemeyer B, Teml A, Roggel C et al. Adherence to thiopurine treatment in out-patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26: 217–225
- [465] Thomsen SB, Allin KH, Burisch J et al. Outcome of concomitant treatment with thiopurines and allopurinol in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide Danish cohort study. United European Gastroenterol J 2020; 8: 68–76
- [466] Chavoushi SF, Jharap B, Friedrich P et al. Thiopurines with low-dose allopurinol (ThiLDA)-a prospective clinical one-way crossover trial. Eur J Clin Pharmacol 2019; 75: 1669–1674
- [467] Friedman AB, Brown SJ, Bampton P et al. Randomised clinical trial: efficacy, safety and dosage of adjunctive allopurinol in azathioprine/ mercaptopurine nonresponders (AAA Study). Aliment Pharmacol Ther 2018; 47: 1092–1102
- [468] Reinshagen M, Schutz E, Armstrong VW et al. 6-thioguanine nucleotide-adapted azathioprine therapy does not lead to higher remission rates than standard therapy in chronic active crohn disease: results from a randomized, controlled, open trial. Clin Chem 2007; 53: 1306–1314

EMPFEHLUNG 3.17 (GEPRÜFT 2023)

Bei einem Versagen der postoperativen Rezidivprophylaxe sollten die Therapieprinzipien der akuten Schubtherapie angewendet werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Gordon H et al., 2024 [5].

European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)

ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment

Zielsetzung/Fragestellung

The present manuscript represents an update to the 2020 guidelines and is focused specifically on medical management of CD.

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:

- [...] a comprehensive literature search on EMBASE, PubMed/Medline, and Cochrane Central databases [...] (2018).
- **Update 2024:**
 - For PICO questions retained from the 2020 guidelines, the same search string was used as during the prior literature search, and the start date of database queries set to the same as the end search date for the previous guidelines 1 April 2018. For all new PICO questions, the search start date was unlimited.
 - Suchzeitraum: je nach Fragestellung Jan. – März 2023

LoE

The quality of evidence was classified into the following four categories in accordance with the GRADE approach:

- 'high' [meaning that further research is unlikely to change our confidence in the effect estimates]
- 'moderate' [further research may change our confidence in the effect estimates]
- 'low' [further research likely to change our confidence in the effect estimates]
- 'very low' [meaning that any estimate of effect is very uncertain]

GoR

The strength of each recommendation was graded as either 'strong' [meaning the desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects, or vice versa] or as 'weak' [meaning the balance is less certain], considering also the quality of evidence, values or preferences, and resource use.

- **Update 2024:**
 - During initial discussions and based on feedback from previous ECCO guidelines, we recognised that in certain areas of CD management there are limited high-quality sources of evidence available, but that clinicians and patients must make decisions nonetheless. There are also broad, overarching themes relating to approaches to care

that cannot be readily formulated into a PICO question. Use of the GRADE approach in these areas can be resource intensive and lead to recommendations of limited clinical utility. We therefore decided to frame a separate series of ‘**practice points**’ for such common areas of importance. For these, the systematic literature review and data extraction exercise were followed and the findings used to inform drafting of an expert recommendation. [...]. These are clearly delineated in the text as distinct from GRADE recommendations.

Empfehlungen

Übersicht über Empfehlungen zur medizinischen Therapie des Morbus Crohn

	Induction i	Maintenance i	Perianal disease ii	Peripheral Spondylo-arthropathy	Axial Spondylo-arthropathy	Pregnancy	Over 65 years
Systemic corticosteroids	iv			iv	iv	iv	iv
Enteral release corticosteroids						v	v
Enteral Nutrition							
Thiopurines monotherapy						vi	vii
Methotrexate							
Infliximab							
Adalimumab							
Certolizumab							
Vedolizumab							
Ustekinumab							
Risankizumab				viii	ix		
Upadacitinib			x	xi	xii		xiii

	Recommended
	Can be considered
	Not recommended
	Insufficient evidence

Figure 1. Medical therapy in the management of CD. i. This figure summarises a complex area with limitations to much of the available data, it is not intended to replace individualised decision making. Please see the main text of these guidelines for discussion of the evidence base; recommendations and considerations are derived from GRADE recommendations and suggestions, respectively, for induction and maintenance outcomes. ii. Recommendations on the medical management of perianal disease are adapted from the CD Treatment Guideline surgical manuscript⁵. iii. Recommendations on the safe medical management of CD during pregnancy are taken from the ECCO guidelines on sexuality, fertility, pregnancy and lactation,⁹ with strength of recommendation aligned to the GRADE recommendations of this guideline. iv. Systemic corticosteroids should only be used if there are no available alternatives, particularly in patients over the age of 65, or as a bridge to the initiation of an effective maintenance therapy. v. Enteral acting corticosteroids can only be considered as induction agents in pregnancy and in the over-65s, and are not recommended for maintenance of remission. vi. Thiopurines can be continued as maintenance therapy in pregnancy, but should not be newly started as monotherapy nor used as induction agents.⁹ vii. Can be considered case by case if there are no available alternatives. viii. Inferred from positive trial data in psoriatic arthritis.¹⁷²⁻¹⁷⁴ ix. Inferred from negative trial data in axial spondyloarthritis.¹⁷⁵ x. Upadacitinib may represent a therapeutic alternative in patients with prior anti-tumour necrosis factor (TNF) failure, intolerance, or contraindications. This is based upon post-hoc analysis of randomised controlled trial (RCT) data showing a significant benefit over placebo across a range of relevant fistula endpoints¹⁷⁶. xi. Inferred from positive trial data in psoriatic arthritis.¹⁷⁷ xii. Inferred from positive trial data in axial spondyloarthritis.¹⁷⁸ xiii. EMA recommend reserving for when no alternatives are available in patients over the age of 65.

3.2.2. Systemic corticosteroids

Statement 2.2. We suggest systemic corticosteroids can be used as induction therapy in patients with active, moderate-to-severe CD [weak recommendation, moderate quality evidence]. [Consensus 100%]

3.3. Immunomodulators

3.3.1. Thiopurines

Statement 3.1. We recommend against the use of thiopurine monotherapy as induction therapy for CD [strong recommendation, very low-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 3.2. We suggest thiopurine monotherapy can be used as maintenance therapy in CD [weak recommendation, low-quality evidence]. [Consensus: 95%]

3.3.2. Methotrexate

Statement 4.1. We suggest parenteral methotrexate can be used as induction therapy in moderate-to-severe CD [weak recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 94%]

Statement 4.2. We suggest parenteral methotrexate monotherapy can be used as maintenance therapy in moderate to-severe CD [weak recommendation, low-quality evidence]. [Consensus: 97%]

3.4. TNF α antagonists

3.4.1. Infliximab

Statement 5.1. We recommend infliximab as induction therapy with moderate-to-severe active CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 5.2. We recommend infliximab as maintenance therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation, low-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 5.3. We recommend combination therapy with a thiopurine when starting infliximab as induction therapy in patients with moderate-to-severe CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 5.4. We recommend combination therapy with infliximab and thiopurines for a minimum of 6–12 months when using infliximab as maintenance therapy in patients with CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

3.4.2. Adalimumab

Statement 6.1. We recommend adalimumab as induction therapy in patients with moderate-to-severe CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 6.2. We recommend adalimumab monotherapy as maintenance therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 6.3. We suggest adalimumab monotherapy should be used over combination therapy with thiopurines as induction therapy in patients with moderate-to-severe CD naïve to biologics [weak recommendation, moderate-quality evidence].

Statement 6.4. We suggest adalimumab monotherapy should be used over combination with an immunomodulator as maintenance therapy in patients with moderate-to-severe CD naïve to biologics [weak recommendation, low-quality evidence]. [Consensus: 98%]

3.4.3. Certolizumab

Statement 7.1. We suggest certolizumab can be used as induction therapy in patients with moderate-to-severe CD [weak recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 97%]

Statement 7.2. We suggest certolizumab can be used as maintenance therapy in moderate-to-severe CD [weak recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

3.5. IL-12/IL-23 inhibitors

3.5.1. Ustekinumab

Statement 9.1. We recommend ustekinumab as induction therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 9.2. We recommend ustekinumab as maintenance therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

3.5.2. Ustekinumab compared with adalimumab

Statement 10.1. We suggest adalimumab or ustekinumab are equally as effective as induction therapy in biologic-naïve patients with moderate-to-severe CD [weak recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 10.2. We suggest adalimumab and ustekinumab are equally as effective as maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderate-to-severe CD [weak recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

3.5.3. Risankizumab

Statement 11.1. We recommend risankizumab as induction therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation, high-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 11.2. We recommend risankizumab as maintenance therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation; high-quality evidence]. [Consensus: 100%]

3.6. Anti-integrin therapies

3.6.1. Vedolizumab

Statement 12.1. We recommend vedolizumab as induction therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 12.2. We recommend vedolizumab as maintenance therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

3.7. Janus kinase inhibitors in the treatment of CD

3.7.1. Upadacitinib

Statement 13.1. We recommend upadacitinib as induction therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation; high-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 13.2. We recommend upadacitinib as maintenance therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation; moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

3.9. Sequencing and combination of therapies in CD

3.9.1. Sequencing of advanced therapies in CD

Practice Point 3. There is currently insufficient evidence to direct how advanced therapies should be positioned in a therapeutic algorithm for luminal CD. Decisions should consider efficacy, safety, patient preferences and characteristics, disease characteristics, and cost or access to therapies. [Consensus: 97%]

Hintergrund

Positioning of therapies in CD is one of the main challenges in daily clinical practice. This is particularly true of agents commonly termed advanced therapies: biologic therapies and targeted small molecules. All approved drugs can be effective for patients with CD, but data enabling direct comparison between drugs are largely absent. Limited, head-to-head RCT data exist, such as the SEAVUE trial, which compared adalimumab and ustekinumab in CD (134) and the SEQUENCE trial, which compared risankizumab and ustekinumab.¹⁶⁷ Even with these large and well-conducted RCTs, it is important to consider that they apply to specific comparisons made in specific populations. For example, in SEAVUE, the finding of broadly comparable efficacy between ustekinumab and adalimumab relates to the treatment of patients without prior biologic exposure and without the option of dose escalation. Likewise, the SEQUENCE trial, presented in abstract form only during the preparation of these guidelines, showed significantly higher rates of response and remission for clinical and endoscopic outcomes in patients treated in an open-label manner with risankizumab over those treated with ustekinumab, specifically among a population of patients with failure of prior anti-TNF therapy.^{167,168}

Even with other head-to-head RCTs in progress, there will still be insufficient direct evidence to address many questions that arise in routine clinical practice. In this context, clinicians can and should try to make treatment recommendations based upon understanding of the available evidence. This includes the consideration as to what extent evidence from populations that differ slightly from the patient under consideration may be used to inform decision making for the individual patient. Clinicians may also wish to consider indirect comparisons based on network meta-analyses.^{169–171} However, it is important to note that these are sensitive to differences between trial populations, definitions and timing of outcome measures, and design of maintenance studies. Cohort studies can provide complementary evidence on real-world populations, often including groups that might otherwise be excluded from clinical trials, with use of statistical methodologies to correct for baseline differences in measured confounders.⁷¹ These studies should be considered alongside assessment of potential sources of bias, unmeasured confounding factors, and difficulties inherent in the lack of randomisation. Additionally, understanding of safety data may be improved with analysis of similar data that may be available for patients exposed to a drug for a different licensed indication, although again, clinicians should consider to what extent the risk profile of the external population matches the patient under consideration.

Ultimately, whereas it is not appropriate to form firm conclusions from indirect methodologies such as network meta-analyses or large cohort studies, taken in isolation, these can provide valuable insight. Where alternative sources of indirect evidence are discrepant, it is not possible to form clear predictions of relative drug performance. When the findings are congruent, this may provide some confidence in the application of the results to clinical practice. [...]

Referenzen

71. Kapizioni C, Desoki R, Lam D, et al. Biologic therapy for inflammatory bowel disease: Real-world comparative effectiveness and impact of drug sequencing in 13,222 patients within the UK IBD BioResource. *J Crohns Colitis* 2024;18:790–800.

134. Sands BE, Irving PM, Hoops T, et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *Lancet* 2022;399:2200–11.

167. Study Comparing Intravenous [IV]/Subcutaneous [SC] Risankizumab to IV/SC Ustekinumab to Assess Change in Crohn's Disease Activity Index [CDAI] in Adult Participants With Moderate to Severe Crohn's Disease [CD] [SEQUENCE]. 2023. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04524611> Accessed March 2024.

168. Thomas H. UEG Week 2023. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:1076.

169. Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2023;72:264–74.

170. Singh S, Murad MH, Fumery M, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:1002–14.

171. Wu G, Yang Y, Liu M, Wang Y, Guo Q. Systematic review and network meta-analysis: comparative efficacy and safety of biosimilars, biologics and JAK1 inhibitors for active Crohn disease. *Front Pharmacol* 2021;12:655865.

3.9.2. Advanced combination therapies in treatment of CD Practice Point 4. Advanced combination therapy may be necessary when there are uncontrolled extraintestinal manifestations or symptomatic immune-mediated disorders needing more than one agent to achieve remission. Advanced combination therapy may also be an option for refractory CD. There is currently no evidence to support advanced combination therapy in patients naïve to advanced therapies, even in high-risk patients. [Consensus: 100%]

Hintergrund

Despite important progress in therapy for CD, up to 60% of patients fail to achieve long-term remission.¹⁷⁹ Advanced combination therapy [ACT] refers to the combination of biologic agents, targeted small molecules, or both, and can be considered for the following three different settings: uncontrolled extraintestinal manifestations, patients with concomitant immune-mediated diseases, and patients with a refractory phenotype where no surgical options are feasible.¹⁸⁰ When considering refractory disease, it is reasonable to combine agents that have resulted at least in a

partial response before, without adverse side effects. When ACT is aimed at controlling extraintestinal manifestations or immune-mediated diseases, the preferred combination should be based on the specific clinical setting, including any prior evidence of partial response to a particular agent, availability of evidence suggesting potential efficacy from other relevant indications, and safety considerations. Whereas targeting more than one mechanistic pathway in patients naïve to advanced therapies may make sense, particularly if the underlying biology is better characterised, there is currently no evidence to support ACT upfront, even in patients judged to be at high risk of disease progression or complications.

Evidence on ACT in IBD is mostly retrospective with limited quality, and has recently been gathered in two systematic reviews with meta-analyses that include studies reporting on outcomes in both UC and CD.^{179,181} Table 1 summarises the single RCT and the cohorts that have reported outcomes with ACT specifically for CD patients. The use of ACT for CD was the focus of the phase 4 single-arm EXPLORER trial [NCT02764762], which was designed to investigate the safety and efficacy of the combination of vedolizumab, adalimumab, and methotrexate in patients newly diagnosed with CD with the presence of features predictive of an increased risk of disease complications. There was no comparator arm, although post-hoc Bayesian analysis suggested a high degree of probability that the combination treatment was more effective than benchmark estimates for the efficacy of adalimumab or vedolizumab monotherapy.¹⁸⁵ Ongoing RCTs of ACT, including a trial of guselkumab with golimumab [NCT05242471], may improve understanding of potential efficacy and safety. Cost-effectiveness analyses will be important prior to any more widespread adoption of these approaches.

Referenzen

179. Ahmed W, Galati J, Kumar A, et al. Dual biologic or small molecule therapy for treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:e361–79.
180. Raine T, Verstockt B, Kopylov U, et al. ECCO topical review: refractory inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2021;15:1605–20.
181. Alayo QA, Fenster M, Altayar O, et al. Systematic review with meta-analysis: safety and effectiveness of combining biologics and small molecules in inflammatory bowel disease. *Crohns Colitis* 2022;4:otac002.
185. Colombel JF, Ungaro RC, Sands BE, et al. Vedolizumab, adalimumab, and methotrexate combination therapy in Crohn's disease [EXPLORER]. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023. doi: 10.1016/j.cgh.2023.09.010.

Macaluso FS et al., 2023 [1,6].

Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease

Use of biologics for the management of Crohn's disease: IG-IBD clinical guidelines based on the GRADE methodology

Zielsetzung/Fragestellung

clinical practice recommendations on the use of biologic treatments in adult patients with CD

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte dargelegt aber nicht beschrieben, wie mit Interessenskonflikten umgegangen wurde.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Konsensusprozesse und Begutachtungsverfahren dargelegt aber nicht detailliert beschrieben.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic search of PubMed, Embase and Scopus databases was initially conducted in January 2020 –and was regularly updated through December 2021

LoE

GRADE definitions of the quality of the evidence. Modified from [12].

Quality of evidence	Interpretation
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 (even if it is possible that the true effect is different).
Low	Our confidence in the effect 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 different from the estimate of effect.
Knowledge gap	There is insufficient evidence to determine the true effect.

GoR

GRADE interpretations of the strength of the recommendations. Modified from [12].

Strength of recommendation	For patients	For clinicians
Strong	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.
Conditional	The majority of individuals in this situation would want the suggested course, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients.
No recommendation	–	The confidence in the effect estimate is so low that any effect estimate is speculative.
"IG-IBD makes no recommendation"		

Empfehlungen

3. Setting 1: induction of remission in adults with moderate-to-severe CD

3.1. Biologics vs. no treatment in biologic-naïve patients

Statement 1 : For adults with moderate-to-severe CD refractory to conventional therapy who are naïve to biologics, IG-IBD recommends using infliximab, adalimumab, vedolizumab or ustekinumab to induce remission. (Strong recommendation. Moderate-quality evidence for infliximab, adalimumab and vedolizumab; very low-quality evidence for ustekinumab. Agreement rate: 100%)

Hintergrund

To induce remission of moderate-to-severe CD that is refractory to conventional therapy in adults who are naïve to biologics, IGIBD recommends using any of the four biologics currently available for CD. They are all effective in this setting, even if the quality of evidence is not the same.

Regarding infliximab, the recommendation is based on a review of the literature (see PICO 01 of the technical review) that showed its clear superiority to placebo for inducing clinical remission (risk ratio [RR], 1.95; 95% confidence interval [CI], 1.59–2.40) and mucosal healing (RR, 2.66; 95% CI, 1.66–4.27). In contrast, infliximab was not found to be superior to placebo for inducing a clinical response (RR, 2.14; 95% CI, 0.91–5.03). Regarding safety outcomes, there were no differences between infliximab and placebo for the risks of adverse events (AEs) (RR, 1.01; 95% CI, 0.94–1.08) and SAEs (RR, 0.77; 95% CI, 0.51–1.17). The overall quality of the evidence was moderate due to serious inconsistency (high heterogeneity of the data on clinical response) and imprecision (scarce data on mucosal healing).

Similar findings were observed for adalimumab (PICO 02). Based on data from three studies that assessed efficacy at 4 weeks and from eight studies that evaluated safety at 4–56 weeks, adalimumab was superior to placebo for inducing clinical remission (RR, 3.60; 95% CI, 2.19–5.92) and clinical response (RR, 2.13; 95% CI, 1.44–3.16). Evidence was also sought for mucosal healing, but data were insufficient to draw conclusions. Furthermore, adalimumab posed a lower risk of SAEs compared to placebo (RR, 0.59; 95% CI, 0.40–0.86). The quality of the evidence for adalimumab was moderate (as it was for infliximab), mainly due to serious imprecision (sparse data) on clinical remission.

Panel comment beyond GRADE: Biosimilars of infliximab and adalimumab have equivalent efficacy/effectiveness and safety to the originator products [14–16] and cost less than the originator products. Their availability reinforces our recommendation to use these two drugs as first-line biologics in most patients. We expect to be able to make a similar recommendation for vedolizumab and ustekinumab when low-cost biosimilars for these two drugs become available.

The recommendation to use vedolizumab to induce remission in adults naïve to biologics is based on three studies that assessed efficacy at 6 weeks and on five studies with safety data at 6–46 weeks (PICO 07). These studies showed that vedolizumab is superior to placebo for inducing clinical remission (RR, 2.18; 95% CI, 1.29–3.69) and clinical response (RR, 1.47; 95% CI, 1.07–2.03), while there were no differences between vedolizumab and placebo on risks of AEs (RR, 1.01; 95% CI, 0.95–1.09) and SAEs (RR, 1.04; 95% CI, 0.75–1.44). Data were insufficient regarding mucosal healing. The quality of the evidence was moderate due to serious imprecision (sparse data) on clinical remission.

Evidence on the efficacy of ustekinumab for inducing remission in biologic-naïve CD patients comes from only one study that assessed efficacy at 8 weeks, while five studies reported on safety at 8–44 weeks (PICO 09). The overall quality of evidence was judged to be very low due to very serious imprecision (sparse data and wide CI) for mucosal healing and to serious indirectness for clinical remission (approximately 30% of the tested population had previously received anti-TNF agents). The data, however, showed that ustekinumab was clearly superior to placebo for inducing clinical remission (RR, 2.06; 95% CI, 1.49–2.84) and clinical response (RR, 1.73; 95% CI, 1.30–2.29), while there was no difference for mucosal healing (RR, 1.89; 95% CI, 0.64–5.56). Finally, there were similar risks of AEs (RR, 0.96; 95% CI, 0.90–1.02) and SAEs (RR, 0.79; 95% CI, 0.56–1.11) between ustekinumab and placebo.

Panel comment beyond GRADE: Most studies investigated vedolizumab and ustekinumab as second-line agents. Nonetheless, recent studies demonstrated the effectiveness of these drugs also in patients who were naïve to biologics [17–20].

3.2. Comparisons among drugs in biologic-naïve patients

Statement 2 : For adults with moderate-to-severe active CD, refractory to conventional therapy, who are naïve to biologics, IG-IBD makes no recommendation on the preferential use of: - infliximab over adalimumab, vedolizumab, or ustekinumab - adalimumab over vedolizumab or ustekinumab, or - vedolizumab over ustekinumab (No recommendation. Very low-quality evidence for all comparisons, except for moderate-quality evidence for the comparison between adalimumab and ustekinumab. Agreement rate: 88%)

Hintergrund

In the choice between infliximab and adalimumab for moderate-to-severe CD, refractory to conventional therapy, in patients who are naïve to biologics, evidence came from indirect treatment comparisons. Literature review (PICO 05) revealed several methodological concerns, including serious inconsistency for clinical response and AEs, and serious imprecision for SAEs (sparse data). Thus, there was very low-quality evidence overall. Adalimumab was superior to infliximab – although with a wide CI – for inducing clinical remission (RR, 0.54; 95% CI, 0.32–0.93), but the two biologics were comparable in achieving clinical response (RR, 1.01; 95% CI, 0.39–2.57). They also posed similar risks of AEs (RR, 1.04; 95% CI, 0.92–1.18) and SAEs (RR, 1.31; 95% CI, 0.74–2.30).

However, the data were insufficient to draw a conclusion about mucosal healing. Given all the aforementioned methodological issues, and the lack of difference between the two biologics as maintenance treatment for all considered outcomes (PICO 22), IG-IBD decided to make no recommendation on a preferential use of infliximab or adalimumab despite the reported superiority of adalimumab in achieving clinical remission at induction.

Panel comment beyond GRADE : Several large, real-world studies have highlighted the substantial equality in effectiveness between infliximab and adalimumab for CD patients who are naïve to biologics [21–25] . Methodological concerns resulted in a very low overall quality of evidence for the comparisons between infliximab and vedolizumab (PICO 11) and between infliximab and ustekinumab (PICO 12). No difference between infliximab and vedolizumab was observed for critical outcomes including clinical remission (RR, 0.89; 95% CI, 0.51–1.57), clinical response (RR, 1.46; 95% CI, 0.58–3.63), and SAEs (RR, 0.74; 95% CI, 0.44–1.26), while data were insufficient for mucosal healing. In the comparison between infliximab and ustekinumab, no differences were detected for all critical outcomes, namely clinical remission (RR, 0.95; 95% CI, 0.65–1.39), clinical response (RR, 1.24; 95% CI, 0.50–3.04), mucosal healing (RR, 1.41; 95% CI, 0.43–4.58), and SAEs (RR, 0.98; 95% CI, 0.57–1.67). Similarly, no difference was observed for all outcomes between infliximab and vedolizumab (PICO 23), as well as between infliximab and ustekinumab (PICO 24) in the maintenance setting.

In the choice between adalimumab and vedolizumab for moderate-to-severe CD, in patients who are naïve to biologics, the evidence came from indirect treatment comparisons and was affected by serious or very serious imprecision for all critical outcomes. As a result, the overall quality of evidence was very low (PICO 13). In addition, no differences were observed for efficacy outcomes including clinical remission (RR, 1.65; 95% CI, 0.80–3.40) and clinical response (RR, 1.45; 95% CI, 0.87–2.41), while data were insufficient for mucosal healing. A reduced risk of SAEs was detected for adalimumab compared to vedolizumab (RR, 0.57; 95% CI, 0.34–0.94). Similarly, no difference in all efficacy outcomes was observed at maintenance between the two drugs (PICO 25).

Panel comment beyond GRADE : Real-world evidence has demonstrated a similar effectiveness between adalimumab and vedolizumab in CD patients, both naïve and experienced to biologics [26]

Differently from all the other comparisons, the evidence on the choice between adalimumab and ustekinumab came from a direct comparison (the SEAVUE study). At the time of drafting of this manuscript, this study had only been reported in a conference abstract, precluding full critical appraisal. The overall quality of evidence was moderate (PICO 14). No difference was detected for efficacy outcomes including clinical remission (RR, 1.05; 95% CI, 0.89–1.24) and clinical response (RR, 0.99; 95% CI, 0.87–1.11), while data were insufficient for mucosal healing. Furthermore, no difference was reported for SAEs (RR, 1.25; 95% CI, 0.77–2.03), and the comparison of the two drugs as maintenance therapy did not show any difference (PICO 26).

Finally, for the comparison between vedolizumab and ustekinumab in biologic-naïve patients (PICO 46), very low-quality evidence was found (indirect treatment comparisons, serious imprecision for critical outcomes). No differences were found at induction between the drugs regarding clinical remission (RR, 1.06; 95% CI, 0.57–1.96), clinical response (RR, 0.85; 95% CI, 0.55–1.30), AEs (RR, 1.05; 95% CI, 0.96–1.16), or SAEs (RR, 1.32; 95% CI, 0.82–2.11), while data were insufficient for mucosal healing. Similarly, no difference was detected between the two drugs used as maintenance therapies (PICO 27).

3.3. Biologics vs. no treatment in biologic-experienced patients

Statement 3 : For adults with moderate-to-severe CD refractory to a previous therapy with adalimumab, IG-IBD makes no recommendation in favor of or against using infliximab to induce remission. (No recommendation. Knowledge gap. Agreement rate: 64%)

Hintergrund

There is insufficient evidence to inform this specific question. Therefore, IG-IBD is unable to make recommendations on the use of infliximab for the induction of remission in patients previously found to be refractory to a different anti-TNF agent (PICO 03).

Panel comment beyond GRADE: We could not address this clinical question using evidence from randomized controlled trials. Nonetheless, 20 years of clinical experience with infliximab and a demonstrated efficacy in observational studies [25 , 27] suggest that it is effective also in patients in whom previous treatment with adalimumab was unsuccessful. This point is reinforced by the efficacy of the other anti-TNF agent - adalimumab – in this setting (see below). However, it should be noted that the current availability of several biologics with different mechanisms of action makes clinicians quite reluctant to switch from one anti-TNF agent to another, particularly in cases of primary nonresponse. Conversely, a switch from one anti-TNF agent to another should be considered when an effective anti-TNF agent must be withdrawn due to intolerance [28] .

Statement 4 : For adults with moderate-to-severe CD refractory to at least one biologic, IG-IBD recommends using adalimumab, vedolizumab or ustekinumab to induce remission. (Strong recommendation. Moderate-quality evidence for adalimumab and vedolizumab, very low-quality evidence for ustekinumab. Agreement rate: 80%)

Hintergrund

IG-IBD recommends using adalimumab, vedolizumab or ustekinumab in adults with moderate-to-severe CD refractory to at least one biologic. These three drugs are all effective in this setting, even if the quality of the evidence and the motivations underlying this recommendation differ between drugs.

Regarding adalimumab, the evidence comes from two studies with data on clinical remission and clinical response at 4 weeks and from eight studies with data on AEs and SAEs at 4–56 weeks (PICO 04). Of note, PICO 04 specifically refers to patients previously treated with an anti-TNF agent. About efficacy, evidence was in favor of adalimumab over placebo for the outcomes of clinical remission (RR, 3.00; 95% CI, 1.65–5.42) and clinical response (RR, 1.54; 95% CI, 1.20–1.97), while data were insufficient for the assessment of mucosal healing. Notably, adalimumab also had a better safety profile than placebo for SAEs (RR, 0.59; 95% CI, 0.40–0.86). The overall quality of evidence was moderate due to serious imprecision (sparse data) for clinical remission.

Panel comment beyond GRADE: See the aforementioned comments on the current utility of switching from one anti-TNF agent to another.

The recommendation to use vedolizumab to induce remission in adults with moderate-to-severe CD refractory to at least one biologic is based on three studies that assessed efficacy at 6 weeks and five studies with data on safety at 6–46 weeks (PICO 08). Vedolizumab was superior to placebo for the induction of one critical outcome, i.e. clinical response (RR, 1.51; 95% CI, 1.01–2.25), while there were no differences between vedolizumab and placebo on clinical remission (RR, 1.25; 95% CI, 0.62–2.53), risk of AEs (RR, 1.01; 95% CI, 0.95–1.09) and risk of SAEs (RR, 1.04; 95% CI, 0.75–1.44). Data were insufficient regarding mucosal healing. The quality of the evidence was moderate due to serious imprecision for the outcome clinical remission (sparse data).

Panel comment beyond GRADE: Vedolizumab has been shown to be effective and safe in patients with CD [5] , and it has frequently been administered as a second-line biologic in clinical practice. Consequently, despite the drug being superior to placebo only for clinical response (a critical outcome), IG-IBD decided to give a strong recommendation for vedolizumab.

Regarding ustekinumab, the overall quality of evidence was very low due to very serious imprecision (sparse data) and serious indirectness on mucosal healing (PICO 10). Nonetheless, the recommendation made is strong due to the superiority of ustekinumab to placebo for inducing clinical remission (RR, 2.29; 95% CI, 1.40–3.76) and clinical response (RR, 1.77; 95% CI, 1.39–2.26). In contrast, there were no differences for mucosal healing (RR, 4.24; 95% CI, 0.15–123.1) and for the risks of AEs (RR, 0.96; 95% CI, 0.90–1.02) and SAEs (RR, 0.79; 95% CI, 0.56–1.11).

Panel comment beyond GRADE : Similarly to vedolizumab, ustekinumab has been used in clinical practice mostly in patients who were previously exposed to another biologic. The drug demonstrated clear effectiveness in this setting [29] .

3.4. Comparisons among drugs in biologic-experienced patients

Statement 5 : For adults with moderate-to-severe CD refractory to at least one biologic, IG-IBD makes no recommendation on the use of: - infliximab over adalimumab, vedolizumab or ustekinumab (No recommendation. Knowledge gap. Agreement rate: 84%) - adalimumab over vedolizumab or ustekinumab, and - vedolizumab over ustekinumab. (No recommendation. Very low-quality evidence. Agreement rate: 84%)

Hintergrund

To induce remission in adults with moderate-to-severe CD refractory to at least one biologic, IG-IBD is unable to recommend a preferred drug between infliximab and the other three biologics (PICO 06, PICO 47, and PICO 48, respectively). This inability is due to the lack of data on infliximab in this setting.

Only indirect comparisons are available to support the choice between adalimumab and vedolizumab or between adalimumab and ustekinumab, for patients with moderate-to-severe CD who were already found to be refractory to biological therapy (PICO 49 and PICO 50, respectively). Because of indirectness, together with imprecision in clinical remission and SAEs, the evidence was considered of very low quality (PICOs 49 and 50). Regarding the comparison between adalimumab and vedolizumab, there were no differences in clinical remission (RR, 2.40; 95% CI, 0.96–6.03) and clinical response (RR, 1.02; 95% CI, 0.64–1.63). Evidence was also sought for mucosal healing, but data were insufficient. Notably, a lower risk of SAEs was reported for adalimumab (RR, 0.57; 95% CI, 0.34–0.94). Similarly, for the comparison between adalimumab and ustekinumab, there were no differences between the two drugs regarding clinical remission (RR, 1.31; 95% CI, 0.61–2.84) and clinical response (RR, 0.87; 95% CI, 0.62–1.23), while data on mucosal healing were insufficient. Furthermore, no difference was observed regarding the safety outcomes of AEs (RR, 1.01; 95% CI, 0.89–1.15) and SAEs (RR, 0.75; 95% CI, 0.45–1.25).

The overall quality of evidence for the comparison between vedolizumab and ustekinumab in biologic-experienced patients was very low (because of indirectness, together with imprecision in clinical remission and SAEs) (PICO 15). There were no differences between the two drugs regarding the efficacy outcomes of clinical remission (RR, 0.55; 95% CI, 0.23–1.29) and clinical response (RR, 0.85; 95% CI, 0.53–1.36), while data on mucosal healing were insufficient. Furthermore, no difference was observed regarding the safety outcomes of AEs (RR, 1.05; 95% CI, 0.96–1.16) and SAEs (RR, 1.32; 95% CI, 0.82–2.11).

Panel comment beyond GRADE : The use of vedolizumab and ustekinumab as second-line agents in CD patients has been compared in recent real-world studies. While some studies suggested that ustekinumab was associated with higher long-term effectiveness than vedolizumab [30–33] , other studies did not find significant differences [34 , 35] , or slightly favored the use of vedolizumab [36]

4. Setting 2: anti-TNF-based combination therapy for the induction of remission in adults with moderate-to-severe CD

Statement 6 : For adults with moderate-to-severe CD refractory to conventional therapy, IG-IBD recommends using combination therapy with infliximab plus an immunosuppressant rather than infliximab monotherapy for the induction of remission. (Strong recommendation. Moderatequality evidence. Agreement rate: 72%)

Hintergrund

IG-IBD recommends using combination therapy with infliximab plus an immunosuppressant (thiopurines or methotrexate), instead of infliximab monotherapy, in adults with moderate-to-severe CD refractory to conventional therapy (PICO 16). The overall quality of evidence was moderate due to serious imprecision

(sparse data) for mucosal healing and SAEs. A slight but significant superiority of combination therapy was detected for all critical outcomes, including clinical remission (RR, 1.29; 95% CI, 1.01–1.64), clinical response (RR, 1.24; 95% CI, 1.05–1.47), and mucosal healing (RR, 1.46; 95% CI 1.00–2.13). A lower risk of SAEs was reported for the combination therapy (RR, 0.62; 95% CI, 0.40–0.96).

Panel comment beyond GRADE : This recommendation arises from two studies that assessed clinical remission at 10–12 weeks, clinical response at 10 weeks, and mucosal healing at 26 weeks. Therefore, evidence for a clinical benefit exists, as also highlighted by a prospective study [37] , but it is actually limited to short-term outcomes.

Statement 7 : For adults with moderate-to-severe CD refractory to conventional therapy, IG-IBD makes no recommendation in the choice between combination therapy with adalimumab plus an immunosuppressant and adalimumab monotherapy for the induction of remission. (No recommendation. Very low-quality evidence. Agreement rate: 84%)

Hintergrund

IG-IBD makes no recommendation regarding the choice between combination therapy with adalimumab plus an immunosuppressant and adalimumab monotherapy for inducing remission of CD (PICO 17). The overall quality of evidence was very low, because the evidence came from two studies at serious risk of bias and there was serious imprecision due to sparse data. Combination therapy with adalimumab plus an immunosuppressant was superior to adalimumab monotherapy for the achievement of mucosal healing (RR, 1.32; 95% CI, 1.06–1.65). However, there was serious indirectness for this outcome, as the evidence for healing was inferred from endoscopic improvement, defined as a decrease of SES-CD of at least 8 points from baseline or SES-CD $\leq$ 4. Furthermore, no difference was detected for the two different strategies regarding the other efficacy and safety outcomes. The RRs for clinical remission and clinical response were 0.95 (95% CI, 0.78–1.15) and 0.93 (95% CI, 0.79–1.11), respectively, while the RR of SAEs was 1.23 (95% CI, 0.80–1.89).

Panel comment beyond GRADE : It should be noted that, according to a recent cohort study (PANTS) of anti-TNF agent-naïve patients [37] , combination immunomodulator therapy reduced the risk of developing antibodies against both infliximab and adalimumab, therefore influencing one-year remission rates.

5. Setting 3: maintenance of remission induced by biologi

Statement 8: For adults with CD who achieve remission with infliximab, adalimumab, vedolizumab or ustekinumab, IG-IBD recommends using the same drug as maintenance treatment. (Strong recommendation. Very lowquality evidence for infliximab, low-quality evidence for adalimumab and ustekinumab, and high-quality evidence for vedolizumab. Agreement rate: 100%)

Hintergrund

Although the quality of evidence was not the same for every biologic, IG-IBD panel decided to recommend as maintenance treatment the same drug through which remission was achieved at induction. Regarding infliximab (PICO 18), the overall quality of evidence was very low, mainly because of the serious risk of bias regarding mucosal healing (incomplete accounting of patients and outcome events) and the very serious imprecision (sparse data and wide CI). The statement is based on one study for efficacy outcomes and three studies for safety, showing that infliximab was superior to placebo for maintaining clinical remission (RR, 2.08; 95% CI, 1.19–3.61) but not mucosal healing (RR, 6.36; 95% CI, 0.86–46.9). Infliximab and placebo posed similar risks of AEs (RR, 1.01; 95% CI, 0.94–1.08) and SAEs (RR, 0.77; 95% CI, 0.51–1.17).

Similarly, IG-IBD recommends using adalimumab as maintenance treatment in adults with CD who achieved remission with this drug, even if the quality of evidence was judged to be low due to inconsistency on AEs (heterogeneity) and to imprecision on mucosal healing (sparse data and very wide CI; PICO 19). The statement is based on four studies for clinical remission, one for mucosal healing, and eight for AEs and

SAEs. Adalimumab was superior to placebo in maintaining clinical remission (RR, 2.68; 95% CI, 1.88–3.83) and mucosal healing (RR, 31.23; 95% CI, 1.93–505.7). Furthermore, adalimumab and placebo posed similar risks of AEs (RR, 0.97; 95% CI, 0.87–1.08). Conversely, treatment with adalimumab was associated with a lower risk of SAEs (RR, 0.59; 95% CI, 0.40–0.86).

Regarding vedolizumab, there was enough evidence to recommend it as maintenance treatment in adults with CD that went into remission with this drug (PICO 20). The statement is based on two studies that clearly showed that vedolizumab was superior to placebo in maintaining clinical remission (RR, 1.84; 95% CI, 1.30–2.61). Data were insufficient for drawing conclusions on mucosal healing. In the five studies reporting safety data, vedolizumab and placebo had similar risks of AEs (RR, 1.01; 95% CI, 0.95–1.09) and SAEs (RR, 1.04; 95% CI, 0.75–1.44).

Finally, IG-IBD recommends using ustekinumab as maintenance treatment in adults with CD who underwent remission with this drug. The quality of evidence was low due to very serious imprecision (sparse data and very wide CI) for mucosal healing (PICO 21). The statement is based on two studies for clinical remission, one study for mucosal healing, and five studies for safety outcomes. Ustekinumab was superior to placebo in maintaining clinical remission (RR, 1.47; 95% CI, 1.16–1.88), but no significant differences were found in terms of mucosal healing (RR, 4.14, 95% CI, 0.52–33.1). Ustekinumab and placebo had similar risks of AEs (RR, 0.96; 95% CI, 0.90–1.02) and SAEs (RR, 0.79; 95% CI, 0.56–1.11).

Panel comment beyond GRADE : Although the ideal therapeutic target is still undefined in CD, the concept of transmural healing (or remission) is emerging in the last years as a relevant endpoint, potentially associated with favorable long-term outcomes [38] . However, further studies are needed to better clarify the clinical benefit of achieving transmural healing on disease course (in terms of steroids need, hospitalization, and surgery).

6. Setting 4: optimization strategies and de-escalation of anti-TNF-based treatments

Statement 9: For adults with CD who achieve remission with an anti-TNF agent plus an immunosuppressant, IG-IBD makes no recommendation on the choice between combination therapy with infliximab or adalimumab plus an immunosuppressant and either infliximab or adalimumab monotherapy (No recommendation. Very low quality evidence. Agreement rate: 64%) or immunosuppressant monotherapy for the long-term maintenance of remission (No recommendation. Knowledge gap. Agreement rate: 60%).

Hintergrund

The panel makes no recommendation on the choice between an anti-TNF agent (infliximab, adalimumab) combined with an immunosuppressant and anti-TNF monotherapy for long-term maintenance in adults with CD who achieved remission with an anti-TNF agent plus an immunosuppressant (PICOs 28 and 29). Still, the general recommendation is to maintain the combination therapy as long as it decreases the immunogenic risk of the specific biologic, also because there are well-known safety concerns about long-term combination therapies [39 , 40] . Only limited evidence came from two open-label, prospective, randomized controlled trials (RCTs) that compared a combination therapy (either infliximab or adalimumab plus azathioprine) to either infliximab or adalimumab monotherapy. In both studies, no significant difference between these treatments was observed in terms of clinical remission (RR, 0.89; 95% CI, 0.53–1.48, and RR, 1.03; 95% CI, 0.90–1.18, respectively) and mucosal healing (RR, 1.14; 95% CI, 0.65–2.02, and RR, 0.95; 95% CI, 0.39–2.35, respectively). Combination therapy and anti-TNF monotherapy posed a similar risk of AEs (RR, 0.96; 95% CI, 0.68–1.36, and RR, 0.32; 95% CI, 0.04–2.65, respectively). Regarding SAEs, no differences were observed between infliximab plus azathioprine and infliximab monotherapy (RR, 1.00; 95% CI, 0.21–4.66). No SAEs were reported in the study with adalimumab. The overall quality was very low for the serious risk of bias due to study design (both open-label studies) and very serious imprecision for all outcomes explored (sparse data and wide CI).

There is insufficient comparative evidence between combination therapy with an anti-TNF agent (infliximab or adalimumab) plus an immunosuppressant and immunosuppressant monotherapy as maintenance treatment (PICOs 30 and 31).

Statement 10 : For adults with CD who have lost the response to anti-TNF agents, IG-IBD makes no recommendation on using therapeutic drug monitoring or a standard symptom-based approach of dose optimization. (No recommendation. Very low-quality evidence. Agreement rate: 72%)

Hintergrund

For adult CD patients who have lost the response to anti-TNF agents, IG-IBD makes no recommendation regarding the use of therapeutic drug monitoring or a standard symptom-based approach of dose optimization (PICO 32). In the RCT that compared therapeutic drug monitoring to a clinic-based approach, no differences were observed regarding clinical remission (RR, 0.78; 95% CI, 0.40–1.51) or clinical response (RR, 1.09; 95% CI, 0.71–1.67). The overall quality of evidence was very low due to serious risk of bias and very serious imprecision.

Panel comment beyond GRADE : Therapeutic drug monitoring, when available, can be used to drive therapeutic choices in case of non-response or loss of response with anti-TNF agents, as also suggested by a recent consensus statement

Statement 11 : For adults with CD who have lost the response to anti-TNF agents and do not respond to dose escalation, IG-IBD makes no recommendation on using an anti-TNF agent plus an immunosuppressant or making a therapeutic change . (No recommendation. Knowledge gap. Agreement rate: 76%)

Hintergrund

IG-IBD makes no recommendation on the choice between adding an immunomodulator to an anti-TNF agent and changing the therapeutic strategy when the response to an anti-TNF agent is lost. There is insufficient evidence to inform this clinical question (PICO 33).

Panel comment beyond GRADE: Given the current availability of biologics with different mechanisms of action, the option of trying a different biological drug seems to be gaining preference among clinicians. Instead, there is a reduced tendency to add an immunosuppressant to the anti-TNF agent.

Feuerstein J et al., 2021 [4,7].

American Gastroenterological Association (AGA)

AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease

Zielsetzung

This document presents the official recommendations of the AGA on the medical management of moderate to severe luminal and fistulizing CD in adults. This guideline addresses the outpatient medical management of moderate to severe luminal and fistulizing CD, although we anticipate that most of the recommendations would apply to inpatients as well.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe, keine Einbeziehung einer Patientenvertretung.
- 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:

The search was initially conducted on August 4, 2019. A focused update using PubMed for new randomized controlled trials (RCTs) on PICO of interest was performed on July 31, 2020.

LoE / GoR

The AGA process for developing clinical practice guidelines follows the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach

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.

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.

Empfehlungen

Pharmacologic Management of Adult Patients with Moderate to Severe Luminal Crohn's Disease

2A. In adult outpatients with moderate to severe CD who are naïve to biologic drugs, the AGA recommends the use of infliximab, adalimumab, or ustekinumab, over certolizumab pegol for the induction of remission (Strong recommendation, moderate certainty evidence) and suggests the use of vedolizumab over certolizumab pegol for the induction of remission (Conditional recommendation, low certainty evidence).

2B. In adult outpatients with moderate to severe CD who never responded to anti-TNF α (primary nonresponse), the AGA recommends the use of ustekinumab (Strong recommendation, moderate certainty evidence) and suggests the use of vedolizumab over no treatment for the induction of remission. (Conditional recommendation, low certainty evidence).

2C. In adult outpatients with moderate to severe CD who previously responded to infliximab (secondary nonresponse), the AGA recommends the use of adalimumab or ustekinumab (Strong recommendation, moderate certainty evidence) and suggests the use of vedolizumab over no treatment for the induction of remission. (Conditional recommendation, low certainty evidence).

Comment: if adalimumab was the first line drug utilized there is indirect evidence to suggest the option of using infliximab as a second line agent.

Hintergrund

There were no head-to-head trials comparing the efficacy of different agents for induction and maintenance of remission. Therefore, indirect evidence was derived using network meta-analysis from

drug trials with similar study designs and outcomes [...]. The analysis included 8 RCTs with a total of 1458 biologic-naïve patients with moderate to severe luminal CD. On network metaanalysis, infliximab was more effective than certolizumab pegol (OR, 4.33; 95% CI, 1.83–10.27) with moderate confidence in estimates (rated down for imprecision) and low confidence in estimates supporting its use over vedolizumab (OR, 2.20; 95% CI, 0.79–6.07) or ustekinumab (OR, 2.14; 95% CI, 0.89–5.15) rated down for imprecision. There was moderate confidence in estimates for the use of ustekinumab (OR, 2.02; 95% CI, 1.09–3.75) or adalimumab (OR, 2.97; 95% CI, 1.16–6.70) over certolizumab pegol with low confidence in estimates (rated down for very serious imprecision). There was low confidence in the estimates for the use of vedolizumab over certolizumab pegol (OR 1.97; 95% CI, 0.88–4.41). There was no significant difference in the efficacy of adalimumab, ustekinumab, or vedolizumab as a first-line agent (very low certainty evidence).

The second part of the network meta-analysis compared drug efficacy after a prior failure of a TNF α antagonist can be categorized as primary or secondary nonresponse [...].

In patients with prior TNF α antagonist exposure, 6 RCTs with 1606 patients were included in this part of the network meta-analysis. [...] ustekinumab was superior to placebo (OR, 2.58; 95% CI, 1.50–4.44) with moderate certainty evidence rating down for imprecision. Using adalimumab in patients with prior intolerance or secondary nonresponse to infliximab (OR, 3.57; 95% CI, 1.66–7.65) was supported by low certainty evidence rating down for very serious imprecision related to very wide CIs and crossing unity. Further indirect comparisons between the drugs were performed in the technical review but were not of high enough certainty to formulate a recommendation. Of note, the studies included in the network meta-analysis did not consistently report what proportion of patients had exposure to more than one TNF α antagonist, exposure to multiple different classes of biologics, and reasons for failure of prior biologics (primary non-response vs. secondary loss of response vs. intolerance). In clinical practice, this information along with information from the results of therapeutic drug monitoring (See prior AGA guideline on Therapeutic Drug Monitoring)¹⁰ may affect one's decision to select one biologic over another biologic.

3A. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA suggests against the use of thiopurines monotherapy over no treatment for achieving remission. (Conditional recommendation, very low certainty evidence)

3B. In adult outpatients with quiescent moderate to severe CD (or patients in corticosteroid-induced remission), the AGA suggests the use of thiopurines monotherapy over no treatment for the maintenance of remission. (Conditional recommendation, low certainty evidence)

3C. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA suggests the use of subcutaneous or intramuscular methotrexate monotherapy over no treatment for the induction and maintenance of remission. (Conditional recommendation, moderate certainty evidence)

3D. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA suggests against the use of oral methotrexate monotherapy over no treatment for the induction and maintenance of remission. (Conditional recommendation, very low certainty evidence)

Hintergrund

In adult outpatients with moderate to severe luminal CD, the Guideline Panel suggests against using thiopurines over no treatment for achieving remission because 5 trials including 380 patients treated with thiopurines did not show increased efficacy compared with placebo in achieving corticosteroid-free remission in patients who were corticosteroid-dependent. The certainty of the evidence was very low due to serious bias, indirectness, and serious imprecision. However, 5 RCTs did demonstrate that thiopurines were significantly more effective than placebo or no treatment (RR, 0.62; 95% CI, 0.47–0.81) for maintaining corticosteroid-free clinical remission. The certainty of evidence was rated down for bias due to inadequate blinding and imprecision because of low OIS.

[...] Subcutaneous methotrexate doses at 25 mg/wk was evaluated in 1 trial of 141 patients and was effective for induction of remission (RR, 0.75; 95% CI 0.61–0.93). For maintenance of remission, subcutaneous methotrexate dosed at 15 mg/wk was evaluated in 1 trial of 76 patients after they had

achieved remission with 16-25 weeks of 25 mg/wk subcutaneous methotrexate. Subcutaneous methotrexate was more effective than placebo for maintaining corticosteroid-free remission (RR, 0.57; 95% CI 0.34–0.94). The certainty of evidence was moderate for induction and maintenance of remission, rating down for imprecision due to the small sample size.

In contrast to subcutaneous methotrexate, oral methotrexate was evaluated in a single RCT dosed at 12.5 mg/wk and was not effective for inducing remission (RR, 1.14; 95% CI, 0.72–1.82). In the maintenance arm of the study, 12.5 mg/wk was not more effective than placebo for maintaining remission (RR, 0.30; 95% CI, 0.04–2.27). The certainty of evidence was very low due to indirectness from the lower doses of methotrexate and very serious imprecision due to the very wide 95% CI. The Guideline Panel noted that the single RCT evaluating oral methotrexate may have used a dose that is suboptimal.¹³ It is not clear if a higher dose of oral methotrexate would be more effective.

4. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA recommends the use of biologic drug monotherapy over thiopurine monotherapy for the induction of remission. (Strong recommendation moderate certainty of evidence)

Hintergrund

The SONIC (Study of Biologic and Immunomodulator Naïve Patients in Crohn's Disease) study design was a 3-arm RCT including biologic and immunomodulator-naïve patients comparing infliximab vs azathioprine vs infliximab + azathioprine.¹⁴ Infliximab was more effective than azathioprine for induction of clinical remission (RR, 0.79; 95% CI, 0.67–0.94) and endoscopic remission (65 of 93 vs 91 of 109; $P < .01$). The certainty of evidence was moderate, rating down for imprecision due to low OIS. Data on other biologics compared with thiopurines for induction of remission were lacking. However, given the overall efficacy of other biologics compared with placebo, and thiopurines failing to show efficacy compared with placebo for induction of remission, indirect evidence suggests that other biologics would also be more effective than thiopurines for induction of remission. Similarly, no RCTs compared biologic monotherapy with methotrexate monotherapy and data are therefore lacking.

5A. In adult outpatients with moderate to severe CD who are naïve to biologics and immunomodulators, the AGA suggests the use of infliximab in combination with thiopurines for the induction and maintenance of remission over infliximab monotherapy. (Conditional recommendation, moderate certainty evidence)

Comment: Based on indirect evidence combination infliximab with methotrexate may be more effective over infliximab monotherapy.

5B. In adult outpatients with moderate to severe CD who are naïve to biologics and immunomodulators, the AGA suggests the use of adalimumab in combination with thiopurines for the induction and maintenance of remission over adalimumab monotherapy. (Conditional recommendation, very low certainty evidence)

Comment: Based on indirect evidence combination adalimumab with methotrexate may be more effective over adalimumab monotherapy.

5C. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA makes no recommendation regarding the use of ustekinumab or vedolizumab in combination with thiopurines or methotrexate over biologic drug monotherapy for the induction and maintenance of remission. (No recommendation, knowledge gap)

Hintergrund

Two trials compared infliximab with a thiopurine to infliximab monotherapy. Combination therapy was more effective for induction of remission (RR, 0.77; 95% CI, 0.64–0.92). Although there were no direct

maintenance trials, both of these studies included follow-up of patients with active disease up to 50 of 52 weeks with combination therapy showing greater efficacy than infliximab monotherapy for maintenance of remission (RR, 0.74; 95% CI, 0.60–0.90). The certainty of evidence for induction of remission was moderate, rating down for imprecision, given the low OIS. Maintenance of remission certainty of evidence was low. This was rated down for indirectness (entering the maintenance with active disease and not specifically quiescent disease) and imprecision due to the low OIS.

Combination therapy using infliximab and methotrexate vs infliximab monotherapy was compared in 1 RCT with 126 patients. There was no difference in achieving corticosteroid-free remission at week 14 (RR, 1.07; 95% CI, 0.57–2.03) and at week 50 there was no difference in failure to maintain corticosteroid-free clinical remission (RR, 1.18; 95% CI, 0.68–2.03). The certainty of evidence for induction and maintenance of remission using infliximab with methotrexate was rated low due to very serious imprecision.

A single open-label RCT (DIAMOND study group) compared adalimumab and azathioprine to adalimumab monotherapy for 52 weeks. There was no difference between the 2 groups for induction of remission (RR, 1.31; 95% CI, 0.80–2.14) or maintenance of remission (RR, 1.13; 95% CI, 0.72–1.78).¹⁵ However, combination therapy was associated with higher rates of endoscopic remission at week 26 compared with adalimumab monotherapy (48 of 57 [84.2%] vs 37 of 58 [63.2%]; $P = .02$). The certainty of evidence was very low, rating down for risk of bias (unblinded study with high rates of drug discontinuations due to treatment intolerance), indirectness of outcomes, and imprecision from the low OIS.

Importantly, use of combination therapy may be even more important in the subset of patients who have developed secondary nonresponse to TNF α antagonists. Roblin et al¹⁶ noted that combination therapy resulted in improved outcomes without clinical failure or unfavorable pharmacokinetics at 24 months, with improvements of 77%–78% for TNF α antagonists with a thiopurine compared with 22% with TNF α antagonists monotherapy ($P < .001$).

There were no RCTs to provide data on combination therapy using vedolizumab or ustekinumab with a thiopurine or methotrexate [...].

7. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA suggests early introduction with a biologic with or without an immunomodulator rather than delaying their use until after failure of mesalamine and/or corticosteroids. (Conditional recommendation, low certainty evidence)

Hintergrund

The evidence informing this recommendation was based on several RCTs. D'haens et al²⁰ randomized patients to early combination therapy with an immunosuppressant and infliximab compared with conventional step therapy in which patients were first given corticosteroids followed by azathioprine and infliximab. At 52 weeks, 61.5% of patients in the early combined immunosuppression group were in corticosteroid- and surgery-free remission compared with 42.2% in the step-up therapy arm (RR for failure to achieve remission, 0.67; 95% CI, 0.46–0.97). A long-term extension arm of this trial to 8 years suggested lower rates of clinical relapse, and corticosteroid use in the patients randomized to early combination therapy. The certainty of the evidence was low due to risk of bias (open label trial) and imprecision (low OIS).

The REACT (Randomised Evaluation of an Algorithm for Crohn's Treatment) study was an open-label cluster randomized trial that compared an algorithmic approach of early combination therapy with an immunomodulator and biologic drug or conventional management of CD in 1982 patients.²¹ At 12 months, there was no significant difference in rates of corticosteroid-free remission (66% early combination therapy vs 62% in usual care). However, at 24 months, patients in the early combination therapy arm had lower rates of major adverse disease-related complications compared with conventional management (hazard ratio, 0.73; 95% CI, 0.62–0.86).

Data for early use of thiopurines alone was evaluated by Cosnes et al²² in an RCT of 122 patients in which patients were randomized to early azathioprine (within 6 months of CD diagnosis) vs conventional management in which azathioprine was only used in cases of corticosteroid dependency, in those not responding to corticosteroids, or those with perianal disease.²² During a 3-year follow-up, no significant differences were observed in the risk of corticosteroid-requiring flare (58 of 65 [89%] vs 61 of 67 [91%]; $P = .73$), hospitalization (22 of 65 [34%] vs 26 of 67 [39%]; $P = .74$), or CD-related surgery (5 of 65 [8%] vs 4 of 67 [6%]; $P = .68$). Evidence was rated low due to risk of bias (open-label trial) and imprecision (very wide CI).

Data for 5-aminosalicylates indicate that these drugs are not effective for the management of moderate to severe CD (see question 9 below) [...].

8A. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA suggests the use of corticosteroids over no treatment for induction of remission. (Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)

8B. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA recommends against the use of corticosteroids over no treatment for maintenance of remission. (Strong recommendation, moderate certainty of evidence)

Hintergrund

Systemic corticosteroids were evaluated in 2 RCTs with 267 patients. Corticosteroids at a prednisone dose equivalent up to 60mg/day was more effective than placebo for induction of remission (RR, 0.57; 95% CI, 0.45-0.73). The certainty of evidence was low, rating down for bias (sequence generation and allocation concealment not reported) and imprecision given the low OIS. 3 RCTs with 367 patients compared controlled release budesonide vs placebo. Budesonide was more effective than placebo for induction of remission (RR, 0.74; 95% CI, 0.60-0.91) albeit two of the studies were in patients with mild to moderate CD. The certainty of evidence was rated low due to indirectness (non-moderate to severe CD) and imprecision (low OIS).

Systemic corticosteroids as a maintenance drug were evaluated in 3 studies with 269 patients and were not more effective than placebo for maintenance of remission (RR, 1.02; 95% CI, 0.81-1.29). The certainty of evidence was low due to risk of bias (unclear randomization) and imprecision (wide 95% CI that could not exclude significant benefit or harm).

The technical review performed an additional comparison between budesonide and systematic corticosteroids. 5 RCTs compared controlled ileal release (CIR) budesonide to corticosteroids with budesonide being inferior to systematic corticosteroids for inducing remission (RR for failure to induce 1.20; 95% CI, 1.01-1.44). Nevertheless, in patients with CD involving the distal ileum and/or ascending colon who are more concerned about systemic corticosteroids and less concerning about the lower efficacy, they may reasonably choose budesonide over systematic corticosteroids.

The panel noted that while systemic corticosteroids play an integral role in the induction of remission in patients with moderate to severe luminal CD, the side effects in both the short and long-term with systematic corticosteroids are substantial (see technical review). Budesonide, however, due to a first pass metabolism in the liver is better tolerated with fewer side effects and no significant alterations on serum cortisol levels.²⁴ Nevertheless, neither systemic corticosteroids nor budesonide have a role in long-term maintenance of remission in patients with moderate to severe luminal CD.

9. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA recommends against the use of 5-ASA or sulfasalazine over no treatment for the induction or maintenance of remission. (Strong recommendation, moderate certainty evidence)

Hintergrund

Two RCTs compared 5-aminosalicylates with placebo for induction of remission but the underlying severity of CD was not clear. There was no specific subgroup with moderate to severe CD that could be extracted for our analysis. In these 2 studies, 5-aminosalicylates did not reach the MCID of 10% over placebo (RR, 0.90; 95% CI, 0.81-1.00). Sulfasalazine was evaluated in 3 RCTs, but the overall severity of CD was not clear. In these studies, sulfasalazine was more effective than placebo for induction of remission over 6-17 weeks (RR, 0.78; 95% CI, 0.65-0.93) [...].

For maintenance of remission, 4 studies (415 patients) treated with sulfasalazine and 11 RCTs with 2014 patients treated with 5-aminosalicylates did not find either drug to be more effective than placebo for maintenance of remission (sulfasalazine: RR, 0.98; 95 % CI, 0.82-1.17, 5-aminosalicylates: RR, 1.02; 95 % CI, 0.92-1.16). The certainty of evidence for 5-aminosalicylates was moderate, rating down for imprecision (modest benefit and harm could not be excluded) [...].

Referenzen

13. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 10997;92(12): 2203-2209.

14. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-1395.
15. Hisamatsu T, Kato S, Kunisaki R, Matsuura M, Nagahori M, Motoya S, et al. Withdrawal of thiopurines in Crohn's disease treated with scheduled adalimumab maintenance: a prospective randomised clinical trial (DIAMOND2). *J Gastroenterol* 2019;54(10):860-870.
20. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371(9613):660-667.
21. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW, Greenberg GR, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(10006):1825-1834.
22. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, et al. Early administration of azathioprine vs. conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013;145(4):758-765.e2.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 04 of 12, April 2025)
am 09.04.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Crohn Disease"]
2	(crohn*):ti,ab,kw
3	(inflammatory NEXT bowel NEXT disease*):ti,ab,kw OR IBD:ti,ab,kw
4	((granulomatous AND (enteritis OR colitis)) OR (regional AND (enteritis OR ileitis)) OR (terminal AND ileitis) OR ileocolitis):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Apr 2020 to present
7	#6 with Cochrane Library publication date from Apr 2023 to present
8	#6 NOT #7

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 09.04.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

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

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

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

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Crohn Disease[mh]
2	Crohn*[tiab] OR "inflammatory bowel disease*" [tiab] OR IBD[tiab]
3	(granulomatous[tiab] AND (enteritis[tiab] OR colitis[tiab])) OR (regional[tiab] AND (enteritis[tiab] OR ileitis[tiab])) OR terminal ileitis[tiab] OR ileocolitis[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2020/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
	systematische Reviews
8	Crohn Disease/therapy[MeSH Major Topic]
9	crohn*[ti] OR "inflammatory bowel disease*" [ti] OR IBD[ti]

#	Suchschritt
10	(granulomatous[ti] AND (enteritis[ti] OR colitis[ti])) OR (regional[ti] AND (enteritis[ti] OR ileitis[ti])) OR "terminal ileitis"[ti] OR ileocolitis[ti]
11	#9 OR #10
12	(#11) 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 pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
13	#8 OR #12
14	(#13) 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])
15	(#14) AND ("2020/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
17	(#16) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
18	systematische Reviews ohne Leitlinien
	(#17) NOT (#7)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 07.04.2025

- 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. **Bonovas S, Piovani D, Pansieri C, Macaluso FS, Orlando A, Festa S, et al.** Use of biologics for the management of Crohn's disease: IG-IBD technical review based on the GRADE methodology. *Dig Liver Dis* 2023;55(6):695-703.
2. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn; aktualisierte S3-Leitlinie, living guideline, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 021-004. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2024. [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-004m_S3_Morbus_Crohn_Diagnostik_Therapie_2024-09.pdf.
3. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn; aktualisierte S3-Leitlinie, living guideline, Langfassung 4.1 [online]. AWMF-Registernummer 021-004. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2024. [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-004l_S3_Morbus_Crohn_Diagnostik_Therapie_2024-09.pdf.
4. **Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, Singh H, Falck-Ytter Y, Sultan S, et al.** AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2021;160(7):2496-2508.
5. **Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C, et al.** ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2024;18(10):1531-1555.
6. **Macaluso FS, Papi C, Orlando A, Festa S, Pugliese D, Bonovas S, et al.** Use of biologics for the management of Crohn's disease: IG-IBD clinical guidelines based on the GRADE methodology. *Dig Liver Dis* 2023;55(4):442-453.
7. **Singh S, Proctor D, Scott FI, Falck-Ytter Y, Feuerstein JD.** AGA technical review on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2021;160(7):2512-2556.e9.

-
- [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>

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

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO