

Guselkumab (Colitis ulcerosa)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue background segment.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-74

Version: 1.0

Stand: 27.08.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2074

DOI: 10.60584/A25-74

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Guselkumab (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

03.06.2025

Interne Projektnummer

A25-74

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-74>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Guselkumab (Colitis ulcerosa); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-74>.

Schlagwörter

Guselkumab, Colitis ulcerosa, Nutzenbewertung, NCT03662542

Keywords

Guselkumab, Colitis – Ulcerative, Benefit Assessment, NCT03662542

Medizinisch-fachliche Beratung

- Christoph F. Dietrich, Hirslanden Bern

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Hort
- Lars Beckmann
- Merlin Bittlinger
- Lukas Gockel
- Stefan Kobza
- Anne-Kathrin Petri
- Daniela Preukschat
- Dominik Schierbaum
- Sonja Schiller

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Guselkumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Guselkumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.06.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, Christoph F.	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.13
I 3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung einer konventionellen Therapie.....	I.15
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.15
I 3.1.1 Eingeschlossene Studien	I.15
I 3.1.2 Studiencharakteristika	I.16
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.29
I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.29
I 3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.37
I 3.2.3 Ergebnisse.....	I.38
I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.42
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.43
I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.43
I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.46
I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung eines Biologikums	I.48
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.48
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.48
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.49
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.50
I 6 Literatur.....	I.51
I Anhang A Suchstrategien.....	I.54
I Anhang B Ergänzende Ergebnisse zur symptomatischen Remission	I.55
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.56
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.58

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Guselkumab	I.6
Tabelle 3: Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.12
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Guselkumab	I.13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. zweckmäßige Vergleichstherapie	I.15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab	I.17
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab	I.19
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab	I.24
Tabelle 9: Angaben zu Begleittherapien mit Aminosalicylaten und / oder Kortikosteroiden – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab	I.27
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab	I.28
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab .	I.30
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab	I.37
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab	I.39
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Golimumab .	I.44
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab	I.46
Tabelle 16: Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.50
Tabelle 17: Ergebnisse (symptomatische Remission, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab	I.55
Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab	I.56
Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab	I.57
Tabelle 20: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab	I.57

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-ASA	5-Aminosalicylsäure
6-MP	6-Mercaptopurin
AZA	Azathioprin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NRI	Non-Response-Imputation
NRS	numerischen Ratingskala
PGIC	Patient Global Impression of Change
PROMIS	Patient-reported Outcomes Measurement Information System
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RB	Rektalblutungen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	statistischer Analyseplan
SF	Stuhlfrequenz
SF 7a	Short Form 7a
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF	Tumornekrosefaktor
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Guselkumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.06.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum (Tumornekrosefaktor[TNF]- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Guselkumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c}
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^d		
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab ^e oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab ^e oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 C Abschnitt 4.2.2 fett markiert. b. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt; bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden. c. Es wird davon ausgegangen, dass Guselkumab eine Langzeittherapie darstellt (Induktion und Erhaltung). Somit werden Wirkstoffe, die ausschließlich für eine initiale Reduktion der Krankheitsaktivität gemäß Leitlinie in Erwägung gezogen werden, nicht weiter betrachtet. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. d. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie infrage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist. e. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor		

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden – sofern zur besseren Lesbarkeit erforderlich – folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung einer konventionellen Therapie
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung eines Biologikums

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte

klinische Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung einer konventionellen Therapie

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie VEGA zum Vergleich von Guselkumab mit Golimumab herangezogen. Die Studie VEGA ist eine abgeschlossene, doppelblinde RCT mit insgesamt 3 Armen. In der Studie wurde die Kombinationstherapie Guselkumab + Golimumab mit den jeweiligen Monotherapien Guselkumab bzw. Golimumab verglichen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur der Vergleich der Monotherapien von Guselkumab gegenüber Golimumab relevant. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die naiv gegenüber TNF- α -Inhibitoren waren und eine Unverträglichkeit, ein unzureichendes Ansprechen oder einen Verlust des Ansprechens gegenüber einer konventionellen Therapie mit oralen oder intravenösen Kortikosteroiden oder Immunmodulatoren (6-Mercaptopurin [6-MP] oder Azathioprin [AZA]) aufwiesen. Die bestätigte Diagnosestellung einer Colitis ulcerosa musste mindestens 3 Monate vor Studieneinschluss erfolgt sein. Der Schweregrad der Erkrankung wurde anhand des Mayo-Scores bestimmt, welcher zu Studienbeginn mindestens 6 Punkte im Gesamtscore mit mindestens 2 Punkten im Endoskopie-Subscore betragen musste.

In der Studie VEGA wurden insgesamt 143 Patientinnen und Patienten in die relevanten Behandlungsarme eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig dem Interventionsarm (N = 71) oder dem Kontrollarm (N = 72) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Merkmal Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja vs. nein). Um die Verblindung über die gesamte Studiendauer aufrecht zu erhalten, wurde in beiden Armen zusätzlich ein Placebo eingesetzt.

Die Behandlungsdauer betrug 38 Wochen oder bis zur Initiierung einer nicht erlaubten Begleitmedikation, einer Kolektomie, bis zur Entwicklung einer opportunistischen Infektion, dem Auftreten weiterer spezifischer unerwünschter Ereignisse (UEs), bis zu einem Therapieabbruch nach prüfärztlicher Entscheidung oder auf Patientenwunsch.

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

Datenschnitte

Für die Studie VEGA wurden 3 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt vom 04/2020: präspezifizierte Interimsanalyse zu Woche 12
- 2. Datenschnitt vom 01.12.2020: präspezifizierte primäre Analyse der Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Woche 38
- 3. Datenschnitt vom 15.11.2021: präspezifizierte finale Analyse der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen zu Woche 50

Daten zur Morbidität, sowie patientenberichteten Endpunkten wurden nur bis Woche 38 erhoben. Demgegenüber erfolgte die finale Nachbeobachtung für Sicherheit und Verträglichkeit bis 16 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation, was einer Gesamtbeobachtung von 50 Wochen entspricht. Für die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird der 2. Datenschnitt und für die Kategorie der Nebenwirkungen der 3. Datenschnitt herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da die Erstellung des SAP möglicherweise unter Kenntnis der Daten erfolgte. Daraus ergibt sich für die Ergebnisse aller Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial.

Für den Endpunkt symptomatische Remission liegen keine geeigneten Daten vor, daher entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt.

Neben dem hohen endpunktübergreifenden sowie dem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial besteht für die Ergebnisse der Studie VEGA folgende Unsicherheit mit Auswirkung auf die Aussagesicherheit:

- nicht vollständig fachinformationskonforme Verabreichung der Studienmedikation im Interventions- und Kontrollarm

Insgesamt können aufgrund der genannten Unsicherheiten in der Studie VEGA für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatische Remission

Für den Endpunkt symptomatische Remission liegen keine geeigneten Daten vor, da die vorgelegte Operationalisierung des Endpunkts relevante Aspekte der Symptomatik, insbesondere abdominale Schmerzen, nicht umfasst. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Darmsymptome (IBDQ), systemische Symptome (IBDQ), Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a)

Für die Endpunkte Darmsymptome (erhoben mittels Inflammatory Bowel Disease Questionnaire [IBDQ]), systemische Symptome (erhoben mittels IBDQ) und Fatigue (erhoben mittels Patient-reported Outcomes Measurement Information System Fatigue Short Form 7a [PROMIS Fatigue SF 7a]) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

PGIC

Für den Endpunkt Patient Global Impression of Change (PGIC) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Guselkumab. Der Unterschied ist jedoch für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegend / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

IBDQ-Gesamtscore

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels IBDQ-Gesamtscore) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

PROMIS-29

Für den körperlichen Summenscore und psychischen Summenscore des PROMIS-29 liegen keine Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Körperliche Funktionsfähigkeit, Angst, Depressivität, Erschöpfung, Beeinträchtigung durch Schmerzen und Schmerzintensität

Für die Domänen körperliche Funktionsfähigkeit, Angst, Depressivität, Erschöpfung, Beeinträchtigung durch Schmerzen und Schmerzintensität zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schlafbeeinträchtigung und Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten

Für die Domänen Schlafbeeinträchtigung und Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen (UEs)

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Abbruch wegen UEs und Infektionen (UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung einer konventionellen Therapie)

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung zeigen sich positive Effekte von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab in den Domänen Schlafbeeinträchtigung sowie Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten des PROMIS-29. Den körperlichen und psychischen Summenscore des PROMIS-29 hat der pU im vorliegenden Dossier nicht vorgelegt. Die beobachteten positiven Effekte von Guselkumab auf die 2 einzelnen Domänen des PROMIS-29 bilden lediglich Teilaspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab. Insgesamt sind

diese Effekte jedoch nicht ausreichend um die Ableitung eines geringen Zusatznutzens für das umfassende Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Datensituation zu begründen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung eines Biologikums

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurde für die Fragestellung 2 keine relevante Studie identifiziert. Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Guselkumab beschreibt der pU supportiv in Modul 4 C die zulassungsbegründenden Studien QUASAR Induction Study 1, QUASAR Induction Study 2 und QUASAR Maintenance Study. In diesen Studien wurde Guselkumab gegenüber Placebo verglichen. Es liegt somit kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Einen Zusatznutzen beansprucht der pU nicht.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3: Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^d			
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab ^e oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab ^e oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 C Abschnitt 4.2.2 fett markiert. b. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt; bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden. c. Es wird davon ausgegangen, dass Guselkumab eine Langzeittherapie darstellt (Induktion und Erhaltung). Somit werden Wirkstoffe, die ausschließlich für eine initiale Reduktion der Krankheitsaktivität gemäß Leitlinie in Erwägung gezogen werden, nicht weiter betrachtet. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. d. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie infrage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist. e. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum (Tumornekrosefaktor[TNF]- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Guselkumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c}
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^d		
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab ^e oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab ^e oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 C Abschnitt 4.2.2 fett markiert. b. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt; bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden. c. Es wird davon ausgegangen, dass Guselkumab eine Langzeittherapie darstellt (Induktion und Erhaltung). Somit werden Wirkstoffe, die ausschließlich für eine initiale Reduktion der Krankheitsaktivität gemäß Leitlinie in Erwägung gezogen werden, nicht weiter betrachtet. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. d. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie infrage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist. e. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor		

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden – sofern zur besseren Lesbarkeit erforderlich – folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung einer konventionellen Therapie
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung eines Biologikums

Der pU bezieht sich zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in seinem Dossier auf ein Beratungsgespräch vom 28.05.2020 [2] und den Beschluss des letzten Nutzenbewertungsverfahrens im gleichen Anwendungsgebiet vom 20.02.2025 [3]. Für Fragestellung 1 sieht der pU Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Ozanimod, Ustekinumab oder Vedolizumab und für Fragestellung 2 Adalimumab, Filgotinib, Golimumab, Infliximab, Ozanimod, Tofacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 06.05.2025 aktualisiert und bestimmt zusätzlich für Fragestellung 1 Mirikizumab und zusätzlich für Fragestellung 2 Mirikizumab und Upadacitinib als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU weicht damit von der aktualisierten Festlegung des G-BA ab. Dies hat keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurde keine Studie zum Vergleich von Guselkumab gegenüber Mirikizumab oder Upadacitinib identifiziert (siehe Kapitel I 3.1 und I 4.1).

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der in Tabelle 4 dargestellten, aktualisierten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte klinische Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung einer konventionellen Therapie

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Guselkumab (Stand zum 16.04.2025)
- bibliografische Recherche zu Guselkumab (letzte Suche am 16.04.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Guselkumab (letzte Suche am 16.04.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Guselkumab (letzte Suche am 16.04.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Guselkumab (letzte Suche am 12.06.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. zweckmäßige Vergleichstherapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
CNT01959UCO2002 (VEGA ^c)	ja ^d	ja	nein	ja [4,5]	ja [6,7]	ja [8]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. d. Im Rahmen der Zulassung wurde diese Studie nur unterstützend für die Sicherheitsbewertung herangezogen. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Für die Nutzenbewertung wird die Studie VEGA zum Vergleich von Guselkumab mit Golimumab herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

I 3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
VEGA	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa^b - unbehandelt mit TNF-α-Inhibitoren - mit Unverträglichkeit, unzureichendem Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf eine konventionelle Therapie mit oralen oder intravenösen Kortikosteroiden^c oder Immunmodulatoren (6-MP oder AZA)^d	Guselkumab (N = 71) Golimumab (N = 72) Guselkumab + Golimumab (N = 71)^e	Screening: ≤ 8 Wochen Behandlung: 38 Wochen^f Beobachtung: 50 Wochen^f	54 Studienzentren in Argentinien, Australien, Brasilien, Deutschland, Mexiko, Polen, Russland, Ukraine, USA 11/2018–11/2021 Datenschnitte: 04/2020^g 01.12.2020^h 15.11.2021ⁱ	primär: klinisches Ansprechen zu Woche 12^j sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. Basierend auf einem Mayo-Score von ≥ 6 Punkten mit einem Endoskopie-Subscore von ≥ 2 Punkten zu Studienbeginn. Die Diagnose musste ≥ 3 Monate vor Studieneinschluss klinisch bestätigt worden sein. c. Kriterien für das Versagen von Kortikosteroiden: - Kortikosteroidrefraktäre Erkrankung, definiert als Anzeichen eines unzureichenden Ansprechens, eines Wiederauftretens der Krankheit oder eines Rückfalls, obwohl mindestens 0,75 mg/kg/Tag bzw. ≥ 40 mg/Tag Prednison (oder Kortikosteroid-Äquivalent, oral oder intravenös) über 2 Wochen verabreicht wurden oder obwohl ≥ 9 mg/Tag Budesonid oral oder ≥ 5 mg/Tag Beclomethasondipropionat oral über mindestens 4 Wochen verabreicht wurden - Kortikosteroidunverträglichkeit, definiert als Entwicklung eines klinisch bedeutsamen UEs (z. B. Osteonekrose oder Osteoporose, Psychose, unkontrollierter Diabetes), welches nicht auf eine Dosisreduzierung angesprochen hat und das nach Ermessen der Prüfarztin / des Prüfarztes die Anwendung von Kortikosteroiden zur Behandlung der CU ausschließt oder definiert als ein medizinischer Zustand, der die Verwendung von Kortikosteroiden zur Behandlung der CU ausschließt - Kortikosteroidabhängigkeit, definiert als Scheitern der Reduktion oder des Absetzens von Kortikosteroiden innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Therapie (z. B. aufgrund eines Krankheitsschubes) oder als Rückfall innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen der Kortikosteroide						

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
d. Kriterien für das Versagen von Immunmodulatoren: ▫ Refraktäre Erkrankung gegen Immunmodulatoren, definiert als Anzeichen eines unzureichenden Ansprechens, eines Wiederauftretens der Krankheit oder eines Rückfalls, obwohl 1 mg/kg/Tag 6-MP oder 2 mg/kg/Tag AZA über ≥ 3 Monate oder eine niedrigere Dosierung von 6-MP oder AZA, sofern von nationalen oder lokalen Richtlinien vorgeschrieben, bzw. die höchste verträgliche Dosierung (aufgrund von Leukopenie, erhöhter Leberenzyme oder Übelkeit) verabreicht wurden oder obwohl die Dosierung von 6-MP oder AZA als therapeutisch wirksam bestätigt wurde (Thioguanin-Nukleotidwerte im Vollblut von > 200 pmol/8x10⁸ Erythrozyten) ▫ Unverträglichkeit von Immunmodulatoren, definiert als Entwicklung eines klinisch bedeutsamen UEs (z. B. Pankreatitis, Arthritis begleitet von hohem Fieber und / oder Hautausschlag, Leukopenie oder anhaltend erhöhte Leberenzyme) innerhalb der letzten 5 Jahre, welches nicht auf eine Dosisreduktion angesprochen hat und das nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers die Anwendung von 6-MP oder AZA zur Behandlung der CU ausschließt oder definiert als ein medizinischer Zustand, der die Verwendung von 6-MP oder AZA zur Behandlung der CU ausschließt e. Es handelt sich bei diesem Arm um eine 12-wöchige Kombinationstherapie mit Guselkumab + Golimumab gefolgt von einer 26-wöchigen Monotherapie mit Guselkumab. Der Arm ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird in den folgenden Tabellen nicht dargestellt. f. Die letzte Gabe der Studienmedikation erfolgte zu Woche 34. Zu Woche 38 erfolgten weitere Untersuchungen (z. B. PRO-Erhebungen). Eine finale Nachbeobachtung erfolgte für alle Patientinnen und Patienten 16 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation. Für Patientinnen und Patienten ohne vorzeitigen Behandlungsabbruch entsprach dies einer Gesamtbeobachtung von 50 Wochen. g. Interimsanalyse nach 12 Wochen Behandlung; der pU macht keine Angaben zum genauen Datum des Datenschnitts h. primäre Analyse nach 38 Wochen Behandlung i. finale Analyse nach 50 Wochen Beobachtung j. gemessen an einer Verbesserung des Mayo Scores um ≥ 30 % und ≥ 3 Punkten im Vergleich zu Baseline mit einer Verringerung des RB-Scores um ≥ 1 oder eines RB-Scores von 0 oder 1 6-MP: 6-Mercaptopurin; AZA: Azathioprin; CU: Colitis ulcerosa; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PRO: patientenberichtete Endpunkte; RB: rektale Blutung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
VEGA	Guselkumab 200 mg i. v. zu Woche 0, 4 und 8 100 mg s. c. zu Woche 16, 24 und 32^a Dosisanpassung: nicht erlaubt Erforderliche Vorbehandlung - Konventionelle Therapien: Kortikosteroide und / oder Immunmodulatoren (6-MP oder AZA) Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung - TNF-α-Inhibitoren - IL-12 oder IL-23 Inhibitoren <u>Nach Studieneinschluss:</u> - Natalizumab^c - Wirkstoffe, die B- oder T-Zellen abbauen (z. B. Rituximab, Alemtuzumab)^d - Thalidomid oder verwandte Wirkstoffe - weitere immunmodulatorische Biologika und experimentelle IBD Wirkstoffe <u>Ab 2 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation:</u> - Immunmodulatoren (6-MP, AZA oder MTX) - rektale und parenterale Kortikosteroide^e - rektale 5-ASA Präparate^e - vollständige parenterale Ernährung oder enterale Ernährung zur Behandlung der CU^e - Antibiotika zur Behandlung der CU (z. B. Ciprofloxacin, Metronidazol oder Rifaximin)^e - Apherese (z. B. Adacolumn oder Cellsorba) <u>Ab 4 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation:</u> - JAK-Inhibitoren^f - Cyclosporin, Mycophenolat mofetil, Tacrolimus oder Sirolimus 6-Thioguanin - Prüfpräparate^f <u>Ab 18 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation:</u> - Vedolizumab Erlaubte Begleitbehandlung^g - orale 5-ASA Präparate^h - orale Kortikosteroide^{h, i, j}	Golimumab 200 mg s. c. zu Woche 0 100 mg s. c. alle 4 Wochen von Woche 2 bis 34^b
a. Um die Verblindung aufrecht zu erhalten wurde zusätzlich ein Placebo s. c. zu Woche 0 und 2 und danach alle 4 Wochen bis Woche 34 verabreicht. b. Um die Verblindung aufrecht zu erhalten wurde zusätzlich ein Placebo i. v. zu Woche 0, 4 und 8 und ein Placebo s. c. zu Woche 16, 24 und 38 verabreicht. c. Laut pU bis zu 12 Monate nach Therapiebeginn. Diese Angabe aus dem SP (Ausschlusskriterien zum Screening für die Studie) ist nicht plausibel. d. Laut pU bis zu 12 Monate nach Therapiebeginn oder falls ≥ 12 Monaten nach Beendigung der Therapie mit Lymphozyten-depletierenden Wirkstoffen weiterhin eine Depletion von B- oder T-Zellen nachweisbar ist. Diese Angabe aus dem SP (Ausschlusskriterien zum Screening für die Studie) ist nicht plausibel.		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
e. Falls die Therapie initiiert wurde oder eine bestehende Dosierung aufgrund medizinischer Notwendigkeit geändert wurde, haben die Patientinnen und Patienten weiterhin alle geplanten Studienvisiten durchgeführt. Dies wurde nicht als Abweichung vom Studienprotokoll betrachtet, konnte jedoch gegebenenfalls als Behandlungsversagen gewertet werden. f. bzw. ≤ 5 Halbwertszeiten, je nachdem welcher Zeitraum länger ist g. Eine Initiierung dieser Wirkstoffe ist während der Studie nicht erlaubt. h. stabile Dosis über ≥ 2 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation; im Falle eines Absetzens dieser Begleitbehandlung musste dies ≥ 2 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation erfolgt sein i. Tagesdosis äquivalent zu ≤ 20 mg Prednison (außer bei Budesonid oder Beclomethasondipropionat) j. Ab Woche 6 mussten alle Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn orale Kortikosteroide eingenommen haben, mit der Dosisreduktion bis zum Absetzen der Kortikosteroide beginnen, außer dies war aus medizinischen Gründen nicht möglich 5-ASA: 5-Aminosalicylsäure; 6-MP: 6-Mercaptopurin; AZA: Azathioprin; CU: Colitis ulcerosa; i. v.: intravenös; IBD: inflammatory Bowel Disease; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; MTX: Methotrexat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; SP: Studienprotokoll; TNF: Tumornekrosefaktor		

Die Studie VEGA ist eine abgeschlossene, doppelblinde RCT mit insgesamt 3 Armen. In der Studie wurde die Kombinationstherapie Guselkumab + Golimumab mit den jeweiligen Monotherapien Guselkumab bzw. Golimumab verglichen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur der Vergleich der Monotherapien von Guselkumab gegenüber Golimumab relevant. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die naiv gegenüber TNF- α -Inhibitoren waren und eine Unverträglichkeit, ein unzureichendes Ansprechen oder einen Verlust des Ansprechens gegenüber einer konventionellen Therapie mit oralen oder intravenösen Kortikosteroiden oder Immunmodulatoren (6-Mercaptopurin [6-MP] oder Azathioprin [AZA]) aufwiesen. Die bestätigte Diagnosestellung einer Colitis ulcerosa musste mindestens 3 Monate vor Studieneinschluss erfolgt sein. Der Schweregrad der Erkrankung wurde anhand des Mayo-Scores bestimmt, welcher zu Studienbeginn mindestens 6 Punkte im Gesamtscore mit mindestens 2 Punkten im Endoskopie-Subscore betragen musste. Eine vorherige Therapie mit Immunmodulatoren, rektalen bzw. parenteralen Kortikosteroiden oder rektalen 5-Aminosalicylsäuren (5-ASA) musste vor dem Studieneinschluss beendet worden sein. Hingegen war eine Therapie mit oralen 5-ASA oder oralen Kortikosteroiden in einer stabilen Dosierung erlaubt, falls diese zu Studienbeginn erhalten wurde. Im Fall einer Behandlung mit oralen Kortikosteroiden musste 6 Wochen nach Studieneinschluss mit einer Dosisreduktion begonnen werden, es sei denn, dies war aus medizinischen Gründen nicht möglich.

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

Verblindung über die gesamte Studiendauer aufrecht zu erhalten, wurde in beiden Armen zusätzlich ein Placebo eingesetzt.

Die Behandlungsdauer betrug 38 Wochen oder bis zur Initiierung einer nicht erlaubten Begleitmedikation, einer Kolektomie, bis zur Entwicklung einer opportunistischen Infektion, dem Auftreten weiterer spezifischer unerwünschter Ereignisse (UEs), bis zu einem Therapieabbruch nach prüfärztlicher Entscheidung oder auf Patientenwunsch. Die finale Nachbeobachtung für Sicherheit und Verträglichkeit sowie Colitis-ulcerosa-bedingte Hospitalisierung, Aufnahme in die Notaufnahme und Operationen erfolgte bis 16 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation, was einer Gesamtbeobachtung von 50 Wochen entspricht. Angaben darüber, ob Patientinnen und Patienten während des Zeitraums der 16-wöchigen Nachbeobachtung eine Folgetherapie erhielten oder unter einer Therapie für die Colitis ulcerosa waren, wurden für die Studie VEGA nicht berichtet.

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

Datenschnitte

Für die Studie VEGA wurden 3 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt vom 04/2020: präspezifizierte Interimsanalyse zu Woche 12
- 2. Datenschnitt vom 01.12.2020: präspezifizierte primäre Analyse der Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Woche 38
- 3. Datenschnitt vom 15.11.2021: präspezifizierte finale Analyse der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen zu Woche 50

Daten zur Morbidität sowie patientenberichteten Endpunkten wurden nur bis Woche 38 erhoben. Demgegenüber erfolgte die finale Nachbeobachtung für Sicherheit und Verträglichkeit bis 16 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation, was einer Gesamtbeobachtung von 50 Wochen entspricht. Für die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird der 2. Datenschnitt und für die Kategorie der Nebenwirkungen der 3. Datenschnitt herangezogen.

Limitationen der Studie VEGA

Erstellung des statistischen Analyseplans möglicherweise unter Kenntnis der Daten

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben erfolgten in der Studie VEGA 3 Datenschnitte mit einer Sperrung der Datenbank zu Woche 12, Woche 38 und Woche 50. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der Datenschnitt zu Woche 38 (2. Datenschnitt) für die Ergebnisse in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität und der Datenschnitt zu Woche 50 (3. Datenschnitt) für die Ergebnisse in den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen relevant. Im Dossier hat der pU insgesamt 4 Versionen von statistischen Analyseplänen (SAP) vorgelegt. Der älteste SAP vom 06.09.2019 betrifft ausschließlich das Data Monitoring Committee der Studie VEGA. 2 weitere SAPs (davon 1 Amendment) vom 20.04.2020 und vom 27.04.2020 beziehen sich ausschließlich auf die Interimsanalyse zu Woche 12 der Studie VEGA und beinhalten eine reduzierte Auswahl an Endpunkten und Operationalisierungen im Vergleich zum SAP für die primäre und finale Analyse. Der SAP für die Auswertung der Studie VEGA zu Woche 38 und Woche 50 wurde am 24.02.2021, und damit fast 3 Monate nach dem Datum des 2. Datenschnitts (01.12.2020), erstellt. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die Erstellung des SAPs unter Kenntnis der Daten aus der Studie VEGA und damit ergebnisgesteuert erfolgte. Diese Unsicherheit wird bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

Intervention und Vergleichstherapie nicht vollständig fachinformationskonform verabreicht

In der Studie VEGA wurden sowohl die Intervention mit Guselkumab als auch die Vergleichstherapie mit Golimumab nicht vollständig gemäß Fachinformation verabreicht.

Laut Fachinformation soll Guselkumab bei Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa mit einer Induktionsdosis von 200 mg als intravenöse Injektion in den Wochen 0, 4 und 8 verabreicht werden, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 100 mg als subkutane Injektion alle 8 Wochen ab Woche 16. Für Patientinnen und Patienten ohne ausreichenden therapeutischen Nutzen nach der Induktionsphase soll eine Erhaltungsdosis von 200 mg Guselkumab als subkutane Injektion alle 4 Wochen ab Woche 12 verabreicht werden [9]. Eine solche Erhaltungsdosis für Patientinnen und Patienten ohne ausreichenden therapeutischen Nutzen war in der Studie VEGA nicht vorgesehen. Laut den Angaben des pU für den primären Endpunkt zeigten insgesamt 18 (25 %) Patientinnen und Patienten kein klinisches Ansprechen zu Woche 12. Möglicherweise hätten diese Patientinnen und Patienten von einer höheren Erhaltungsdosis profitiert.

Golimumab soll laut Fachinformation bei Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa als subkutane Injektion gewichtsabhängig dosiert werden. Für Patientinnen und Patienten mit < 80 kg Körpergewicht soll eine initiale Dosis von 200 mg zu Woche 0 und 100 mg zu Woche 2 verabreicht werden, gefolgt von einer Erhaltungsdosis ab Woche 6 von 50 mg alle 4 Wochen

für Patientinnen und Patienten mit einem klinischen Ansprechen auf die Therapie bzw. 100 mg alle 4 Wochen für Patientinnen und Patienten mit unzureichendem klinischen Ansprechen auf die Therapie. Für Patientinnen und Patienten mit ≥ 80 kg Körpergewicht soll eine initiale Dosis von 200 mg zu Woche 0 und 100 mg zu Woche 2 gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 100 mg alle 4 Wochen verabreicht werden [10]. In der Studie VEGA war eine gewichtsabhängige Dosierung und eine Dosierung basierend auf dem klinischen Ansprechen für Golimumab nicht vorgesehen. Alle Patientinnen und Patienten haben unabhängig von Gewicht und klinischem Ansprechen eine initiale Dosis von 200 mg zu Woche 0, 100 mg zu Woche 2 und eine Erhaltungsdosis von 100 mg alle 4 Wochen verabreicht bekommen. Aus den Angaben des pUs ist nicht ersichtlich, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht von < 80 kg bzw. ≥ 80 kg in der Studie war. Im Median waren die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm 71,7 kg schwer. Somit wich die Dosierung in der Studie VEGA bei mindestens 50 % der Patientinnen und Patienten von der gewichtsbezogenen Empfehlung aus der Fachinformation ab. Ein unzureichendes Ansprechen gemäß dem primären Endpunkt der Studie VEGA, welches bei Patientinnen und Patienten < 80 kg die in der Studie eingesetzte Erhaltungsdosis von 100 mg alle 4 Wochen begründen könnte, zeigten 39 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm zu Woche 12. Es bleibt jedoch unklar, wie sich die Anteile der Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen zu Woche 12 (primärer Endpunkt der Studie VEGA) und zu Woche 6 (relevanter Zeitpunkt zur Bewertung des klinischen Ansprechens laut Fachinformation von Golimumab) auf die Patientenpopulationen mit < 80 kg bzw. ≥ 80 kg Körpergewicht verteilen.

Insgesamt ist unklar, inwieweit die Abweichungen von den Fachinformationen im Interventions- und Kontrollarm Auswirkungen auf die in der Studie beobachteten Effekte der patientenrelevanten Endpunkte haben. Diese Unsicherheit wird bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 3.2.2).

Patientencharakteristika

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Guselkumab N = 71	Golimumab N = 72
VEGA		
Alter [Jahre], MW (SD)	39 (14)	38 (10)
Geschlecht [w / m], %	44 / 56	42 / 58
Region, n (%)		
Osteuropa	58 (82)	61 (85)
Lateinamerika	6 (8)	4 (6)
Rest der Welt ^a	7 (10)	7 (10)
Gewicht (kg)		
MW (SD)	69,6 (16,7)	73,9 (17,1)
Median [Q1; Q3]	68 [55,5; 79]	71,7 [60,6; 87,3]
Tabakkonsum, n (%)		
Nichtraucher	56 (79)	62 (86)
ehemalige Raucher	11 (15)	7 (10)
Raucher	4 (6)	3 (4)
Dauer der CU [Jahre], Median [Q1; Q3]	3,3 [2,1; 6,7]	4,0 [1,0; 6,3]
Mayo Score ^b , Median [Q1; Q3]	9 [8; 10]	9 [8; 10]
endoskopischer Subscore ^c , n (%)		
moderat (Subscore = 2)	24 (34)	35 (49)
schwer (Subscore = 3)	47 (66)	37 (51)
Stuhlfrequenz Subscore ^d , n (%)		
Subscore = 1	7 (10)	12 (17)
Subscore = 2	31 (44)	27 (37)
Subscore = 3	33 (46)	33 (46)
Rektalblutungen ^e , n (%)		
Subscore = 1	23 (32)	22 (31)
Subscore = 2	41 (58)	45 (63)
Subscore = 3	5 (7)	3 (4)
keine Angaben	2 (3)	2 (3)
globale Beurteilung durch die Ärztin / den Arzt ^f , n (%)		
Subscore = 1	k. A.	k. A.
Subscore = 2	k. A.	k. A.
Subscore = 3	k. A.	k. A.
Schweregrad der CU, n (%)		
moderat (6 ≤ Mayo Score ≤ 10)	64 (90)	63 (88)
schwerwiegend (Mayo Score > 10)	7 (10)	9 (12)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Guselkumab N = 71	Golimumab N = 72
Studienteilnehmer mit Biologika oder JAK-Inhibitoren in der Vortherapie, n (%)	4 (6)	1 (1)
Studienteilnehmer mit ≥ 1 Begleitbehandlung zur Behandlung der CU zu Baseline, n (%)	66 (93)	66 (92)
Kortikosteroideinnahme zu Baseline, n (%)		
ja	28 (39)	31 (43)
nein	43 (61)	41 (57)
Studienteilnehmer mit einem unzureichenden Ansprechen, einer Unverträglichkeit oder Abhängigkeit von der konventionellen Therapie, n (%)	71 (100)	72 (100)
Kortikosteroide ^g , n (%)	64 (90)	65 (90)
unzureichendes Ansprechen	31 (44)	32 (44)
Abhängigkeit	39 (55)	32 (44)
Unverträglichkeit	10 (14)	10 (14)
Immunmodulatoren (6-MP / AZA) ^g , n (%)	24 (34)	19 (26)
unzureichendes Ansprechen	16 (23)	15 (21)
Unverträglichkeit	9 (13)	5 (7)
Therapieabbruch ^h , n (%) ⁱ	6 (8)	13 (18)
Studienabbruch ^j , n (%) ^k	11 (15)	13 (18)
a. Australien, Deutschland, USA b. Der Gesamtscore hat einen Wertebereich von 0 bis 12 Punkten und umfasst die 4 Subscores Stuhlfrequenz, rektale Blutungen, endoskopischer Befund und globale Beurteilung durch die Ärztin / den Arzt. c. 0 = normale oder inaktive Erkrankung; 1 = leichte Erkrankung (Erythem, verringertes Gefäßmuster, leichte Friabilität); 2 = moderate Erkrankung (ausgeprägtes Erythem, fehlendes Gefäßmuster, Friabilität, Erosionen); 3 = schwere Erkrankung (spontane Blutungen, Ulzerationen) d. 0 = normale Anzahl von Stühlen (im Vergleich zur patientenberichteten Anzahl an täglichen Stühlen vor der Erkrankung oder während der Remission der Erkrankung); 1 = 1-2 Stühle mehr als normal; 2 = 3-4 Stühle mehr als normal; 3 = ≥ 5 Stühle mehr als normal e. 0 = kein Blut im Stuhl; 1 = Blutspuren in < 50 % der Stühle; 2 = meistens offensichtliches Blut in den Stühlen; 3 = Stühle, die ausschließlich aus Blut bestehen f. 0 = normal; 1 = leichte Erkrankung; 2 = moderate Erkrankung; 3 = schwere Erkrankung g. Mehrfachnennungen möglich h. bis Woche 34 (letzte Verabreichung der Studienmedikation) i. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Patientenwunsch (1 % vs. 8 %), ausbleibende Verbesserung der Erkrankung (0 % vs. 6 %), fehlende Wirksamkeit (3 % vs. 3 %). Es haben 92 % vs. 82 % der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet. j. bis Woche 50 k. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Patientenwunsch (1 % vs. 11 %), COVID-19 bedingte Umstände (9 % vs. 3 %), Sonstige (10 % vs. 4 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 1 % vs. Kontrollarm: 0 %).		

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Guselkumab N = 71	Golimumab N = 72
6-MP: 6-Mercaptopurin; AZA: Azathioprin; CU: Colitis ulcerosa; JAK: Januskinase; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Studie VEGA sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten 39 bzw. 38 Jahre alt, überwiegend männlich (56 % bzw. 58 %) und mehrheitlich aus Osteuropa (82 % bzw. 85 %). In beiden Behandlungsarmen wiesen die Patientinnen und Patienten einen medianen Mayo-Score von 9 Punkten auf. Die mediane Dauer der Colitis ulcerosa betrug für die Patientinnen und Patienten 3,3 Monate im Interventionsarm bzw. 4,0 Monate im Kontrollarm. Eine Therapie mit Kortikosteroiden zu Baseline erhielten insgesamt 39 % bzw. 43 % der Patientinnen und Patienten. Insgesamt zeigten 90 % der Patientinnen und Patienten in beiden Armen bei einer Therapie mit Kortikosteroiden ein unzureichendes Ansprechen, eine Unverträglichkeit oder eine Abhängigkeit. Darüber hinaus zeigten 34 % bzw. 26 % der Patientinnen und Patienten ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber Immunmodulatoren (6-MP oder AZA). Ein geringer Anteil von 5 Patientinnen und Patienten (4 vs. 1) wurde in einer Vorthherapie mit einem Biologikum oder Januskinase-Inhibitor behandelt. Aufgrund des geringen Anteils ergibt sich daraus jedoch keine Konsequenz für die Bewertung der Fragestellung 1.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, ist im Interventionsarm geringer als im Kontrollarm (8 % vs. 18 %). Am häufigsten wurde die Behandlung aufgrund des Patientenwunsches (1 % vs. 11 %) und UEs (1 % vs. 6 %) abgebrochen. Die Anzahl der Studienabbrecher unterscheidet sich zwischen den Behandlungsarmen nur geringfügig (15 % vs. 18 %).

Begleitbehandlungen

Tabelle 9 zeigt die Begleitbehandlung mit Aminosalicylaten und / oder Kortikosteroiden zu Studienbeginn und im Studienverlauf.

Tabelle 9: Angaben zu Begleittherapien mit Aminosalicylaten und / oder Kortikosteroiden – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab

Studie Zeitpunkt Wirkstoffklasse	Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie, n (%)	
	Guselkumab N = 71	Golimumab N = 72
VEGA		
CU-Begleittherapien zu Baseline		
Aminosalicylate	63 (88,7)	62 (86,1)
Mesalamin	59 (83,1)	59 (81,9)
Mesalazin	0 (0)	0 (0)
Sulfasalazin	4 (5,6)	3 (4,2)
Kortikosteroide ^a	28 (39,4)	31 (43,1)
Budesonid	4 (5,6)	6 (8,3)
Dexamethason	0 (0)	1 (1,4)
Methylprednisolon	11 (15,5)	9 (12,5)
Prednisolon	9 (12,7)	9 (12,5)
Prednison	4 (5,6)	6 (8,3)
Begleittherapien während der Studie	k. A.	k. A.
a. Ab Woche 6 mussten alle Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn orale Kortikosteroide eingenommen haben, mit der Dosisreduktion bis zur Absetzung der Kortikosteroide beginnen, außer dies war aus medizinischen Gründen nicht möglich		
CU: Colitis ulcerosa; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine Begleitbehandlung mit Aminosalicylaten und / oder Kortikosteroiden erhielten, sowie die Wahl der Wirkstoffe innerhalb dieser Klassen, ist zwischen den Studienarmen ausgeglichen. Zur Begleittherapie während der Studie macht der pU keine Angaben.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
VEGA	ja	ja	ja	ja	nein ^a	ja	hoch
a. Die Erstellung des SAP für die Studie VEGA erfolgte möglicherweise unter Kenntnis der Daten. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAP: statistischer Analyseplan							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie VEGA wird als hoch eingestuft. Grund hierfür ist die Erstellung des SAP, die möglicherweise unter Kenntnis der Daten erfolgte.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass es sich bei der Studie VEGA um eine global durchgeführte Studie mit 54 Studienzentren in 9 Ländern handelt. Die Region mit dem größten Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer sei Osteuropa (hier: Polen, Russland, Ukraine). In die Kategorie „Rest der Welt“ fielen Studienzentren aus Deutschland, den USA und Australien. Laut pU seien über 90 % der Studienteilnehmer im Guselkumab-Arm und Golimumab-Arm der Studie VEGA weißer Hautfarbe. Dem pU nach setzten die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien hinsichtlich der Parameter der Krankheitsaktivität (auf Basis des Mayo-Scores) sowie Vor- und Begleittherapien einen engen Rahmen auf Basis allgemein anerkannter und für Studien im Anwendungsgebiet üblicher Kriterien, die auch im deutschen Versorgungskontext Gültigkeit hätten. Somit sei insgesamt sichergestellt, dass die eingeschlossenen Studienteilnehmer der Studie VEGA im deutschen Versorgungskontext die Zielpopulation adäquat erfasst haben und die Ergebnisse übertragbar seien. Weiter führt der pU aus, dass die Subgruppenanalysen für das Merkmal „Region“ zudem nicht auf eine relevante Effektmodifikation hingewiesen haben. Laut pU bildet das Dosierungsschema mit Golimumab 100 mg alle 4 Wochen in der Erhaltungstherapie des Komparatorarms der Studie VEGA, basierend auf den Daten aus dem deutschen Versorgungskontext, die Versorgungssituation für alle Studienteilnehmer adäquat ab. Das eingesetzte Dosierungsschema der Erhaltungstherapie stelle somit insgesamt einen adäquaten Komparator für die Nutzenbewertung von Guselkumab im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa dar. Insgesamt geht der pU davon aus, dass es keine Hinweise auf relevante Abweichungen der Patientenpopulationen vom deutschen Versorgungskontext gibt.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch Abschnitt I 3.2.2.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - symptomatische Remission
 - Darmsymptome, erhoben mittels Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) Subscore Darmsymptome
 - systemische Symptome, erhoben mittels IBDQ Subscore systemische Symptome
 - Symptomatik, erhoben mittels Patient Global Impression of Change (PGIC)
 - Fatigue, erhoben mittels Patient-reported Outcomes Measurement Information System Fatigue Short Form 7a (PROMIS Fatigue SF 7a)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels IBDQ
 - erhoben mittels PROMIS-29
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - Infektionen, operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC], UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 C) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität ^a	Symptomatische Remission	Darmsymptome, systemische Symptome (IBDQ)	Symptomatik (PGIC)	Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ, PROMIS-29)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen ^b	Weitere spezifische UEs
VEGA	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung d. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert. IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; PGIC: Patient Global Impression of Change; PROMIS: Patient-reported Outcomes Measurement Information System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF 7a: Short Form 7a; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis										

Morbidität

Symptomatische Remission

In der Studie VEGA wurde der primäre Endpunkt klinisches Ansprechen zu Woche 12 mittels einer Verbesserung des Mayo-Scores erhoben. Der Mayo-Score besteht aus 4 Subscores und beinhaltet die patientenberichteten Skalen Stuhlfrequenz (SF) und Rektalblutungen (RB), eine endoskopische Untersuchung und eine Einschätzung des globalen Gesundheitszustandes der Patienten oder des Patienten durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt. Hierbei ist der endoskopische Subscore, basierend auf einem bildgebenden Verfahren, nicht per se patientenrelevant, da die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen erfolgt. Ebenfalls nicht patientenrelevant ist der Subscore Einschätzung des globalen Gesundheitszustandes, da diese Bewertung nicht patientenberichtet ist. Der Mayo-Score (als Gesamtscore) wird aufgrund des endoskopischen Subscores und des Subscores zur Einschätzung des globalen Gesundheitszustandes insgesamt als nicht patientenrelevant bewertet.

In Modul 4 C legt der pU den Endpunkt symptomatische Remission, basierend auf 2 Subscores des Mayo-Scores, vor. Die 2 Skalen sind die SF und die RB. Um die Kriterien einer

symptomatischen Remission zu erfüllen, mussten die Patientinnen und Patienten einen SF-Score von 0 oder 1 zu Woche 38 und keine Verschlechterung der SF gegenüber der Erhebung zu Baseline aufweisen und zusätzlich musste ein RB-Score von 0 zu Woche 38 erreicht sein. Ein SF-Score von 0 oder 1 bedeutet eine normale Anzahl an Stühlen bzw. 1 bis 2 Stühle mehr als normal, wobei sich eine normale Anzahl an Stühlen innerhalb von 24 Stunden auf die durch die Patientin bzw. den Patienten berichtete patientenindividuelle Anzahl an Stühlen in der Situation vor der Erkrankung oder während der Remission der Erkrankung bezieht. Ein RB-Score von 0 bedeutet kein Blut im Stuhl sichtbar. Die vom pU verwendeten Responseschwellen zu SF und RB sind jeweils sachgerecht und spiegeln die Empfehlungen der FDA und EMA wider [11,12]. Beide Symptome wurden von den Patientinnen und Patienten innerhalb der letzten 7 Tage vor Studienvisite in einem Patiententagebuch festgehalten. Für die Bewertung wurde der Mittelwert der 3 aktuellsten aufeinanderfolgenden Tage verwendet. Waren nur weniger konsekutive Erhebungen verfügbar, wurden diese durch die zeitlich nächsten nicht-konsekutiven Werte innerhalb des 7-Tage-Zeitraums ergänzt. Falls insgesamt weniger als 3 Tage berichtet wurden, kann der Score nicht berechnet werden und der Wert fehlt. Der pU macht keine Angaben dazu, bei wie vielen Patientinnen und Patienten nicht-konsekutive Werte für die Bildung der RB- bzw. SF-Scores berücksichtigt wurden oder fehlende Werte für den jeweiligen Score vorlagen.

Die vom pU vorgelegte Operationalisierung der symptomatischen Remission ist nicht für die Bewertung des Zusatznutzens im Rahmen der Nutzenbewertung geeignet, da unklar bleibt, warum relevante Aspekte der Symptomatik, insbesondere abdominale Schmerzen, nicht umfasst sind. Grundsätzlich wird es dabei als sachgerecht erachtet, dass für das Erreichen der Remission gleichzeitig der SF-Score als auch der RB-Score normalisiert sein musste. Da jedoch auch der vollständige Mayo-Score neben den patientenberichteten Symptomen Stuhlfrequenz und rektale Blutungen eine ärztliche Einschätzung des globalen Gesundheitszustandes der Patientin oder des Patienten, unter anderem auch mit Berücksichtigung von Bauchschmerzen, einschließt, erscheint es nicht sachgerecht, dass nicht zusätzlich, wie auch bei den Projekten im Bereich Morbus Crohn, Bauchschmerzen als weiteres zentrales Symptom für die Bewertung einer Remission als direkt patientenberichteter Endpunkt erfasst werden.

Zusätzlich sollte, vor dem Gesichtspunkt der Vermeidung von erst langfristig auftretenden Nebenwirkungen, auch die Steroidfreiheit zu Woche 38 ein Kriterium der Endpunktdefinition sein oder zumindest als separater Endpunkt erfasst werden (ohne die Kombination mit bildgebenden Verfahren oder der globalen Beurteilung der Patientinnen und Patienten durch die Prüffärztin / den Prüfarzt). Steroidfreiheit sollte dabei möglichst für einen relevanten Zeitraum und nicht lediglich zu einem einzelnen Zeitpunkt bestehen. Es wird davon ausgegangen, dass bei Erreichen einer symptomatischen Remission ohne Einsatz von Kortikosteroiden bzw. unter Einhaltung eines z. B. 3-monatigen Karenzzeitraums (siehe

Dossierbewertung A25-42 [13]) Kortikosteroid-induzierte Nebenwirkungen in relevantem Umfang vermieden werden und ein stabilerer Therapieeffekt abgebildet wird. Auf Grundlage des in der Studie VEGA angewandten Dosisreduktionsschemas zum Ausschleichen der Kortikosteroide wird davon ausgegangen, dass eine kortikosteroidfreie symptomatische Remission für die meisten Patientinnen und Patienten in der Studie VEGA grundsätzlich erreichbar war.

Eine solche Operationalisierung für den Endpunkt symptomatische Remission hat der pU in Modul 4 C nicht vorgelegt. Entsprechend liegen für den Endpunkt symptomatische Remission keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor. Der Endpunkt symptomatische Remission in der Operationalisierung des pUs wird ergänzend in I Anhang B dargestellt. Unabhängig von den oben beschriebenen Limitationen zeigen sich dort keine statistisch signifikanten Effekte.

Mukosaheilung

Der vom pU vorgelegte Endpunkt Mukosaheilung basiert auf der Endoskopie-Subkomponente des Mayo-Scores und umfasst den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Endoskopie-Score von 0 oder 1 („normale oder inaktive Erkrankung“ oder „leichte Erkrankung [Erythem, verringertes Gefäßmuster, leichte Friabilität]“) ohne Friabilität zu Woche 38. Mittels der Endoskopie-Subkomponente des Mayo-Scores werden primär asymptomatische, nicht unmittelbar patientenrelevante Befunde erhoben. Allein durch bildgebende Verfahren ermittelte Befunde sind nicht per se patientenrelevant, da die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen erfolgt. Inwiefern eine endoskopische Beurteilung als Surrogat für Morbidität herangezogen werden kann und für welchen patientenrelevanten Endpunkt die Mukosaheilung ein Surrogat darstellt bleibt unklar. Der pU hat im Dossier keine Surrogatvalidierung vorgelegt. Der Endpunkt Mukosaheilung wird daher nicht zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

PGIC

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

Gemäß des SAP waren Auswertungen zur Verbesserung um ≥ 1 Punkt sowie Auswertungen zur Verbesserung um ≥ 2 Punkte definiert. Für den PGIC legt der pU in Modul 4 C Responderanalysen zu beiden Auswertungen vor. Da die in der Studie VEGA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Beginn der Studie symptomatisch waren (Schweregrad der

Colitis ulcerosa mindestens moderat mit Mayo-Score ≥ 6) und eine Behandlung mit Guselkumab somit prinzipiell eine Verbesserung der Symptomatik bewirken kann, werden für die Nutzenbewertung Responderanalysen zur Verbesserung grundsätzlich als sachgerecht bewertet. Die vom pU in Modul 4 C vorgelegte Auswertung des Anteils an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 1 Punkt (Antwortkategorien „leicht verbessert“ bis „sehr stark verbessert“) wird für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da davon ausgegangen wird, dass in der vorliegenden Situation jegliche Verbesserung eine für die Patientin oder den Patienten spürbare Veränderung darstellt.

Colitis-ulcerosa-bedingte Hospitalisierung / Notaufnahmen / Operationen

Der pU legt Auswertungen zur Hospitalisierung, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen aufgrund von Colitis ulcerosa vor. Eine Hospitalisierung aufgrund von Colitis-ulcerosa-bedingten Ereignissen kann grundsätzlich eine geeignete Operationalisierung zur Abbildung schwerer Colitis-ulcerosa-Symptomatik darstellen. Da jedoch keine weiteren Angaben zur Operationalisierung und zu den zugrundeliegenden Ereignissen vorliegen (beispielsweise in Form einer Liste mit bevorzugten Begriffen [PTs] gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA]), werden die Auswertungen zur Hospitalisierung, Aufnahme in die Notaufnahme und Operationen aufgrund von Colitis-ulcerosa-bedingten Ereignissen nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen.

Der Endpunkt Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache wird ebenfalls nicht dargestellt. Hier ist anzumerken, dass Daten zur Hospitalisierung bis zu 16 Wochen nach Therapieabbruch erhoben wurden und in die Auswertung eingehen sollten. Möglicherweise gehen somit auch Daten unter Folgetherapien in die Auswertung ein, wobei unklar bleibt, ob Hospitalisierungen ggf. auch zur Einleitung von Folgetherapien erfolgten. Angaben zu den nach Therapieabbruch eingesetzten Folgetherapien liegen nicht vor. Die Ergebnisse zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache sind somit nicht sinnvoll interpretierbar und werden nicht dargestellt. Unabhängig davon zeigt sich in der Auswertung kein statistisch signifikanter Effekt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Morbidität

IBDQ-Gesamtscore sowie Darmsymptome und systemische Symptome (IBDQ-Symptomskalen)

Der pU legt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität Auswertungen zum IBDQ-Gesamtscore und zum PROMIS-29 (siehe unten) vor, wobei der IBDQ auch Symptomskalen zu Darmsymptomen und systemischen Symptomen umfasst. Als Responsekriterien wendet der pU die post hoc festgelegten Schwellenwerte einer Verbesserung um $\geq 28,8$ Punkte für den IBDQ-Gesamtscore, ≥ 9 Punkte für Darmsymptome und $\geq 4,5$ Punkte für systemische Symptome an, was jeweils ≥ 15 % der Skalenspannweite entspricht. Da die in der Studie VEGA

eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Beginn der Studie symptomatisch waren (Schweregrad der Colitis ulcerosa mindestens moderat mit Mayo-Score ≥ 6) und eine Behandlung mit Guselkumab somit prinzipiell eine Verbesserung der Symptomatik bewirken kann, werden für die Nutzenbewertung Responderanalysen zur Verbesserung grundsätzlich als sachgerecht bewertet. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [14] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum IBDQ entsprechen somit den Vorgaben des Methodenpapiers und werden zur Nutzenbewertung herangezogen.

Die Symptomskalen des IBDQ umfassen 10 Fragen zu Darmsymptomen sowie 5 Fragen zu systemischen Symptomen und decken patientenrelevante Aspekte der Erkrankung ab, die in der vorliegenden Datensituation nicht durch andere Endpunkte erfasst werden. Die Symptomskalen des IBDQ bieten somit ein umfassenderes Bild der Symptomatik und werden daher in der vorliegenden Datensituation zusätzlich zum Gesamtscore des IBDQ, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität abbildet, zur Beurteilung der Symptomatik herangezogen.

Erhobene Endpunkte mittels Patient-reported Outcome Measurement Information System

Das PROMIS ist ein valides, generisches System, das aus domänenspezifischen Instrumenten zur selbst- und fremdberichteten Beurteilung der physischen, mentalen und sozialen Gesundheit besteht. In der Studie VEGA wurden folgende patientenberichtete PROMIS-Fragebögen eingesetzt: PROMIS-29 v2.0 zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und PROMIS Fatigue SF 7a zur Erhebung von Fatigue. Da die in der Studie VEGA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Beginn der Studie symptomatisch waren (Schweregrad der Colitis ulcerosa mindestens moderat mit Mayo-Score ≥ 6) und eine Behandlung mit Guselkumab somit prinzipiell eine Verbesserung der Symptomatik bewirken kann, werden für die Nutzenbewertung Responderanalysen zur Verbesserung grundsätzlich als sachgerecht bewertet.

Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a)

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-Fragebögen zur selbstberichteten Erfassung von Fatigue bei Erwachsenen bevorzugt empfohlen und wurde konzipiert, um die gesamte Spanne der Ausprägungen von Fatigue abzudecken [15,16]. Es handelt sich um ein umfassend validiertes Instrument, für das u. a. auch eine Untersuchung der Validität im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte [17]. Der PROMIS Fatigue SF 7a wird daher für den Endpunkt Fatigue in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen.

Für den PROMIS Fatigue SF 7a legt der pU in Modul 4 C seines Dossiers Responderanalysen zu dem post hoc festgelegten Responsekriterium einer Verbesserung um $\geq 8,07$ Punkte vor. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [14] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Der Wertebereich des PROMIS Fatigue SF 7a beträgt 29,4 bis 83,2 [15], woraus sich eine Skalenspannweite von 53,8 ergibt. Das post hoc angewandte Responsekriterium von 8,07 Punkten entspricht genau 15 % dieser Skalenspannweite, womit die vom pU vorgelegten Responderanalysen den Vorgaben des Methodenpapiers entsprechen und zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

PROMIS-29

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

Die Darstellung der Ergebnisse des PROMIS-29 v2.0 ist gemäß PROMIS-Manual sowohl in Form von 7 Domänenscores plus NRS als auch in Form von 2 Summenscores möglich, des körperlichen Summenscores (Physical Health Summary Score) und des psychischen Summenscores (Mental Health Summary Score). In beide Summenscores fließen jeweils alle 7 Domänen und die NRS ein, jedoch mit unterschiedlicher Gewichtung [18,19]. Für beide Summenscores entspricht ein hoher Wert einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Im Studienprotokoll der Studie VEGA waren stetige Auswertungen der 7 Domänenscores und der NRS der Schmerzintensität präspezifiziert. Zusätzlich wurden im SAP, welcher jedoch erst ca. 3 Monate nach dem 2. Datenschnitt erstellt wurde (siehe Abschnitt I 3.1.2), Responderanalysen zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte gegenüber Baseline beschrieben. Darüber hinaus liegen im Studienbericht post hoc durchgeführte Responderanalysen zur Verbesserung um ≥ 3 Punkte gegenüber Baseline vor. In Fällen, in denen das im SAP definierte Responsekriterium von ≥ 5 Punkten nicht ≥ 15 % der Skalenspannweite entspricht, berechnet der pU post hoc für die Nutzenbewertung Responderanalysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite. Für die Studie VEGA legt der pU im vorliegenden Dossier keine Auswertungen des PROMIS-29 in Form des körperlichen Summenscores und des psychischen Summenscores vor. Auswertungen zu den Summenscores erscheinen in der vorliegenden Datensituation, in der Ergebnisse zu den 7 Domänenscores und der NRS des PROMIS-29 vorliegen, jedoch grundsätzlich möglich und bilden die gesundheitsbezogene Lebensqualität umfänglicher ab als die separate Betrachtung der einzelnen Domänen. Gemäß des Manuals des PROMIS-29 stellt jedoch auch die Betrachtung der einzelnen Domänen eine

sachgerechte Auswertung dar. Aus diesem Grund werden in der vorliegenden Datensituation die im Studienprotokoll präspezifizierte Betrachtung der 7 Domänenscores zusammen mit der NRS zur Schmerzintensität und die vom pU in Modul 4 C vorgelegten Auswertungen für die Nutzenbewertung herangezogen.

Manuelle Konvertierung von Rohwerten in T-Scores in vorliegender Situation angemessen

Gemäß den jeweiligen PROMIS-Manualen [15,16] sind die Rohwerte des jeweiligen Instruments zur Auswertung in T-Scores zu konvertieren. Hierzu sind 2 Arten des Scorings beschrieben: Zum einen ein sogenanntes „Response Pattern Scoring“, das über den HealthMeasures Scoring Service online [20] und kostenfrei über Tools berechnet werden kann. Es nutzt die jeweiligen Item-Level-Parameter für jedes Item und jede Antwort. Alternativ ist eine manuelle Konvertierung des Rohwerts in einen T-Score möglich. Hierzu stellt PROMIS für alle Short Forms Konvertierungstabellen online zur Verfügung. Sowohl das manuelle Scoring mittels Konvertierungstabellen als auch die Nutzung des „Response Pattern Scoring“ über den HealthMeasures Scoring Service nutzen das T-Scoring. Gemäß den PROMIS-Manualen sollte die Nutzung des „Response Pattern Scoring“ bevorzugt werden, da es akkurater misst und besser mit fehlenden Werten für einzelne Items umgeht. Gemäß Angabe des pU erfolgte die Konvertierung der Rohwerte in T-Scores manuell anhand der in den PROMIS-Manualen zur Verfügung gestellten Konvertierungstabellen. Der Vorteil des von HealthMeasures Scoring Service online zur Verfügung gestellten Tools, dass besser mit fehlenden Werten umgegangen wird, ist gemäß pU im vorliegenden Fall nicht relevant, da das Ausfüllen aller PROMIS-Fragebögen in der Studie VEGA über ein digitales Tool erfolgte, das das Überspringen einzelner Items nicht zulässt. Somit liegen gemäß pU auf Level der Einzelitems keine fehlenden Werte vor. Diese Argumentation des pU ist nachvollziehbar und es wird daher davon ausgegangen, dass die manuelle Konvertierung der Rohwerte in T-Scores anstelle der Nutzung des „Response Pattern Scoring“ sich in der vorliegenden Situation nicht auswirkt.

Nebenwirkungen

Erfassung von erkrankungsbezogenen Ereignissen

Der pU legt zu den Endpunkten UEs, SUEs sowie Abbruch wegen UEs Analysen jeweils mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse vor. Die Einteilung von UEs als erkrankungsbezogene Ereignisse erfolgte in der Studie VEGA über eine PT-Liste. Neben eindeutig Colitis-ulcerosa-bezogenen PTs (beispielsweise dem PT Colitis ulcerosa) waren auch PTs ohne eindeutigen Erkrankungsbezug in der Liste enthalten. So können beispielsweise das PT Übelkeit, das PT Erbrechen oder das PT Flatulenz auch unabhängig von der Colitis ulcerosa auftreten oder Nebenwirkungen darstellen. Da jedoch der Großteil der erkrankungsbezogenen Ereignisse in den Gesamtraten der Nebenwirkungsendpunkte auf das PT Colitis ulcerosa zurückzuführen ist, werden die Gesamtraten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Operationalisierung des Endpunkts Infektionen

Der Endpunkt Infektionen war in der Studie VEGA ein präspezifiziertes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse und wurde von der Prüferin bzw. dem Prüfer im elektronischen Case Report Form als Infektionen und schwerwiegende Infektionen erfasst. Zur Nutzenbewertung wird die Operationalisierung des Endpunkts als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) gemäß MedDRA herangezogen.

Für die Nutzenbewertung relevante weitere spezifische UEs wurden nicht identifiziert.

I 3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtmortalität ^a	Symptomatische Remission	Darmsymptome, systemische Symptome (IBDQ)	Symptomatik (PGIC)	Fatigue (PROMIS Fatigue SF-7a)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ, PROMIS-29)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen ^b	Weitere spezifische UEs
VEGA	H ^c	H ^d	– ^e	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	H ^d	H	H ^d	–
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) c. endpunktübergreifendes hohes Verzerrungspotenzial. Dies führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial bei jedem Endpunkt. d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung f. aufgrund des hohen Anteils mittels Non-Responder-Imputation ersetzter Werte H: hoch; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; PGIC: Patient Global Impression of Change; PROMIS: Patient-reported Outcomes Measurement Information System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF 7a: Short Form 7a; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis											

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da die Erstellung des SAP möglicherweise unter Kenntnis der Daten erfolgte (siehe Abschnitt I 3.1.2). Daraus ergibt sich für die Ergebnisse aller Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial.

Für den Endpunkt symptomatische Remission liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 3.2.1), daher entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt.

In der Studie VEGA haben 6 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (8,5 %) und 13 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm (18,1 %) die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen. Daraus ergeben sich für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität und Nebenwirkungen eine unvollständige Beobachtungszeit aus potenziell informativen Gründen.

Der pU verwendet für die Responderanalysen der Skalen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine Non-Response-Imputation (NRI) zur Ersetzung fehlender Werte. Dabei wurden in der Studie VEGA die fehlenden Werte von insgesamt 6 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (8,5 %) und 15 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm (20,8 %) mittels NRI ersetzt. Die dahinterliegende Annahme des pU, dass bei Patientinnen und Patienten ohne Wert zu Woche 48 kein Ereignis zu erwarten ist, ist jedoch nicht ausreichend überprüfbar. Insgesamt sind die Analysen auf Basis von Ersetzung mittels NRI aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte mit Unsicherheit behaftet.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Neben dem hohen endpunktübergreifenden sowie dem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial besteht für die Ergebnisse der Studie VEGA, wie in Abschnitt I 3.1.2 beschrieben, folgende weitere Unsicherheit mit Auswirkung auf die Aussagesicherheit:

- nicht vollständig fachinformationskonforme Verabreichung der Studienmedikation im Interventions- und Kontrollarm

Insgesamt können aufgrund der genannten Unsicherheiten in der Studie VEGA für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

I 3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Guselkumab mit Golimumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs, häufigen SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Golimumab		Guselkumab vs. Golimumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
VEGA					
Mortalität (bis Woche 50)					
Gesamt mortalität ^b	71	1 (1,4)	72	0 (0)	–
Morbidität (zu Woche 38)					
symptomatische Remission				keine geeigneten Daten ^c	
Darmsymptome (IBDQ – Verbesserung ^d)	71	53 (74,6)	72	43 (59,7)	1,25 [0,99; 1,58]; 0,060
systemische Symptome (IBDQ – Verbesserung ^d)	71	50 (70,4)	72	40 (55,6)	1,27 [0,98; 1,64]; 0,069
Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a – Verbesserung ^e)	71	34 (47,9)	72	27 (37,5)	1,28 [0,87; 1,88]; 0,213
Symptomatik (PGIC – Verbesserung ^f)	71	63 (88,7)	72	53 (73,6)	1,21 [1,03; 1,42]; 0,023
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (zu Woche 38)					
IBDQ-Gesamtscore – Verbesserung ^d	71	52 (73,2)	72	43 (59,7)	1,23 [0,97; 1,55]; 0,089
Darmsymptome	71	53 (74,6)	72	43 (59,7)	1,25 [0,99; 1,58]; –
systemische Symptome	71	50 (70,4)	72	40 (55,6)	1,27 [0,98; 1,64]; –
emotionale Funktion	71	49 (69,0)	72	43 (59,7)	1,16 [0,90; 1,48]; –
soziale Funktion	71	53 (74,6)	72	44 (61,1)	1,22 [0,97; 1,54]; –
PROMIS-29 – Verbesserung					
körperlicher Summenscore (PHS)				k. A.	
psychischer Summenscore (MHS)				k. A.	
körperliche Funktionsfähigkeit ^g	71	36 (50,7)	72	31 (43,1)	1,18 [0,83; 1,68]; 0,364
Angst ^h	71	38 (53,5)	72	32 (44,4)	1,20 [0,86; 1,69]; 0,281
Depressivität ^h	71	33 (46,5)	72	29 (40,3)	1,15 [0,79; 1,67]; 0,457
Erschöpfung ^h	71	36 (50,7)	72	29 (40,3)	1,26 [0,88; 1,81]; 0,215
Schlaf-beeinträchtigung ^h	71	34 (47,9)	72	22 (30,6)	1,56 [1,03; 2,39]; 0,038
Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten ^g	71	48 (67,6)	72	36 (50,0)	1,35 [1,02; 1,79]; 0,036
Beeinträchtigung durch Schmerzen ^h	71	43 (60,6)	72	36 (50,0)	1,21 [0,90; 1,63]; 0,208
Schmerzintensität ^h	71	20 (28,2)	72	17 (23,6)	1,19 [0,68; 2,07]; 0,538

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Golimumab		Guselkumab vs. Golimumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Nebenwirkungen (bis Woche 50)ⁱ					
UEs (ergänzend dargestellt)	71	45 (63,4)	72	46 (63,9)	–
SUEs	71	4 (5,6)	72	3 (4,2)	1,36 [0,32; 5,83]; 0,682
Abbruch wegen UEs	71	1 (1,4)	72	1 (1,4)	1,01 [0,06; 15,91]; 0,993
Infektionen ^j	71	17 (23,9)	72	23 (31,9)	0,75 [0,44; 1,28]; 0,287
a. Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja / nein). Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt (bei Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität). b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. c. zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung d. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite (Gesamtscore: $\geq 28,8$ Punkte; Darmsymptome: ≥ 9 Punkte; systemische Symptome bzw. soziale Funktion: $\geq 4,5$ Punkte bzw. emotionale Funktion: $\geq 10,8$ Punkte) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skalen: 32 bis 224 [Gesamtscore], 10 bis 70 [Darmsymptome], 5 bis 35 [systemische Symptome sowie soziale Funktion] bzw. 12 bis 84 [emotionale Funktion]). e. Eine Abnahme des Scores um $\geq 8,07$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 29,4 bis 83,2). f. definiert als jegliche Verbesserung der Symptomschwere gegenüber Studienbeginn („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“, oder „leicht verbessert“) g. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite (körperliche Funktionsfähigkeit: $\geq 5,1$ Punkte; Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten: $\geq 5,51$ Punkte) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skalen: 22,9 bis 56,9 [körperliche Funktionsfähigkeit]; 27,5 bis 64,2 [Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten]) h. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite (Angst: $\geq 6,2$ Punkte; Depressivität: $\geq 5,76$ Punkte; Erschöpfung: $\geq 6,32$ Punkte; Schlafbeeinträchtigung: $\geq 6,2$ Punkte; Beeinträchtigung durch Schmerzen: $\geq 5,1$ Punkte; Schmerzintensität: ≥ 5 Punkte) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skalen: 40,3 bis 81,6 [Angst]; 41,0 bis 79,4 [Depressivität]; 33,7 bis 75,8 [Erschöpfung]; 32,0 bis 73,3 [Schlafbeeinträchtigung]; 41,6 bis 75,6 [Beeinträchtigung durch Schmerzen]; 0 bis 10 [Schmerzintensität]) i. Gesamtrate ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung) j. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Response-Imputation; MHS: Mental Health Summary Score; PGIC: Patient Global Impression of Change; PHS: Physical Health Score; PROMIS: Patient-reported Outcome Measurement Information System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF 7a: Short Form 7a; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatische Remission

Für den Endpunkt symptomatische Remission liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Darmsymptome (IBDQ), systemische Symptome (IBDQ), Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a)

Für die Endpunkte Darmsymptome (erhoben mittels IBDQ), systemische Symptome (erhoben mittels IBDQ) und Fatigue (erhoben mittels PROMIS Fatigue SF 7a) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

PGIC

Für den Endpunkt PGIC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Guselkumab. Der Unterschied ist jedoch für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegend / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

IBDQ-Gesamtscore

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels IBDQ-Gesamtscore) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

PROMIS-29

Für den körperlichen Summenscore und psychischen Summenscore des PROMIS-29 liegen keine Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Körperliche Funktionsfähigkeit, Angst, Depressivität, Erschöpfung, Beeinträchtigung durch Schmerzen und Schmerzintensität

Für die Domänen körperliche Funktionsfähigkeit, Angst, Depressivität, Erschöpfung, Beeinträchtigung durch Schmerzen und Schmerzintensität zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schlafbeeinträchtigung und Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten

Für die Domänen Schlafbeeinträchtigung und Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen (UEs)

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen (UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter ($\leq$ medianes Alter vs. $>$ medianes Alter)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Schwere der Colitis ulcerosa (moderat aktiv vs. schwer aktiv)

Für das Merkmal Schwere der Colitis ulcerosa war eine moderat aktive Erkrankung definiert als ein Mayo-Score ≥ 6 aber ≤ 10 . Eine schwer aktive Erkrankung war definiert als Mayo-Score > 10 .

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert

< 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Der Einfluss der unvollständig beobachteten Patientinnen und Patienten bzw. mittels NRI-ersetzter Werte auf Subgruppeneffekte bzw. Interaktionstestungen ist nicht abschätzbar. Aufgrund der jeweils hohen Anteile sind die Subgruppenanalysen nicht interpretierbar. Darüber hinaus ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik anhand der vom pU vorgelegten Analysen keine Effektmodifikationen.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [14].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für den nachfolgenden Endpunkt zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist / sind. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Symptomatik (PGIC)

Es liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung des Schweregrads für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels PGIC) vor, die eine Einordnung als schwerwiegend / schwer erlauben. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Golimumab (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab vs. Golimumab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	1,4 vs. 0 RR: n. b.; p = n. b.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatische Remission	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Darmsymptome (IBDQ – Verbesserung)	74,6 vs. 59,7 RR: 1,25 [0,99; 1,58]; p = 0,060	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Systemische Symptome (IBDQ – Verbesserung)	70,4 vs. 55,6 RR: 1,27 [0,98; 1,64]; p = 0,069	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a – Verbesserung)	47,9 vs. 37,5 RR: 1,28 [0,87; 1,88]; p = 0,213	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
PGIC (Verbesserung)	88,7 vs. 73,6 RR: 1,21 [1,03; 1,42]; RR: 0,83 [0,70; 0,97] ^d ; p = 0,023 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
IBDQ-Gesamtscore (Verbesserung)	73,2 vs. 59,7 RR: 1,23 [0,97; 1,55]; p = 0,089	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
PROMIS-29 körperlicher Summenscore (PHS – Verbesserung)	k. A. vs. k. A. RR: n. b.; p = n. b.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
PROMIS-29 psychischer Summenscore (MHS – Verbesserung)	k. A. vs. k. A. RR: n. b.; p = n. b.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
PROMIS-29 körperliche Funktionsfähigkeit (Verbesserung)	50,7 vs. 43,1 RR: 1,18 [0,83; 1,68]; p = 0,364	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Golimumab (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab vs. Golimumab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
PROMIS-29 Angst (Verbesserung)	53,5 vs. 44,4 RR: 1,20 [0,86; 1,69]; p = 0,281	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
PROMIS-29 Depressivität (Verbesserung)	46,5 vs. 40,3 RR: 1,15 [0,79; 1,67]; p = 0,457	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
PROMIS-29 Erschöpfung (Verbesserung)	50,7 vs. 40,3 RR: 1,26 [0,88; 1,81]; p = 0,215	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
PROMIS-29 Schlafbeeinträchtigung (Verbesserung)	47,9 vs. 30,6 RR: 1,56 [1,03; 2,39]; RR: 0,64 [0,42; 0,97] ^d ; p = 0,038 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
PROMIS-29 Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten (Verbesserung)	67,6 vs. 50,0 RR: 1,35 [1,02; 1,79]; RR: 0,74 [0,56; 0,98] ^d ; p = 0,036 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
PROMIS-29 Beeinträchtigung durch Schmerzen (Verbesserung)	60,6 vs. 50,0 RR: 1,21 [0,90; 1,63]; p = 0,208	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
PROMIS-29 Schmerzintensität (Verbesserung)	28,2 vs. 23,6 RR: 1,19 [0,68; 2,07]; p = 0,538	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	5,6 vs. 4,2 RR: 1,36 [0,32; 5,83]; p = 0,682	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	1,4 vs. 1,4 RR: 1,01 [0,06; 15,91]; p = 0,993	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen (UEs)	23,9 vs. 31,9 RR: 0,75 [0,44; 1,28]; p = 0,287	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Golimumab (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab vs. Golimumab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MHS: Mental Health Summary Score; n. b.: nicht berechnet; PGIC: Patient Global Impression of Change; PHS: Physical Health Score; PROMIS: Patient-reported Outcome Measurement Information System; RR: relatives Risiko; SF 7a: Short Form 7a; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab

Positive Effekte	Negative Effekte
gesundheitsbezogene Lebensqualität Schlafbeeinträchtigung, Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten (jeweils PROMIS-29): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
Für die Endpunkte symptomatische Remission, körperlicher Summenscore (PROMIS-29) und psychischer Summenscore (PROMIS-29) liegen keine geeigneten Daten vor.	
PROMIS: Patient-reported Outcome Measurement Information System	

Für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung zeigen sich positive Effekte von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab in den Domänen Schlafbeeinträchtigung und Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten des PROMIS-29. Den körperlichen und psychischen Summenscore des PROMIS-29 hat der pU im vorliegenden Dossier nicht vorgelegt. Die beobachteten positiven Effekte von Guselkumab auf die 2 einzelnen Domänen des PROMIS-29 bilden lediglich Teilaspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab. Insgesamt sind diese Effekte jedoch nicht ausreichend, um die Ableitung eines geringen Zusatznutzens für das

umfassende Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Datensituation zu begründen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für diese Fragestellung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung eines Biologikums

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Guselkumab (Stand zum 16.04.2025)
- bibliografische Recherche zu Guselkumab (letzte Suche am 16.04.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Guselkumab (letzte Suche am 16.04.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Guselkumab (letzte Suche am 16.04.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Guselkumab (letzte Suche am 12.06.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2 identifiziert.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Guselkumab beschreibt der pU supportiv in Modul 4 C die zulassungsbegründenden Studien QUASAR Induction Study 1, QUASAR Induction Study 2 und QUASAR Maintenance Study [21,22]. Alle 3 Studien wurden im Rahmen eines einzigen Protokolls durchgeführt. In diesen Studien wurde Guselkumab gegenüber Placebo verglichen. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder eine neuartige Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigten. Es liegt kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Einen Zusatznutzen beansprucht der pU nicht. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pU werden die QUASAR-Studien nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für

einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, legt der pU keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Fragestellung 2 nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^d			
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab ^e oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab ^e oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 C Abschnitt 4.2.2 fett markiert. b. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt; bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden. c. Es wird davon ausgegangen, dass Guselkumab eine Langzeittherapie darstellt (Induktion und Erhaltung). Somit werden Wirkstoffe, die ausschließlich für eine initiale Reduktion der Krankheitsaktivität gemäß Leitlinie in Erwägung gezogen werden, nicht weiter betrachtet. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. d. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie infrage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist. e. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-069 [unveröffentlicht]. 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Risankizumab (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt) [online]. 2025 [Zugriff: 08.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7070/2025-02-20_AM-RL-XII_Risankizumab_D-1090_BAnz.pdf.
4. Janssen Research Development. A Phase 2a Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter, Proof-of-concept Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis; study CNTO1959UCO2002; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
5. Johnson & Johnson. A Phase 2a Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter, Proof-of-concept Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis; study CNTO1959UCO2002; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2025.
6. Janssen Research & Development. A Study of Efficacy and Safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (VEGA) [online]. 2023 [Zugriff: 24.06.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03662542>.
7. Janssen-Cilag International. A Phase 2a Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter, Proof-of-concept Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis [online]. [Zugriff: 24.06.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001510-15.

8. Feagan BG, Sands BE, Sandborn WJ et al. Guselkumab plus golimumab combination therapy versus guselkumab or golimumab monotherapy in patients with ulcerative colitis (VEGA); a randomised, double-blind, controlled, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2023; 8(4): 307. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00427-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00427-7).
9. Janssen-Cilag International. Fachinformation Tremfya 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 05.2025 [Zugriff: 03.06.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. Janssen Biologics. Fachinformation Simponi 100 mg Injektionslösung vorgefüllter Injektor / Fertigspritze [online]. 10.2024 [Zugriff: 03.06.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. Food and Drug Administration. Ulcerative Colitis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry [online]. 2022 [Zugriff: 12.08.2025]. URL: <https://www.fda.gov/media/158016/download>.
12. Europäische Arzneimittel-Agentur. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis [online]. 2018 [Zugriff: 12.08.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1_en.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mirikizumab (Morbus Crohn); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-42>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
15. HealthMeasures. User Manual and Scoring Instructions. Promis Fatigue [online]. 2024 [Zugriff: 24.05.2025]. URL: https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/Scoring_Manual_Only/PROMIS_Fatigue_User_Manual_and_Scoring_Instructions_12July2024.pdf.
16. HealthMeasures. Fatigue Measure Differences; A brief Guide to Differences between the PROMIS Fatigue Instruments [online]. 2023 [Zugriff: 30.07.2025]. URL: https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/Differences_Between_PROMIS_Measures/PROMIS_Fatigue_Measure_Differences_05Dec2023.pdf.
17. Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE et al. Qualitative and psychometric evaluation of the PROMIS-Fatigue SF-7a scale to assess fatigue in patients with moderately to severely active inflammatory bowel disease. *Journal of Patient-Reported Outcomes* 2023; 7(1): 115. <https://doi.org/10.1186/s41687-023-00645-0>.

18. HealthMeasures. PROMIS Adult Profile Instruments Scoring Manual; A brief Guide to Scoring the PROMIS Profile Instruments for Adult Respondents [online]. 2025 [Zugriff: 30.07.2025]. URL: https://www.healthmeasures.net/administrator/components/com_instruments/uploads/PROMIS%20Adult%20Profile%20Scoring%20Manual_15July2025.pdf.
19. Hays RD, Spritzer KL, Schalet BD et al. PROMIS((R))-29 v2.0 profile physical and mental health summary scores. Qual Life Res 2018; 27(7): 1885-1891. <https://doi.org/10.1007/s11136-018-1842-3>.
20. HealthMeasures. HealthMeasures Scoring Service powered by Assessment Center; An application to score PROMIS, NIH Toolbox, and Neuro-QoL instruments. [online]. [Zugriff: 30.07.2025]. URL: https://www.assessmentcenter.net/ac_scoring-service.
21. Peyrin-Biroulet L, Allegretti JR, Rubin DT et al. Guselkumab in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: QUASAR Phase 2b Induction Study. Gastroenterology 2023; 165(6): 1443-1457. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.08.038>.
22. Rubin DT, Allegretti JR, Panes J et al. Guselkumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (QUASAR): phase 3 double-blind, randomised, placebo-controlled induction and maintenance studies. Lancet 2025; 405(10472): 33-49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01927-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01927-5).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
colitis [Condition or disease] AND (guselkumab OR CNTO-1959) [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(colitis*) AND (guselkumab* OR CNTO-1959 OR (CNTO 1959) OR CNTO1959)

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
guselkumab, CNTO-1959, CNTO1959 [Contain any of these terms]

I Anhang B Ergänzende Ergebnisse zur symptomatischen Remission

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Remission gemäß der Operationalisierung des pU ergänzend dargestellt.

Tabelle 17: Ergebnisse (symptomatische Remission, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab		Golimumab		Guselkumab vs. Golimumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
VEGA					
Morbidität (zu Woche 38)					
symptomatische Remission ^{b, c, d}	71	50 (70,4)	72	44 (61,1)	1,15 [0,91; 1,46]; 0,240
a. Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja / nein). Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. b. definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem SF-Score von 0 oder 1 („normale oder leicht erhöhte Anzahl an täglichen Stuhlgängen“) zu Woche 38 und ohne Verschlechterung der Stuhlfrequenz gegenüber der Erhebung zu Studienbeginn und einem RB-Score von 0 („kein Blut im Stuhl sichtbar“) zu Woche 38. c. Der SF-Score und der RB-Score werden anhand eines Patiententagebuchs der letzten 7 Tage vor der Visite berechnet. Es wird dabei der Mittelwert von 3 aufeinanderfolgenden Tagen verwendet (falls nicht möglich, können auch nicht aufeinanderfolgende Tage verwendet werden). Falls weniger als 3 Tage berichtet wurden, kann der Score nicht berechnet werden und der Wert fehlt. Der pU macht keine Angaben zum Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten für die Scores. d. Es wiesen zu Woche 38 insgesamt 58 (81,7 %) vs. 48 (66,7 %) der Patientinnen und Patienten einen SF-Score von 0 oder 1 und 56 (78,9 %) vs. 45 (62,5 %) der Patientinnen und Patienten einen RB-Score von 0 auf. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Response-Imputation; RB: Rektalblutungen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz					

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOC's und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 71	Golimumab N = 72
VEGA		
Gesamtrate UEs^c	46 (64,8)	55 (76,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	17 (23,9)	23 (31,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (21,1)	14 (19,4)
Anämie	10 (14,1)	7 (9,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (21,1)	20 (27,8)
Colitis ulcerosa	4 (5,6)	17 (23,6)
Untersuchungen	10 (14,1)	7 (9,7)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (12,7)	6 (8,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (8,5)	10 (13,9)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 19: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 71	Golimumab N = 72
VEGA		
Gesamtrate SUEs^{b, c}	4 (5,6)	4 (5,6)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Für SUEs erfüllten keine SOC's und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. c. einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;		

Tabelle 20: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Golimumab

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 71	Golimumab N = 72
SOC^a		
PT^a		
VEGA		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^b	1 (1,4)	4 (5,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,4)	3 (4,2)
Dünndarmobstruktion	1 (1,4)	0 (0)
Colitis ulcerosa	0 (0)	3 (4,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (1,4)
Lungenembolie	0 (0)	1 (1,4)
a. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen b. einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Angaben zu Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind den Fachinformation von Tremfya (Wirkstoff: Guselkumab) 100 mg Injektionslösung, Tremfya (Wirkstoff: Guselkumab) 200 mg Injektionslösung und Tremfya (Wirkstoff: Guselkumab) 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung entnommen.

Guselkumab ist ein vollhumaner monoklonaler ImmunglobulinG1-Lambda(IgG1 λ)-Antikörper (mAk), hergestellt durch rekombinante DNA-Technologie in einer CHO-Zelllinie (Chinese-Hamster-Ovary).

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

Anforderungen an die Diagnostik und die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Tremfya ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes bestimmt, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen hat, für die Tremfya® indiziert ist.

Anforderungen an die Infrastruktur

Es sind keine besonderen Erfordernisse in der Infrastruktur notwendig.

Dosierung und Anforderungen an die Behandlungsdauer

Die empfohlene Induktionsdosis beträgt 200 mg als intravenöse Infusion in den Wochen 0, 4 und 8. Siehe Fachinformation zu Tremfya 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Nach Abschluss der Induktion beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 100 mg, die ab Woche 16 alle 8 Wochen (q8w) als subkutane Injektion verabreicht wird. Alternativ kann bei Patienten, die nach ärztlicher Beurteilung keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen nach der Induktionsbehandlung zeigen, eine Erhaltungsdosis von 200 mg als subkutane Injektion ab Woche 12 und danach alle 4 Wochen (q4w) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Bezüglich der 200-mg-Dosis siehe Fachinformation zu Tremfya 200 mg Injektionslösung.

Die Anwendung von Immunmodulatoren und/oder Corticosteroiden kann während der Behandlung mit Guselkumab fortgesetzt werden. Bei Patienten, die auf die Behandlung mGuselkumab angesprochen haben, können die Corticosteroide gemäß dem Versorgungsstandard reduziert oder abgesetzt werden.

Bei Patienten, bei denen nach 24 Wochen Behandlung kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden konnte, soll erwogen werden, die Behandlung zu beenden.

Die Anwendung von Immunmodulatoren und/oder Corticosteroiden kann während der Behandlung mit Guselkumab fortgesetzt werden. Bei Patienten, die auf die Behandlung mit Guselkumab angesprochen haben, können die Corticosteroide gemäß dem Versorgungsstandard reduziert oder abgesetzt werden.

Bei Patienten, bei denen nach 24 Wochen Behandlung kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden konnte, soll erwogen werden, die Behandlung zu beenden.

Erforderliche kurz-/langfristige Überwachungsmaßnahmen

Bestimmung der hepatischen Transaminasen

In klinischen Studien zur Psoriasis-Arthritis wurde bei Patienten, die mit Guselkumab q4w behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Guselkumab q8w oder Placebo behandelt wurden, eine erhöhte Inzidenz von Leberenzym erhöhungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei der Verordnung von Guselkumab q4w bei Psoriasis-Arthritis wird empfohlen, die Leberenzymwerte zu Beginn und anschließend im Rahmen der routinemäßigen Patientenbehandlung zu überprüfen. Wenn Erhöhungen von Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartat-Aminotransferase [AST] beobachtet werden und der Verdacht auf eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung besteht, sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden, bis diese Diagnose ausgeschlossen ist.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit CYP450-Substraten

In einer Phase I-Studie an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer PlaquePsoriasis waren die Veränderungen der systemischen Expositionen (C_{max} und AUC_{inf}) von Midazolam, SWarfarin, Omeprazol, Dextromethorphan und Coffein nach einer Einzeldosis von Guselkumab klinisch nicht relevant, was darauf hindeutet, dass Wechselwirkungen zwischen Guselkumab und Substraten unterschiedlicher CYP-Enzyme (CYP3A4, CYP2C9,

CYP2C19, CYP2D6 und CYP1A2) unwahrscheinlich sind. Bei gleichzeitiger Anwendung von Guselkumab und CYP450-Substraten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Gleichzeitige Immunsuppressiva- oder Phototherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Guselkumab in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie wurden in klinischen Studien zur Plaque-Psoriasis nicht untersucht. In Studien zu Psoriasis-Arthritis schien die gleichzeitige Anwendung von MTX die Sicherheit oder Wirksamkeit von Guselkumab nicht zu beeinflussen. In Studien zu Colitis ulcerosa und Morbus Crohn schien die gleichzeitige Anwendung von Immunmodulatoren (z. B. Azathioprin [AZA]) oder Corticosteroiden die Sicherheit oder Wirksamkeit von Guselkumab nicht zu beeinflussen.

Weitere Hinweise:

Art der Anwendung

Nur für die Injektionslösungen 100 mg/200 mg:

Nur zur subkutanen Anwendung. Zu den Injektionsstellen gehören Bauch, Oberschenkel und Rückseite des Oberarms. Tremfya soll nicht in Bereiche injiziert werden, an denen die Haut empfindlich, gerötet, verhärtet, verdickt oder schuppig ist oder Blutergüsse aufweist. Wenn möglich, sollen Hautbereiche, die von Psoriasis betroffen sind, als Injektionsstelle vermieden werden.

Nach angemessener Schulung der subkutanen Injektionstechnik können Patienten Tremfya selbst injizieren, wenn der Arzt dies für angebracht hält. Jedoch soll der Arzt eine entsprechende medizinische Nachbeobachtung der Patienten sicherstellen. Die Patienten sind angewiesen, das vollständige Volumen der Lösung gemäß der Anleitung „Hinweise zur Anwendung“, die der Verpackung beiliegt, zu injizieren.

Für Hinweise zur Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Nur für das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:

Tremfya 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur für die intravenöse Anwendung bestimmt. Die Infusionslösung soll über einen Zeitraum von mindestens einer Stunde infundiert werden. Jede Durchstechflasche ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zu Patienten ≥ 65 Jahre und sehr begrenzte Erfahrungen zu Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren (siehe Abschnitt 5.2) vor.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Tremfya wurde bei diesen Patientengruppen nicht untersucht. Im Allgemeinen ist nicht zu erwarten, dass diese Funktionsstörungen einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik monoklonaler Antikörper haben, sodass keine Dosisanpassungen als notwendig erachtet werden. Bezüglich weiterer Angaben zur Elimination von Guselkumab siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tremfya bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und für mindestens 12 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Guselkumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Tremfya während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Guselkumab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass menschliche IgGs in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen und bald darauf auf niedrige Konzentrationen absinken; daher kann ein Risiko für das gestillte Kind während dieser Zeit nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau, sollte entschieden werden, ob das Stillen unterbrochen oder auf die Tremfya-Therapie verzichtet wird. Bezüglich Angaben zum Übergang von Guselkumab in die Muttermilch von Tieren (Javaneraffen) siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation.

Fertilität

Die Auswirkung von Guselkumab auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tremfya hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Gegenanzeigen

Schwerwiegende Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Überdosierung

In klinischen Studien wurden intravenöse Dosen von Guselkumab bis zu 1200 mg sowie subkutane Dosen von bis zu 400 mg als eine Einzeldosis ohne Auftreten dosislimitierender Toxizität verabreicht. Im Falle einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es muss unverzüglich eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Guselkumab kann das Infektionsrisiko erhöhen. Eine Behandlung sollte bei Patienten mit klinisch relevanten aktiven Infektionen erst nach dem Abklingen oder einer angemessenen Behandlung der Infektion eingeleitet werden.

Mit Guselkumab behandelte Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch relevanten chronischen oder akuten Infektion auftreten. Wenn ein Patient eine klinisch relevante oder schwerwiegende

Infektion entwickelt oder nicht auf die Standardtherapie reagiert, sollte er engmaschig überwacht und die Behandlung bis zum Abklingen der Infektion abgesetzt werden.

Tuberkulose-Untersuchung vor der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung sollten die Patienten auf eine Tuberkulose (TB)-Infektion untersucht werden. Patienten, die Guselkumab erhalten, sollten während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver TB in der Vorgeschichte, bei denen kein angemessener Behandlungsverlauf bestätigt werden kann, sollte vor dem Einleiten der Behandlung eine AntiTB-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Überempfindlichkeit

Nach der Markteinführung wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen traten mehrere Tage nach der Behandlung mit Guselkumab auf, darunter Fälle mit Urtikaria und Dyspnoe. Im Falle des Auftretens einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion sollte die Anwendung von Guselkumab unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Erhöhung der hepatischen Transaminasen

In klinischen Studien zur Psoriasis-Arthritis wurde bei Patienten, die mit Guselkumab q4w behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Guselkumab q8w oder Placebo behandelt wurden, eine erhöhte Inzidenz von Leberenzym erhöhungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Verordnung von Guselkumab q4w bei Psoriasis-Arthritis wird empfohlen, die Leberenzymwerte zu Beginn und anschließend im Rahmen der routinemäßigen Patientenbehandlung zu überprüfen. Wenn Erhöhungen von Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartat-Aminotransferase [AST] beobachtet werden und der Verdacht auf eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung besteht, sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden, bis diese Diagnose ausgeschlossen ist.

Impfungen

Vor dem Einleiten der Therapie sollte die Durchführung aller angebrachten Impfungen in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfeempfehlungen in Erwägung gezogen werden. Bei mit Guselkumab behandelten Patienten sollten keine Lebendimpfstoffe angewendet werden. Es liegen keine Daten bezüglich des Ansprechens auf Lebend- oder Totimpfstoffe vor. Vor einer Impfung mit viralen oder bakteriellen Lebendimpfstoffen muss die Behandlung nach der letzten Gabe für mindestens 12 Wochen ausgesetzt werden und kann frühestens 2 Wochen nach der Impfung wieder aufgenommen werden. Zur weiteren

Information und Anleitung für die gleichzeitige Anwendung von Immunsuppressiva nach der Impfung sollen die verordnenden Ärzte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) des spezifischen Impfstoffs heranziehen.

Sonstige Bestandteile

Injektionslösung 100 mg

Enthält Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 80 (E 433) pro Fertigspritze/Fertigpen, entsprechend 0,5 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Injektionslösung 200 mg

Enthält Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Polysorbat 80 (E 433) pro Fertigspritze/Fertigpen, entsprechend 0,5 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Nur für das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:

Enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3).II.16	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer	II.16
II 2.2 Verbrauch.....	II.17
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.17
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.17
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.18
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.20
II 2.7 Versorgungsanteile	II.23
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 C, Abschnitt 3.6)	II.24
II 4 Literatur	II.25

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.20

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	anatomisch-therapeutisch-chemisch
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DDD	definierte Tagesdosen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
JAK	Januskinase
M1Q	mindestens 1 Quartal
M2Q	mindestens 2 Quartale
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Colitis ulcerosa stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Guselkumab [1]. Demnach ist Guselkumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Patientenpopulationen:

- Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (Tumornekrosefaktor-alpha[TNF- α]-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 2)

Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um Patientinnen und Patienten, die noch kein unzureichendes Ansprechen und noch keine Unverträglichkeit auf ein Biologikum gehabt haben.

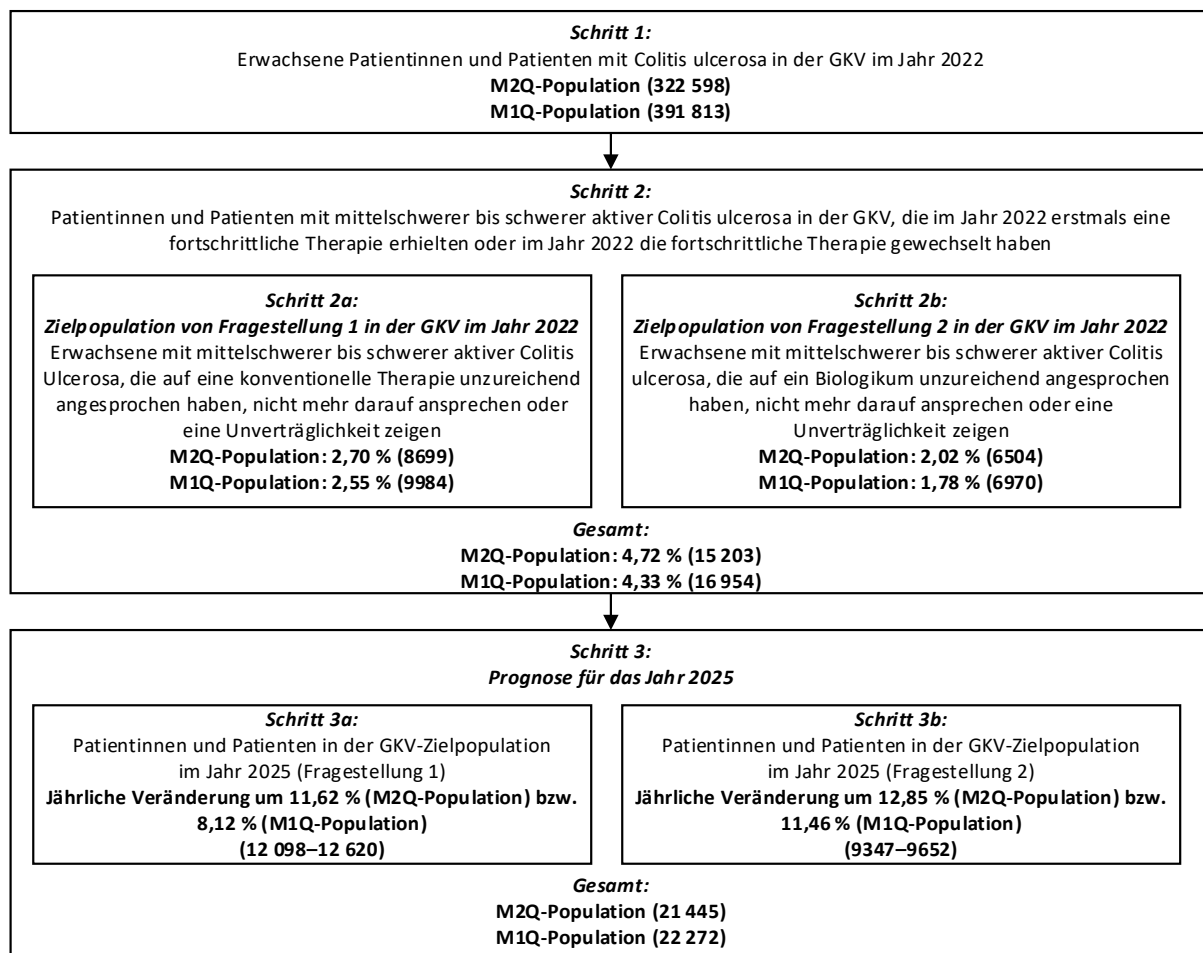
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt, dass für die mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa oftmals keine dauerhafte Kontrolle der Erkrankung aufgrund von Wirksamkeitsverlusten und Unverträglichkeiten erreicht werde. Es bestehe daher grundsätzlich ein Bedarf an zusätzlichen langanhaltenden, wirksamen und verträglichen Optionen zur Remissionsinduktion und zur Erhaltung der Remission.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



GKV: gesetzliche Krankenversicherung; M1Q: mindestens 1 Quartal; M2Q: mindestens 2 Quartale;
pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Grundlage für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bildet eine vom pU beauftragte Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig [2]. Die Datenbasis umfasst eine Stichprobe von ca. 4,1 Millionen Versicherten für die Jahre 2013 bis 2022 aus 15 gesetzlichen Krankenkassen, die laut pU repräsentativ für die gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland sind.

Schritt 1: Prävalenz von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa in der GKV im Jahr 2022

In der Routinedatenanalyse wurden als Analysejahre die Kalenderjahre 2017 bis 2022 gewählt. Eingeschlossen wurden dabei Versicherte, die im Analysejahr volljährig und im gesamten Analysezeitraum durchgehend vollversichert waren. Versicherte, die im Analysezeitraum verstarben, wurden ebenfalls eingeschlossen, sofern diese zuvor durchgehend versichert waren. Für das Analysejahr 2022 entspricht dies einer Anzahl von 1 877 271 volljährigen Personen in der DADB. Für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa wurden Diagnosen mit dem Code K51.- (Colitis ulcerosa) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation (ICD-10-GM) betrachtet. Im Rahmen der Routinedatenanalyse wurden unterschiedliche Falldefinitionen zur Bestimmung der Prävalenz zugrunde gelegt. Für die Herleitung der GKV-Zielpopulation berücksichtigt der pU Versicherte, die

- in mindestens 2 Quartalen (M2Q) eines Analysejahres eine als „gesichert“ gekennzeichnete ambulante Diagnose mit dem Code K51.- erhielten (Untergrenze), oder Versicherte, die
- in mindestens 1 Quartal (M1Q) eines Analysejahres eine als „gesichert“ gekennzeichnete ambulante Diagnose oder stationäre Haupt- oder Nebendiagnose mit dem Code K51.- erhielten (Obergrenze).

Die Ergebnisse aus der DADB-Analyse wurden für diesen und die nachfolgenden Schritte nach Alter und Geschlecht stratifiziert und auf Basis der Angaben des Bundesamts für Soziale Sicherung auf die Gesamtzahl der gesetzlich Versicherten in Deutschland hochgerechnet [2].

Für das Analysejahr 2022 wurde auf diese Weise eine Anzahl von 322 598 bis 391 813 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa in der GKV ermittelt. Der Anteil prävalenter erwachsener Patientinnen und Patienten in der GKV wird mit 0,550 % bis 0,668 % angegeben.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa in der GKV, die im Jahr 2022 erstmals eine fortschrittliche Therapie erhielten oder im Jahr 2022 die fortschrittliche Therapie gewechselt haben

Der pU leitet die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa über die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 her, die im Analysejahr nach unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit der vorherigen Therapie erstmals eine fortschrittliche Therapie erhielten oder die fortschrittliche Therapie im Analysejahr gewechselt haben. Dem pU zufolge werden unter fortschrittlichen Therapien zielstrukturorientierte, für die Colitis ulcerosa zugelassene Behandlungsmöglichkeiten

verstanden, die sowohl Biologika als auch Januskinase(JAK)-Inhibitoren und 1P-Rezeptor-Modulatoren umfassen. Diese sind insbesondere für Patientinnen und Patienten vorgesehen, die eine mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa aufweisen, auf eine konventionelle Therapie nicht ansprechen und Biologika-naiv oder refraktär gegenüber mindestens 1 Biologikum sind.

Schritt 2a: Zielpopulation von Fragestellung 1 in der GKV im Jahr 2022

Für die Patientenpopulation der Fragestellung 1 wurde in der DADB-Analyse die Patientengruppe aus Schritt 1 auf diejenigen Patientinnen und Patienten eingegrenzt, die

- mindestens 1 Verordnung einer fortschrittlichen Therapie im Analysejahr erhielten und
- in 1, 2 bzw. 3 vorangegangenen Jahren keine Verordnung einer fortschrittlichen Therapie erhielten.

Dabei wurden Verordnungen der folgenden Wirkstoffe betrachtet:

- Adalimumab,
- Golimumab,
- Infliximab,
- Mirikizumab,
- Risankizumab,
- Ustekinumab,
- Vedolizumab,
- Etrasimod,
- Ozanimod,
- Filgotinib,
- Tofacitinib und
- Upadacitinib

Die Verordnung dieser Wirkstoffe wurde anhand von Codierungen gemäß der anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC) Klassifikation und für die M1Q-Population zusätzlich, sofern verfügbar, über den Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) identifiziert.¹

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2025 [3].

Gemäß DADB-Analyse erhielten 8699 Patientinnen und Patienten der M2Q-Population aus Schritt 1 bei einer verordnungsfreien Vorbeobachtungsdauer von 3 Jahren im Analysejahr 2022 erstmalig eine Verordnung einer fortschrittlichen Therapie (entspricht einem Anteilswert von 2,70 %). Von der M1Q-Population aus Schritt 1 und einer verordnungsfreien Vorbeobachtungsdauer von 1 Jahr erhielten 9984 Patientinnen und Patienten im Jahr 2022 erstmalig eine Verordnung einer fortschrittlichen Therapie (entspricht einem Anteilswert von 2,55 %). Der pU bildet hieraus eine Spanne und weist für Fragestellung 1 eine Anzahl von 8699 bis 9984 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2022 aus.

Schritt 2b: Zielpopulation von Fragestellung 2 in der GKV im Jahr 2022

Für die Patientenpopulation der Fragestellung 2 wurde in der Routinedatenanalyse die Patientengruppe aus Schritt 1 auf diejenigen Patientinnen und Patienten eingegrenzt, die

- im Analysejahr mindestens 1 Wechsel von einer fortschrittlichen Therapie zu einer anderen aufwiesen.

Dabei wurden auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine Verordnung einer zusätzlichen fortschrittlichen Therapie oder die 1-malige Verordnung einer neuen fortschrittlichen Therapie erhielten.

Der DADB-Analyse entnimmt der pU, dass 6504 Patientinnen und Patienten der M2Q-Population aus Schritt 1 im Jahr 2022 die fortschrittliche Therapie wechselten (entspricht einem Anteilswert von 2,02 %). Von der M1Q-Population aus Schritt 1 wechselten 6970 Patientinnen und Patienten im Jahr 2022 die fortschrittliche Therapie (entspricht einem Anteilswert von 1,78 %). Somit weist der pU für Fragestellung 2 insgesamt eine Spanne von 6504 bis 6970 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2022 aus.

Schritt 3: Prognose der Zielpopulation im Jahr 2025

Die Zielpopulation im Jahr 2025 prognostiziert der pU anhand der Angaben der DADB-Analyse, indem er aus den Ergebnissen der Analysejahre 2017 bis 2022 jeweils durchschnittliche jährliche Änderungsraten berechnet und diese auf die Ergebnisse für das Analysejahr 2022 anwendet. Anschließend summiert der pU die Patientenzahlen beider Fragestellungen (Schritte 3a und 3b, siehe unten) zu einer Gesamtzahl von 21 445 (M2Q-Population) bis 22 272 (M1Q-Population) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Schritt 3a: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2025 (Fragestellung 1)

Für die Zielpopulation der Fragestellung 1 berechnet der pU durchschnittliche jährliche Änderungsraten in Höhe von 11,62 % für die Untergrenze (M2Q-Population mit einem Vorbeobachtungszeitraum von 3 Jahren) und 8,12 % für die Obergrenze (M1Q-Population mit einem Vorbeobachtungszeitraum von 1 Jahr). Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit

mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 1), ermittelt der pU somit eine Anzahl von 12 098 bis 12 620 Patientinnen und Patienten in der GKV für das Jahr 2025.

***Schritt 3b: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2025
(Fragestellung 2)***

Für die Zielpopulation der Fragestellung 2 berechnet der pU durchschnittliche jährliche Änderungsraten in Höhe von 12,85 % für die Untergrenze (M2Q-Population) und 11,46 % für die Obergrenze (M1Q-Population). Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 2), ermittelt der pU somit eine Anzahl von 9347 bis 9652 Patientinnen und Patienten in der GKV für das Jahr 2025.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Die Angaben sind insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sowie weitere relevante Aspekte werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 2a: Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa in der GKV, die im Jahr 2022 erstmals eine fortschrittliche Therapie erhielten

Der pU operationalisiert die Patientinnen und Patienten in Fragestellung 1 als diejenigen, die im Analysejahr erstmalig eine fortschrittliche Therapie erhielten und in 1 bis 3 Vorjahren keine entsprechende Verordnung erhielten. Der pU weist darauf hin, dass im Rahmen der DADB-Analyse auch Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, bei denen im relevanten Vorbeobachtungszeitraum bisher noch keine Colitis ulcerosa diagnostiziert, aber eine fortschrittliche Therapie aufgrund einer anderen Erkrankung verordnet wurde. Diese hätten potenziell im Analysejahr die Diagnose Colitis ulcerosa erhalten sowie eine dafür zugelassene 1. fortschrittliche Therapie verordnet bekommen können und wären somit zur Zielpopulation zu zählen.

Zu Schritt 2a und 2b: Zielpopulation der Fragestellung 1 und 2 in der GKV im Jahr 2022

Für die Identifikation der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Fragestellungen wurden u. a. Verordnungen von Wirkstoffen berücksichtigt, die erst nach dem Beobachtungszeitraum der DADB-Analyse für die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa zugelassen wurden (z. B. Risankizumab im Jahr 2024 [4]), sodass im Rahmen der Analyse nur Verordnungen in den bereits zuvor zugelassenen Anwendungsgebieten zu erwarten sind.

Der pU merkt ferner an, dass unklar ist, ob die betrachteten Verordnungen in den Schritten 2a und 2b im Zusammenhang mit der Behandlung der Colitis ulcerosa stehen. So sind die berücksichtigten Wirkstoffe auch für weitere Autoimmunerkrankungen zugelassen, die parallel zu einer Colitis ulcerosa diagnostiziert werden können. In diesem Kontext ist anzumerken, dass die M2Q-Population, die vom pU als Untergrenze herangezogen wird, sowie insbesondere eine in Modul 3 C zusätzlich beschriebene M2Q+-Population (definiert als M2Q-Kriterium oder mindestens 1 stationäre Haupt- oder Nebendiagnose mit dem Code K51.- im Betrachtungsjahr), eine verlässlichere Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa ermöglicht, wohingegen die M1Q-Population eher Fehldiagnosen beinhalten kann.

Es ist insgesamt unklar, inwieweit die Verfügbarkeit neuer Therapieoptionen nach dem Beobachtungszeitraum der DADB-Analyse (wie z. B. Risankizumab ab dem Jahr 2024) das Verordnungsgeschehen und somit die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation und den jeweiligen Fragestellungen beeinflussen können.

Der pU operationalisiert die Patientenpopulation für Fragestellung 2 als Patientinnen und Patienten, für die im Analysejahr ein Wechsel innerhalb der fortschrittlichen Therapien erfolgt ist. Gemäß der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst die Fragestellung 2 Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (siehe Abschnitt II.1.1). In der DADB-Analyse wurde die fortschrittliche Therapie über verschiedene Biologika, aber auch über Vertreter anderer Wirkstoffgruppen operationalisiert. Somit ist unklar, ob alle Patientinnen und Patienten, die gemäß DADB-Analyse einen Wechsel der fortschrittlichen Therapie vornahmen, auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben bzw. dieses nicht vertragen haben. Sofern Patientinnen und Patienten einen Wechsel von einem Nicht-Biologikum zu einer anderen fortschrittlichen Therapie vornahmen, wären sie Fragestellung 1 anstatt Fragestellung 2 zuzuordnen, da sie (noch) nicht das Kriterium eines Therapieversagens oder einer Unverträglichkeit gegenüber einem Biologikum erfüllen.

Zudem könnten Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr erstmalig eine fortschrittliche Therapie erhielten und im gleichen Jahr die fortschrittliche Therapie gewechselt haben, für beide Fragestellungen gezählt worden sein. Andererseits führt die Operationalisierung des pU zu weiterer Unsicherheit, denn Patientinnen und Patienten, die im Analysejahr aufgrund mangelnder Behandlungsalternativen möglicherweise keinen Wechsel der fortschrittlichen Therapie vornahmen, obwohl sie auf das aktuellste Biologikum im Analysejahr nicht ausreichend ansprachen bzw. dieses nicht vertragen haben, werden nicht der Fragestellung 2 zugeordnet. Diese Fälle würden durch die Operationalisierung in der DADB-Analyse entweder gar nicht erfasst oder – sofern sie im Analysejahr erstmalig eine fortschrittliche Therapie erhielten – der Fragestellung 1 zugeordnet werden.

Zu Schritt 3: Prognose für das Jahr 2025

Der pU ermittelt für die Prognose der Patientenzahlen im Jahr 2025 durchschnittliche Wachstumsraten aus den Ergebnissen der DADB-Analyse aus den Jahren 2017 bis 2022. Es ist insbesondere vor dem Hintergrund neuer Therapiealternativen unklar, ob sich ein solcher Anstieg auch für die Jahre bis 2025 annehmen lässt.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Im gleichen bzw. ähnlichen Anwendungsgebiet liegen bislang 7 Verfahren vor: Tofacitinib aus dem Jahr 2018 [5], Filgotinib und Ozanimod aus dem Jahr 2021 [6,7], Upadacitinib aus dem Jahr 2022 [8], Mirikizumab aus dem Jahr 2023 [9] sowie Etrasimod (Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 16 Jahren) und Risankizumab aus dem Jahr 2024 [10,11]. Unter Berücksichtigung dieser Verfahren wurde zuletzt im Beschluss zu Risankizumab [12] – wie zuvor im Beschluss zu Etrasimod [13] – eine Anzahl von ca. 19 200 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 sowie ca. 9900 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 zugrunde gelegt.

Im vorliegenden Verfahren wurde eine Anzahl von 12 098 bis 12 620 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 und 9347 bis 9652 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 ermittelt.

Den Patientenzahlen in den Beschlüssen zu Etrasimod und Risankizumab liegt eine Prävalenzschätzung aus einer publizierten DADB-Analyse von Dignass et al. [14] in Höhe von 330 768 Erwachsenen in der GKV im Jahr 2022 zugrunde. Anschließend wurde für die Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa sowie unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit eine Publikation von Holstiege et al. herangezogen, in der Biologika-Verordnungen zwischen 2012 und 2018 analysiert wurden [15]. Datenbasis waren die ambulanten Abrechnungs- und Arzneiverordnungsdaten (§§ 295 und 300 Abs.2 Sozialgesetzbuch [SGB] V) aller gesetzlich Versicherten. Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa, denen im Analysejahr 2018 ein Biologikum verordnet wurde, wurden als Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa sowie unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit angesehen (8,8 % bezogen auf alle prävalenten Fälle mit Colitis ulcerosa). Die ermittelte Patientenzahl wurde anschließend auf die jeweiligen Fragestellungen aufgeteilt.

Dementgegen werden im aktuellen Verfahren ausschließlich Patientinnen und Patienten erfasst, die im Analysejahr 2022 gemäß DADB-Analyse entweder erstmalig eine fortschrittliche Therapie erhalten (Fragestellung 1) oder die im Analysejahr 2022 die fortschrittliche Therapie gewechselt haben, wodurch sich die geringere Anteilsspanne von 4,33 % bis 4,72 % (Summe der Anteilswerte aus den Schritten 2a und 2b) ergibt. Die aktuelle

Herleitung beschränkt sich somit auf Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel im Betrachtungsjahr.

Zudem erfolgte in der aktuellen Herleitung ausgehend von den Ergebnissen der Analysejahre 2017 bis 2022 eine Prognose der Patientenzahlen im Betrachtungsjahr 2025, die mit einem deutlichen Anstieg im Vergleich zum letzten Analysejahr verbunden ist (siehe hierzu auch die Bewertung zu Schritt 3).

Das Anwendungsgebiet grenzt die Zielpopulation formal nicht auf Patientinnen und Patienten mit aktueller Indikation zu einem Therapiewechsel ein [1]. Vor diesem Hintergrund erscheint es einerseits angemessen, als Obergrenze der Patientenzahl je Fragestellung diejenige aus dem Verfahren zu Risankizumab (Fragestellung 1: ca. 19 200 Patientinnen und Patienten; Fragestellung 2: ca. 9900 Patientinnen und Patienten) zu veranschlagen. Andererseits ist fraglich, inwieweit bei Patientinnen und Patienten, die keinen Wechsel des Biologikums bzw. keinen Wechsel von konventioneller Therapie auf ein Biologikum im letzten Analysejahr vornahmen, ein unzureichendes Ansprechen bzw. eine Unverträglichkeit vorliegt. Vor diesem Hintergrund können die nun im Dossier zu Guselkumab erstmals für Therapiewechsel im Analysejahr vorliegenden Patientenzahlen als untere Grenze (Fragestellung 1: 12 098 Patientinnen und Patienten; Fragestellung 2: 9347 Patientinnen und Patienten) veranschlagt werden.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Auf Basis der Ergebnisse der DADB-Analyse geht der pU von einem weiteren Anstieg der Prävalenz und einem tendenziellen Rückgang der Inzidenz der Colitis ulcerosa aus. Für die Prognose der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2030 legt der pU eine jährliche Steigerungsrate von 2,71 % zugrunde. Diese ergibt sich aus dem Mittelwert der separat für die M2Q- bzw. M1Q-Population berechneten durchschnittlichen jährlichen Wachstumsraten der Prävalenz in den Analysejahren 2017 bis 2022. Angewendet auf die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation prognostiziert der pU bis zum Jahr 2030 einen Anstieg auf 24 513 bis 25 458 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Guselkumab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, davon:	21 445–22 272	Die Angaben des pU sind mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind u. a. ▪ nur teilweise nachzuvollziehende Berücksichtigung von Verordnungen und ▪ potenzielle Doppelerfassung von Patientinnen und Patienten in den einzelnen Fragestellungen. Im Vergleich zu früheren Verfahren beziehen sich die Patientenzahlen auf Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel innerhalb des Betrachtungsjahrs statt über einen Zeitraum mehrerer Jahre.
	Erwachsene, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen ^b (Fragestellung 1)	12 098–12 620	
	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 (Fragestellung 2)	9347–9652	
a. Angaben des pU b. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um Patientinnen und Patienten, die noch kein unzureichendes Ansprechen und noch keine Unverträglichkeit auf ein Biologikum gehabt haben. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen benannt:

- Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 1):
 - Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab
- Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 2):
 - Adalimumab oder Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab

Der pU liefert für Mirikizumab und Upadacitinib keine Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten.

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Infliximab macht der pU Angaben für die intravenöse (i. v.) Gabe [16]. Eine subkutane (s. c.) Darreichungsform [17] ist, wie der pU auch anmerkt, ebenfalls verfügbar. Für sie ergeben sich abweichende Kosten. Bei Vedolizumab macht der pU Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten für die i. v. Gabe [18] und die s. c. Gabe [19].

Der pU bezieht sich bei der Berechnung der Arzneimittelkosten ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die Colitis ulcerosa eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,16,18-26].

Da in den Fachinformationen von Guselkumab sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien [1,16,18-26] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, legt der pU rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde, auch wenn die tatsächliche

Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Für Guselkumab, Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab (i. v.) besteht laut Fachinformationen [1,18,20,23,24,27] bei Wirkverlust oder unzureichendem Ansprechen die Möglichkeit, die Dosisfrequenz (und damit die Behandlungshäufigkeit) zu erhöhen. Dies berücksichtigt der pU nicht.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Guselkumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,16,18-26].

Es besteht laut Fachinformationen [1,18,20,21,23,24,27] bei Wirkverlust oder unzureichendem Ansprechen die Möglichkeit, die Dosisfrequenz (betrifft Guselkumab, Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab [i. v.]) bzw. die Dosis (betrifft Guselkumab und Golimumab) zu erhöhen. Daraus ergibt sich eine höhere Anzahl an Behandlungstagen sowie ein höherer Verbrauch pro Gabe. Dies berücksichtigt der pU nicht. Er führt dazu aus, dass er lediglich die Standarddosierungen der Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe zugrunde legt.

Der Verbrauch von Infliximab (i. v.) und Golimumab richtet sich gemäß den Fachinformationen [16,21] nach dem Körpergewicht. Zur Berechnung des Verbrauches legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [28] zugrunde.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Guselkumab und den zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2025 wieder.

Es ergeben sich für Infliximab (i. v.) bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt ausschließlich für Infliximab (i. v.) und Vedolizumab (i. v.) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Diese bestehen aus Kosten für eine Zusatzpauschale für die ambulante Beobachtung und Betreuung mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden (Gebührenordnungsposition 01510 gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab). Dies ist gemäß den Angaben in den Fachinformationen [16,18] nachvollziehbar und plausibel.

Der pU beschreibt zudem, dass er mit Fokus auf die Erhaltungstherapie auf die Berücksichtigung von zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die nur einmalig vor Therapiebeginn anfallen, verzichtet. Für Adalimumab, Golimumab, Infliximab (i. v.), Tofacitinib und Ustekinumab müssen Patientinnen und Patienten jedoch gemäß den Fachinformationen [16,20,21,23,24,26] zum Beispiel hinsichtlich Tuberkulose engmaschig während der Behandlung überwacht werden. Hierfür berücksichtigt der pU keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Des Weiteren fallen für Filgotinib Kontrolluntersuchungen verschiedener Blutwerte an [25].

Der pU berücksichtigt für Infliximab (i. v.) und Vedolizumab (i. v.) Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe. Dafür setzt der pU Kosten in Höhe von 100 € je Zubereitung für die vom ihm herangezogenen Präparate an. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind je applikationsfertiger Einheit zum Stand 01.06.2025 plausibel [29].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Guselkumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 17 363,97 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und sind als Untergrenze plausibel. Bei höherer Dosis und höherer Dosisfrequenz können als Obergrenze auch höhere Arzneimittelkosten entstehen (siehe Abschnitte II 2.1 und II 2.2).

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien bestehen mit Ausnahme von Infliximab und Vedolizumab (i. v.) ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Infliximab und Vedolizumab (i. v.) enthalten zusätzlich Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Für Adalimumab sind die Arzneimittelkosten als Untergrenze plausibel. Bei höherer Dosisfrequenz können als Obergrenze auch höhere Arzneimittelkosten entstehen (siehe Abschnitte II 2.1 und II 2.2). Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Für Golimumab sind die Arzneimittelkosten als Untergrenze plausibel. Bei höherer Dosis können als Obergrenze auch höhere Arzneimittelkosten entstehen (siehe Abschnitte II 2.1 und II 2.2). Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Für Infliximab i. v. sind die Arzneimittelkosten überschätzt, da der pU den Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags nicht berücksichtigt. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Für Ozanimod, Filgotinib und Tofacitinib liegen die Arzneimittelkosten trotz einer Rundung der Kosten pro Tablette bzw. Kapsel in einer plausiblen Größenordnung. Es fallen für Filgotinib und Tofacitinib Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Die Arzneimittelkosten für Ustekinumab sind als Untergrenze plausibel. Bei höherer Dosisfrequenz können als Obergrenze auch höhere Arzneimittelkosten entstehen (siehe Abschnitte II 2.1 und II 2.2). Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Die Arzneimittelkosten für Vedolizumab (s. c.) sind plausibel und für Vedolizumab i. v. als Untergrenze plausibel. Bei höherer Dosisfrequenz können als Obergrenze auch höhere Arzneimittelkosten entstehen (siehe Abschnitte II 2.1 und II 2.2). Die Angaben für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe für die i. v. Darreichungsform sind plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Guselkumab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1 und 2)	17 363,97	0	0	17 363,97	Die Jahrestherapiekosten sind als Untergrenze plausibel. Bei höherer Dosis und höherer Dosisfrequenz können als Obergrenze auch höhere Jahrestherapiekosten entstehen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Adalimumab	siehe oben	12 193,92	0	0	12 193,92	Die Arzneimittelkosten sind als Untergrenze plausibel. Bei höherer Dosis und höherer Dosisfrequenz können als Obergrenze auch höhere Arzneimittelkosten entstehen. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Golimumab		11 037,26	0	0	11 037,26	Die Arzneimittelkosten sind als Untergrenze plausibel. Bei höherer Dosis können als Obergrenze auch höhere Arzneimittelkosten entstehen. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Infliximab i. v.	siehe oben	18 141,76	356,85	650,00	19 148,61	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU den Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags nicht berücksichtigt. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Ozanimod		19 213,60	0	0	19 213,60	Die Angaben liegen trotz einer Rundung der Kosten pro Kapsel in einer plausiblen Größenordnung.
Ustekinumab		23 597,63	0	0	23 597,63	Die Arzneimittelkosten sind als Untergrenze plausibel. Bei höherer Dosisfrequenz können als Obergrenze auch höhere Arzneimittelkosten entstehen. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Vedolizumab s. c.		14 783,04	0	0	14 783,04	Die Arzneimittelkosten sind für die s. c. Darreichungsform und für die i. v. Darreichungsform als Untergrenze plausibel. Bei höherer Dosisfrequenz können als Obergrenze auch höhere Arzneimittelkosten entstehen. Die Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die i. v. Darreichungsform plausibel.
Vedolizumab i. v.		14 847,56	356,85	650,00	15 854,41	
Mirikizumab		keine Angabe				-

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Filgotinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein	11 661,75	0	0	11 661,75	Die Arzneimittelkosten liegen trotz einer Rundung der Kosten pro Tablette in einer plausiblen Größenordnung. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Tofacitinib		11 723,80	0	0	11 723,80	
Upadacitinib	Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 2)	keine Angabe				-

a. Angaben des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; pU: pharmazeutischer Unternehmer; s. c.: subkutan

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt, dass eine belastbare quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Guselkumab sowie eine fundierte Beurteilung der künftigen Entwicklung mit erheblichen Unsicherheiten behaftet ist, da zahlreiche Einflussgrößen einbezogen werden müssen. Er geht angesichts der Symptomatik davon aus, dass die kontinuierliche Therapie mit konventionellen systemischen Therapien und Biologika vorwiegend im ambulanten Sektor erfolgt.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 C, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Janssen-Cilag International. Fachinformation. Tremfya 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Tremfya 100 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [Stand: 05/2025]. 2025.
2. Gesundheitsforen Leipzig. STROSA Bericht: 'Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn - Häufigkeit und Biologika-Versorgung der Patienten in Deutschland'. 2025.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2025.html?nn=732114&cms_dlConfirm=true&cms_calledFromDoc=732114.
4. Europäische Kommission. Union Register of medicinal products for human use; product Information Skyrizi [online]. 2025 [Zugriff: 01.07.2025]. URL: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1361.htm>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-52_tofacitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Filgotinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-155_filgotinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v2-0.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ozanimod (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-166_ozanimod_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v2-0.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Upadacitinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-91_upadacitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mirikizumab (Colitis Ulcerosa); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 16.10.2023]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-73>.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Etrasimod (Colitis ulcerosa); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 22.07.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-42>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Risankizumab (Colitis ulcerosa); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 02.12.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-84>.
12. 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: Colitis ulcerosa, vorbehandelt) [online]. 2025 [Zugriff: 01.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7070/2025-02-20_AM-RL-XII_Risankizumab_D-1090_BAnz.pdf.
13. 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); Etrasimod (Colitis ulcerosa, vorbehandelt, ≥ 16 Jahre) [online]. 2024 [Zugriff: 01.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6837/2024-10-02_AM-RL-XII_Etrasimod_D-1051_BAnz.pdf.
14. Dignass A, Blumenstein I, Schwedhelm C et al. Inadequate Therapy Response on Advanced Therapy in Ulcerative Colitis Adult Patients: A Retrospective Analysis of German Health Claims Data. United European Gastroenterol J 2025; 13(5): 710-718. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12755>.
15. Holstiege J, Klimke K, Akmatov M 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 [online]. 2021 [Zugriff: 20.05.2025]. URL: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/117/VA_21-03_Bericht_Biologika_V2-2021-05-12.pdf.
16. Janssen Biologics. Fachinformation. Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 03/2025]. 2025.
17. Celltrion Healthcare Hungary. Remsima 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Remsima 120 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 01.2025 [Zugriff: 03.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
18. Takeda Pharma. Fachinformation. ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 03/2025]. 2025.

19. Takeda Pharma. Fachinformation. ENTYVIO 108 mg Injektionslösung [Stand: 03/2025]. 2025.
20. AbbVie Deutschland. Fachinformation. Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen [Stand: 07/2024]. 2024.
21. Janssen Biologics. Fachinformation SIMPONI 50 mg Injektionslösung vorgefüllter Injektor / Fertigspritze [Stand: 10/2024]. 2024.
22. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Zeposia Hartkapseln [Stand: 03/2025]. 2025.
23. Janssen-Cilag International. Fachinformation. STELARA 45 mg Injektionslösung, STELARA 45 mg/-90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: 03/2025]. 2025.
24. Janssen-Cilag International. Fachinformation. STELARA 45 mg Injektionslösung, STELARA 45 mg/-90 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [Stand: 03/2025]. 2025.
25. Alfasigma. Fachinformation Jyseleca Filmtabletten [Stand: 08/2024]. 2024.
26. Pfizer Europe. Fachinformation XELJANZ 5 mg/10 mg Filmtabletten [Stand: 02/2025]. 2025.
27. Janssen-Cilag International. Fachinformation. Tremfya 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 05/2025]. 2025.
28. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse). Stand: 27. März 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 04.04.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.
29. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.