

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Guselkumab (Tremfya®)*

Johnson & Johnson

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 30.05.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....</b>	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen .....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	12
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	36
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	42
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	45

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	13
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-7: Übersicht über die Ergebnisse zu den Endpunkten der Studien GALAXI 1, der gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der Metaanalyse (Guselkumab vs. Ustekinumab, Teilpopulation A).....	17
Tabelle 1-8: Übersicht über die Ergebnisse zu den Endpunkten der Studien GALAXI 1, der gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der Metaanalyse (Guselkumab vs. Ustekinumab, Teilpopulation B).....	20
Tabelle 1-9: Übersicht über die Ergebnisse zu den Endpunkten der Studie VEGA (Guselkumab vs. Golimumab, Colitis Ulcerosa - Teilpopulation A).....	26
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	42
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	43

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alanin-Aminotransferase
Alpha-ID	Identifikationsnummer für Diagnosen
AMNutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Abdomineller Schmerz (abdominal pain)
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSFS	Bristol Stool Form Scale
CD64	<i>Cluster of Differentiation 64</i>
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CHO	<i>Chinese-Hamster-Ovary</i>
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CU	Colitis Ulcerosa
DNA	Desoxyribonucleinsäure ( <i>deoxyribonucleic acid</i> )
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
Fc	<i>fragment crystallizable</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOL	Golimumab
GUS	Guselkumab
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification
IgG1 $\lambda$	Immunglobulin Klasse G Subklasse 1
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
mAk	Monoklonaler Antikörper
MC	Morbus Crohn

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MCID	Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference)
MCS	Mentaler Summenscore (Mental Component Score)
NA	Nicht verfügbar
NRS	Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale)
PCS	Physischer Summenscore (Physical Component Score)
PGIC	Patient's Global Impression of Change
PGIS	Patient's Global Impression of Severity
PRO-2	Abdomineller Schmerz und Stuhlfrequenz Komponenten aus dem CDAI Instrument
PROMIS-29	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
PZN	Pharmazentralnummer
q4w	Alle vier Wochen
q8w	Alle acht Wochen
RB	Rektale Blutungen
RR	Relatives Risiko
s.c.	subkutan (subcutaneous)
SF	Kurzfragebogen (Short Form)
SF (CDAI-Komponente)	Stuhlfrequenz
SOC	System Organ Class nach MedDRA oder Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TB	Tuberkulose
TNF	Tumornekrosefaktor
UE	Unerwünschte Ereignisse
UST	Ustekinumab
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur besseren Lesbarkeit wird im vorliegenden Dossier für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum für Personen jeglichen Geschlechtes verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Janssen-Cilag GmbH (örtlicher Vertreter)
<b>Anschrift:</b>	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Janssen-Cilag International NV
<b>Anschrift:</b>	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Guselkumab
<b>Handelsname:</b>	Tremfya®
<b>ATC-Code:</b>	L04AC16
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	42389
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	13653695 14261684 14357355 16222553 19480066 19480089 19480095 19480155 19480072
<b>ICD-10-GM-Code (Morbus Crohn)</b>	K50.- Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis] [Morbus Crohn] (K50.0, K50.1, K50.8-, K50.9)
<b>Alpha-ID (Morbus Crohn)</b>	1 I5643 K50.0    Crohn-Ileitis 1 I5642 K50.0    Crohn-Krankheit des Dünndarmes 1 I87833 K50.0    Crohn-Krankheit des Duodenums 1 I87846 K50.0    Crohn-Krankheit des Ileums 1 I87848 K50.0    Crohn-Krankheit des Jejunums 1 I87894 K50.0    Enteritis regionalis des Duodenums 1 I87847 K50.0    Enteritis regionalis des Ileums 1 I87849 K50.0    Enteritis regionalis des Jejunums 1 I16942 K50.0    Ileitis diffusa 1 I16938 K50.0    Ileitis regionalis 1 I16939 K50.0    Ileitis segmentalis 1 I16941 K50.0    Ileitis terminalis 1 I5644 K50.0    Ileitis ulcerosa chronica stenosans 1 I5645 K50.0    Morbus Crohn des Dünndarmes 1 I91437 K50.0    Regionale Dünndarmenteritis 1 I91481 K50.0    Regionale Ileumentzündung

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1 I91480 K50.0	Terminale Ileumentzündung
1 I5649 K50.1	Colitis granulomatosa
1 I26050 K50.1	Colitis granulomatosa regionalis
1 I26051 K50.1	Colitis gravis regionalis
1 I26049 K50.1	Colitis regionalis
1 I5646 K50.1	Crohn-Krankheit des Dickdarmes
1 I87895 K50.1	Crohn-Krankheit des Kolons
1 I87851 K50.1	Crohn-Krankheit des Rektums
1 I87850 K50.1	Enteritis regionalis des Dickdarmes
1 I87896 K50.1	Enteritis regionalis des Kolons
1 I87852 K50.1	Enteritis regionalis des Rektums
1 I74929 K50.1	Granulomatöse Kolitis
1 I5648 K50.1	Kolonenteritis
1 I5650 K50.1	Morbus Crohn des Dickdarmes
1 I5647 K50.1	Morbus Crohn des Kolons
1 I5651 K50.1	Morbus Crohn des Rektums
0 I5652 K50.8	Enteritis des Dünndarmes und des Kolons
1 I115933 K50.80	Crohn-Krankheit des Magens
1 I115934 K50.81	Crohn-Krankheit der Speiseröhre
1 I133766 K50.82	Crohn-Krankheit der Speiseröhre und des Magen-Darm-Traktes, mehrere Teilbereiche betreffend
1 I87913 K50.82	Crohn-Krankheit des Dünndarmes und des Dickdarmes
1 I99515 K50.82	Crohn-Krankheit des Dünndarmes und des Dickdarmes mit Abszess
1 I87914 K50.82	Enteritis regionalis des Dünndarmes und des Dickdarmes
1 I18513 K50.9	Crohn-Krankheit
1 I66702 K50.9	Crohn-Krankheit mit Abszess
1 I18514 K50.9	Enteritis regionalis
1 I18516 K50.9	Enteritis segmentalis
1 I86992 K50.9	Granulomatöse Enteritis
1 I18515 K50.9	Ileocolitis regionalis
1 I18518 K50.9	Morbus Crohn
1 I70685 K50.9	Regionale Enteritis
1 I18517 K50.9	Regionale Ileokolitis
1 I90523 K50.9+ M07.49*	Arthritis bei Crohn-Krankheit
1 I90520 K50.9+ M07.49*	Arthritis bei regionaler Enteritis
1 I90521 K50.9+ M07.49*	Arthropathie bei Crohn-Krankheit
1 I90522 K50.9+ M07.49*	Arthropathie bei Enteritis regionalis
1 I99596 K50.9+ M09.19*	Juvenile Arthritis bei Crohn-Krankheit
1 I99595 K50.9+ M09.19*	Juvenile Arthritis bei Enteritis regionalis

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>ICD-10-GM-Code (Colitis ulcerosa)</b>	K51.- Colitis ulcerosa: K51.0, K51.2, K51.3, K51.4, K51.5, K51.8, K51.9.
<b>Alpha-ID (Colitis ulcerosa)</b>	1 I115935 K51.0   Backwash-Ileitis 1 I5655 K51.0   Chronische Enterocolitis ulcerosa 1 I5658 K51.0   Chronische Ileocolitis ulcerosa 1 I115712 K51.0   Chronische ulzeröse Pankolitis 1 I5654 K51.0   Enterocolitis ulcerosa 1 I5657 K51.0   Ileocolitis ulcerosa 1 I115936 K51.0   Subtotale ulzeröse chronische Kolitis 1 I5653 K51.0   Ulzeröse Enterokolitis 1 I5656 K51.0   Ulzeröse Ileokolitis 1 I5661 K51.2   Chronische Proktitis ulcerosa 1 I5660 K51.2   Proktitis ulcerosa 1 I5659 K51.2   Ulzeröse Proktitis 1 I5664 K51.3   Chronische Rectosigmoiditis ulcerosa 1 I79220 K51.3   Chronische ulzeröse Proktosigmoiditis 1 I21559 K51.3   Idiopathische Proktokolitis 1 I21557 K51.3   Proktokolitis 1 I5663 K51.3   Rectosigmoiditis ulcerosa 1 I21558 K51.3   Rektokolitis 1 I5666 K51.3   Schleimhautproktokolitis 1 I5662 K51.3   Ulzeröse Rektosigmoiditis 1 I74949 K51.4   Colitis polyposa 1 I115704 K51.4   Entzündeter Kolonpolyp 1 I115937 K51.4   Inflammatorische Polypen des Kolons 1 I5665 K51.4   Pseudopolyposis coli 1 I115939 K51.5   Hemikolitis, links 1 I115938 K51.5   Linksseitige Kolitis 1 I26048 K51.9   Chronische Colitis ulcerosa 1 I26043 K51.9   Chronische Enteritis ulcerosa 1 I26045 K51.9   Chronische Gastroenteritis ulcerosa 1 I70691 K51.9   Chronische ulzeröse Enteritis 1 I26047 K51.9   Colitis chronica purulenta 1 I26042 K51.9   Colitis ulcerosa 1 I26044 K51.9   Enteritis ulcerosa 1 I26046 K51.9   Gastroenteritis ulcerosa 1 I119440 K51.9   UC [Colitis ulcerosa] 1 I90477 K51.9+ M07.59*   Arthritis bei Colitis ulcerosa 1 I99597 K51.9+ M09.29*   Juvenile Arthritis bei Colitis ulcerosa
Alpha-ID: Identifikationsnummer für Diagnosen; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: AnatomischTherapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification; PZN: Pharmazentralnummer	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)		Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<b>Anwendungsgebiet 1 (Morbus Crohn):</b> Tremfya ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven <u>Morbus Crohn</u> indiziert, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	<b>Teilanwendungsgebiet A (Morbus Crohn):</b> Tremfya ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn indiziert, die auf eine <u>konventionelle Therapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	05. Mai 2025	A
	<b>Teilanwendungsgebiet B (Morbus Crohn):</b> Tremfya ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn indiziert, die auf eine <u>Biologikatherapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	05. Mai 2025	B
<b>Anwendungsgebiet 2 (Colitis Ulcerosa):</b> Tremfya ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver <u>Colitis ulcerosa</u> indiziert, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf	<b>Teilanwendungsgebiet A (Colitis Ulcerosa):</b> Tremfya ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa indiziert, die auf eine <u>konventionelle Therapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf	24. April 2025	C

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	ansprechen oder diese nicht vertragen haben.		
	<b>Teilanwendungsgebiet B (Colitis Ulcerosa):</b> Tremfya ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa indiziert, die auf eine <u>Biologikatherapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	24. April 2025	
a: Angabe „A“ bis „Z“.			

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Tremfya, als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).	24. November 2020
Tremfya ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	10. November 2017

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>	
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Tremfya ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven <u>Morbus Crohn</u> indiziert,	<b>Teilanwendungsgebiet A (Morbus Crohn):</b> die auf eine <u>konventionelle Therapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) <i>oder</i> Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) <i>oder</i> Interleukin-Inhibitor ( <u>Ustekinumab</u> ).
		<b>Teilanwendungsgebiet B (Morbus Crohn):</b> die auf eine <u>Biologikatherapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) <i>oder</i> Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) <i>oder</i> Interleukin-Inhibitor ( <u>Ustekinumab</u> ).
C	Tremfya ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver <u>Colitis ulcerosa</u> indiziert,	<b>Teilanwendungsgebiet A (Colitis Ulcerosa):</b> die auf eine <u>konventionelle Therapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	Adalimumab <i>oder</i> <u>Golimumab</u> <i>oder</i> Infliximab <i>oder</i> Ozanimod <i>oder</i> Ustekinumab <i>oder</i> Vedolizumab
		<b>Teilanwendungsgebiet B (Colitis Ulcerosa):</b> die auf eine <u>Biologikatherapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	Adalimumab <i>oder</i> Filgotinib <i>oder</i> Golimumab <i>oder</i> Infliximab <i>oder</i>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

			Ozanimod oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>			

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

### **Anwendungsgebiet 1 (Morbus Crohn):**

Für den Wirkstoff Guselkumab nahm die Janssen-Cilag GmbH am 20.07.2017 für die Indikation mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AMNutzenV) beim G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2017-B-091). Ein weiteres von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführtes Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV fand am 22.12.2021 statt (Vorgangsnummer 2021-B-362). Der G-BA führte dort für die zuvor genannten Teilanwendungsgebiete separate zweckmäßige Vergleichstherapien auf. Diese wurde im letzten vorliegenden Beschluss im Anwendungsgebiet bestätigt (Upadacitinib, Vorgangsnummer 2023-05-01-D-926).

Für das **Teilanwendungsgebiet A (Morbus Crohn)** „Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)

Johnson & Johnson folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und zeigt Daten für den Vergleich gegen Ustekinumab.

Für das **Teilanwendungsgebiet B (Morbus Crohn)** „Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)

Johnson & Johnson folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und zeigt Daten für den Vergleich gegen **Ustekinumab**.

**Anwendungsgebiet 2 (Colitis Ulcerosa)**

Für den Wirkstoff Guselkumab nahm die Janssen-Cilag GmbH am 27.05.2020 für die Indikation mittelschwere bis schwere aktive Colitis Ulcerosa nach § 8 AMNutzenv bei G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2020-B-069). Der G-BA führte dort für die zuvor genannten Teilanwendungsgebiete separate zweckmäßige Vergleichstherapien auf. Seit Durchführung des Beratungsgesprächs im Jahr 2020 wurden im Anwendungsgebiet mehrere Verfahren durchgeführt. In diesem Rahmen erfolgten Anpassungen der zVT, zuletzt im Verfahren zu Mirikizumab (Vorgangsnummer: 2023-07-15-D-950). Die aktuelle zVT im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere aktive Colitis Ulcerosa bei erwachsenen Patienten ergibt sich aus dem letzten Beschluss im gleichen Anwendungsgebiet vom 20.02.2025 im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verfo zum Wirkstoff Risankizumab.

Für das **Teilanwendungsgebiet A (Colitis Ulcerosa)** „Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen“ lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Johnson & Johnson folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und zeigt Daten für den Vergleich gegen **Golimumab**.

Für das **Teilanwendungsgebiet B (Colitis Ulcerosa)** „Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen:

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

Für das Teilanwendungsgebiet B (Colitis ulcerosa) wurde keine direktvergleichende Studie gegen die zVT identifiziert.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

### Anwendungsgebiet 1 (Morbus Crohn)

#### Teilanwendungsgebiet A

Guselkumab ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn indiziert, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab in der Teilpopulation A (erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiver Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben) ergibt sich aus den Ergebnissen der Metaanalyse aus GALAXI 1 und den gepoolten Daten von GALAXI 2/GALAXI 3. Ist diese Herangehensweise für einzelne Endpunkte nicht möglich, wird die gepoolte Evidenz aus den Phase-III-Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 unter qualitativer Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie GALAXI 1 als Grundlage zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Es werden Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berichtet. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird in den jeweiligen Kategorien und in der Gesamtschau diskutiert.

Tabelle 1-7 zeigt in einer Übersicht die statistisch signifikanten und patientenrelevanten Ergebnisse zu Woche 48. Auf Basis dieser Ergebnisse wird nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen der Zusatznutzen für Guselkumab in der Teilpopulation A abgeleitet.

Tabelle 1-7: Übersicht über die Ergebnisse zu den Endpunkten der Studien GALAXI 1, der gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der Metaanalyse (Guselkumab vs. Ustekinumab, Teilpopulation A)

<b>Ergebnisse zu den Endpunkten der Studien GALAXI 1, der gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der Metaanalyse (Guselkumab vs. Ustekinumab)</b>			
<b>Gesamtbewertung</b>			
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens:			
<b>Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>			
Endpunkt	GALAXI 1 GUS (%) vs. UST (%)	Pooling GALAXI 2/3 GUS (%) vs. UST (%)	Metaanalyse RR

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	RR [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48	RR [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48	[95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48
<b>Mortalität</b>			
In den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 sind keine Todesfälle aufgetreten.			
<b>Morbidität</b>			
<b>Mukosaheilung</b>			
Endoskopische Remission	24,1% vs. 7,7% 3,10 [0,69; 13,98] p=0,1400	29,3% vs. 20,0% 1,47 [0,96; 2,24] p=0,0765	1,58 [1,06; 2,37] (p=0,026)
Endoskopisches Ansprechen	48,3% vs. 42,3% 1,22 [0,69; 2,15] p=0,4967	51,4% vs. 42,9% 1,21 [0,94; 1,55] p=0,1330	1,19 [0,95; 1,50] (p=0,137)
Endoskopische Heilung	31,0% vs. 7,7% 4,03 [0,94; 17,25] p=0,0606	35,0% vs. 22,9% 1,52 [1,04; 2,23] p=0,0288	1,69 [1,17; 2,43] (p=0,005)
<b>PRO-2 Remission (einschließlich Subkomponenten SF und AP), Anhaltende PRO-2 Remission, Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission, Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90-Tage)</b>			
PRO-2 Remission	62,1% vs. 65,4% 0,94 [0,64; 1,41] p=0,7802	66,4% vs. 66,4% 1,00 [0,85; 1,18] p=0,9830	0,99 [0,85; 1,16] (p=0,916)
Stuhlfrequenz Score $\leq 3$	69,0% vs. 73,1% 0,94 [0,67; 1,31] p=0,7180	77,9% vs. 75,7% 1,03 [0,90; 1,17] p=0,6655	1,01 [0,90; 1,15] (p=0,811)
Abdomineller Schmerz Score $\leq 1$	72,4% vs. 84,6% 0,85 [0,65; 1,13] p=0,2685	72,9% vs. 76,4% 0,96 [0,83; 1,10] p=0,5195	0,94 [0,83; 1,06] (p=0,291)
Anhaltende PRO-2 Remission	48,3% vs. 46,2% 1,04 [0,60; 1,80] p=0,8934	44,3% vs. 45,7% 0,97 [0,75; 1,26] p=0,8387	0,98 [0,78; 1,24] (p=0,876)
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission	51,7% vs. 65,4% 0,79 [0,50; 1,25] p=0,3146	62,9% vs. 65,0% 0,97 [0,81; 1,15] p=0,7122	0,94 [0,80; 1,11] (p=0,445)
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90-Tage)	51,7% vs. 65,4% 0,79 [0,50; 1,25] p=0,3146	62,9% vs. 64,3% 0,98 [0,82; 1,17] p=0,8133	0,95 [0,80; 1,12] (p=0,516)
<b>PROMIS-29 Symptomskalen (Schmerzbeeinträchtigung, Fatigue, Schlafstörungen, Physische Funktionen, Schmerzintensität NRS)</b>			
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung (nur Schmerzintensität NRS)			
<b>PROMIS Fatigue SF-7a und PROMIS Fatigue SF-5a</b>			
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1 und den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3.			
Weitere patientenberichtete Endpunkte der Morbidität (EQ-5D VAS, PGIC, PGIS, BSFS, AP-NRS)			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.			
(MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen			
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung (nur Operation (MC-bedingt)).			
Fistelfreiheit (post hoc), Fistelansprechen und Vollständiges Fistelansprechen			
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.			
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Depressivität, Angst, Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten) einschließlich MCS und PCS			
PROMIS-29 - Angst Schwellenwert $\geq 6,20$	58,6% vs. 30,8% 1,92 [1,00; 3,67] p=0,0497	NA	NA
In den weiteren PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, einschließlich MCS und PCS, gibt es <b>keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1 und den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3.			
IBDQ (einschließlich Subdomänen)			
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.			
<b>Verträglichkeit</b>			
Gesamtrate UE, Schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führen			
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab			
Gesamtrate UE, Schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führen (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)			
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.			
Signifikante SOC (Gesamtrate UE, Schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten)			
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.			
Signifikante PT			
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.			
UE von besonderem Interesse			
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungen: AP: Abdomineller Schmerz (abdominal pain); BSFS: Bristol Stool Form Scale; C-SSR: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; GUS: Guselkumab; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); MCS: Mentaler Summenscore (Mental Component Score); NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); PCS: Physischer Summenscore (Physical Component Score); PGIC: Patient's Global Impression of Change; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; PRO-2: Abdomineller Schmerz und Stuhlfrequenz Komponenten aus dem CDAI Instrument; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RR: Relatives Risiko; SF: Kurzfragebogen (Short Form); SF: Stuhlfrequenz; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UST: Ustekinumab; VAS: Visuelle Analogskala

**Teilanwendungsgebiet B**

Guselkumab ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn indiziert, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab in der Teilpopulation B (erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiver Morbus Crohn, die auf eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben) ergibt sich aus den Ergebnissen der Metaanalyse aus GALAXI 1 und den gepoolten Daten von GALAXI 2/GALAXI 3. Ist diese Herangehensweise für einzelne Endpunkte nicht möglich, wird die gepoolte Evidenz aus den Phase-III-Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 unter qualitativer Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie GALAXI 1 als Grundlage zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Es werden Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berichtet. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird in den jeweiligen Kategorien und in der Gesamtschau diskutiert. Tabelle 1-8 zeigt in einer Übersicht die statistisch signifikanten und patientenrelevanten Ergebnisse zu Woche 48. Auf Basis dieser Ergebnisse wird nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen der Zusatznutzen für Guselkumab in der Teilpopulation B abgeleitet. Tabelle 1-8 zeigt in einer Übersicht die statistisch signifikanten und patientenrelevanten Ergebnisse zu Woche 48. Auf Basis dieser Ergebnisse wird nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen der Zusatznutzen für Guselkumab in der Teilpopulation B abgeleitet.

Tabelle 1-8: Übersicht über die Ergebnisse zu den Endpunkten der Studien GALAXI 1, der gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der Metaanalyse (Guselkumab vs. Ustekinumab, Teilpopulation B)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Ergebnisse zu den Endpunkten der Studien GALAXI 1, der gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der Metaanalyse (Guselkumab vs. Ustekinumab)</b>			
<b>Gesamtbewertung</b>			
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: <b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>			
<b>Endpunkt</b>	<b>GALAXI 1 GUS (%) vs. UST (%) RR [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48</b>	<b>Pooling GALAXI 2/3 GUS (%) vs. UST (%) RR [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48</b>	<b>Metaanalyse RR [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48</b>
<b>Mortalität</b>			
In den Studie GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 sind keine Todesfälle aufgetreten.			
<b>Morbidität</b>			
<b>Mukosaheilung</b>			
Endoskopische Remission	12,5% vs. 5,4% 1,24 [0,26; 5,83] p=0,7871	20,4% vs. 15,0% 1,38 [0,85; 2,24] p=0,1963	1,43 [0,90; 2,26] (p=0,130)
Endoskopisches Ansprechen	40,6% vs. 21,6% 1,74 [0,85; 3,57] p=0,1313	43,3% vs. 33,8% 1,26 [0,95; 1,67] p=0,1018	1,36 [1,04; 1,76] (p=0,023)
Endoskopische Heilung	15,6% vs. 8,1% 1,03 [0,29; 3,61] p=0,9610	26,1% vs. 18,8% 1,41 [0,93; 2,14] p=0,1097	1,44 [0,97; 2,14] (p=0,073)
<b>PRO-2 Remission (einschließlich Subkomponenten SF und AP), Anhaltende PRO-2 Remission, Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission, Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90-Tage)</b>			
PRO-2 Remission	53,1% vs. 40,5% 1,31 [0,79; 2,19] p=0,2939	58,0% vs. 50,6% 1,14 [0,93; 1,40] p=0,1967	1,17 [0,97; 1,41] (p=0,104)
Abdomineller Schmerz Score ≤1	75,0% vs. 48,6% 1,55 [1,05; 2,28] p=0,0267	65,0% vs. 62,5% 1,04 [0,88; 1,23] p=0,6753	1,11 [0,95; 1,29] (p=0,172)
Stuhlfrequenz Score ≤3	62,5% vs. 56,8% 1,10 [0,75; 1,63] p=0,6192	71,3% vs. 61,9% 1,15 [0,98; 1,34] p=0,0856	1,14 [0,99; 1,32] (p=0,070)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Ergebnisse zu den Endpunkten der Studien GALAXI 1, der gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der Metaanalyse (Guselkumab vs. Ustekinumab)</b>			
<b>Gesamtbewertung</b>			
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: <b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>			
<b>Endpunkt</b>	<b>GALAXI 1 GUS (%) vs. UST (%) RR [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48</b>	<b>Pooling GALAXI 2/3 GUS (%) vs. UST (%) RR [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48</b>	<b>Metaanalyse RR [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48</b>
Anhaltende PRO-2 Remission	40,6% vs. 27,0% 1,50 [0,77; 2,94] p=0,2380	45,9% vs. 31,9% 1,43 [1,07; 1,91] p=0,0147	1,45 [1,12; 1,88] (p=0,005)
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission	53,1% vs. 40,5% 1,34 [0,76; 2,34] p=0,3107	56,1% vs. 46,3% 1,21 [0,97; 1,50] p=0,0844	1,23 [1,01; 1,50] (p=0,044)
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90-Tage)	53,1% vs. 40,5% 1,34 [0,76; 2,34] p=0,3107	55,4% vs. 45,6% 1,21 [0,97; 1,50] p=0,0849	1,23 [1,01; 1,50] (p=0,044)
<b>PROMIS-29 Symptomskalen (Schmerzbeeinträchtigung, Fatigue, Schlafstörungen, Physische Funktionen, Schmerzintensität NRS)</b>			
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung (nur Schmerzintensität NRS).			
<b>PROMIS Fatigue SF-7a und PROMIS Fatigue SF-5a</b>			
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1 und den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3.			
<b>Weitere patientenberichtete Endpunkte der Morbidität</b>			
PGIC MCID ≥2	56,3% vs. 48,6% 1,16 [0,72; 1,85] p=0,5452	64,3% vs. 46,3% 1,38 [1,13; 1,70] p=0,0020	1,35 [1,12; 1,62] (p=0,002)
In den weiteren patientenberichteten Endpunkten (EQ-5D VAS, PGIS, BSFS, AP-NRS) der Morbidität, gibt es <b>keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1 und den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3.			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Ergebnisse zu den Endpunkten der Studien GALAXI 1, der gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der Metaanalyse (Guselkumab vs. Ustekinumab)</b>			
<b>Gesamtbewertung</b>			
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: <b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>			
<b>Endpunkt</b>	<b>GALAXI 1 GUS (%) vs. UST (%) RR [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48</b>	<b>Pooling GALAXI 2/3 GUS (%) vs. UST (%) RR [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48</b>	<b>Metaanalyse RR [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48</b>
<b>(MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen</b>			
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung (nur Operation (MC-bedingt)).			
<b>Fistelfreiheit (post hoc), Fistelansprechen und Vollständiges Fistelansprechen</b>			
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.			
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<b>PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Depressivität, Angst, Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten) einschließlich MCS und PCS</b>			
In den weiteren PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, einschließlich MCS und PCS, gibt es <b>keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1 und den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3.			
<b>IBDQ (einschließlich Subdomänen)</b>			
IBDQ – Gesamtscore Schwellenwert $\geq 28,8$	62,5% vs. 59,5% 1,05 [0,72; 1,53] p=0,8018	61,8% vs. 47,5% 1,29 [1,05; 1,59] p=0,0148	1,25 [1,04; 1,49] (p=0,016)
IBDQ Soziale Funktion Schwellenwert $\geq 4,5$	62,5% vs. 62,2% 1,00 [0,69; 1,46] p=0,9810	61,1% vs. 48,8% 1,24 [1,02; 1,52] p=0,0328	1,20 [1,01; 1,43] (p=0,044).
IBDQ Emotionale Funktion Schwellenwert $\geq 10,8$	53,1% vs. 62,2% 0,85 [0,56; 1,29] p=0,4550	55,4% vs. 40,6% 1,36 [1,08; 1,73] p=0,0101	1,24 [1,01; 1,52] (p=0,040)
In den weiteren IBDQ Subdomänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gibt es <b>keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Ergebnisse zu den Endpunkten der Studien GALAXI 1, der gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der Metaanalyse (Guselkumab vs. Ustekinumab)</b>			
<b>Gesamtbewertung</b>			
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: <b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>			
<b>Endpunkt</b>	<b>GALAXI 1 GUS (%) vs. UST (%) RR [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48</b>	<b>Pooling GALAXI 2/3 GUS (%) vs. UST (%) RR [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48</b>	<b>Metaanalyse RR [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48</b>
<b>Verträglichkeit</b>			
<b>Gesamtrate UE, Schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führen</b>			
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.			
<b>Gesamtrate UE, Schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führen (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)</b>			
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.			
<b>Signifikante SOC (Gesamtrate UE, Schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten)</b>			
Gesamtrate UE - SOC- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23,7% vs. 41,5% 0,57 [0,29; 1,13] p=0,1062	35,3% vs. 46,9% 0,75 [0,57; 0,98] p=0,0349	0,72 [0,56; 0,92] (p=0,010)
<b>Signifikante PT</b>			
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.			
<b>UE von besonderem Interesse (einschließlich C-SSRS)</b>			
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Ergebnisse zu den Endpunkten der Studien GALAXI 1, der gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der Metaanalyse (Guselkumab vs. Ustekinumab)</b>			
<b>Gesamtbewertung</b>			
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: <b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>			
<b>Endpunkt</b>	<b>GALAXI 1 GUS (%) vs. UST (%) RR [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48</b>	<b>Pooling GALAXI 2/3 GUS (%) vs. UST (%) RR [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48</b>	<b>Metaanalyse RR [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48</b>
Abkürzungen: AP: Abdomineller Schmerz (abdominal pain); BSFS: Bristol Stool Form Scale; C-SSR: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; GUS: Guselkumab; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); MCS: Mentaler Summenscore (Mental Component Score); NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); PCS: Physischer Summenscore (Physical Component Score); PGIC: Patient's Global Impression of Change; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; PRO-2: Abdomineller Schmerz und Stuhlfrequenz Komponenten aus dem CDAI Instrument; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RR: Relatives Risiko; SF: Kurzfragebogen (Short Form); SF: Stuhlfrequenz; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UST: Ustekinumab; VAS: Visuelle Analogskala			

**Anwendungsgebiet 2 (Colitis Ulcerosa)****Teilanwendungsgebiet A**

Guselkumab 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. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab in der Teilpopulation A (erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben) ergibt sich aus den Ergebnissen der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und aktiv-(Golimumab) kontrollierten Studie VEGA. Es werden Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berichtet. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird in den jeweiligen Kategorien und in der Gesamtschau diskutiert.

Tabelle 1-9 zeigt in einer Übersicht die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse zu Woche 38 (Wirksamkeitsendpunkte) und Woche 50 (Sicherheit und Verträglichkeit). Auf Basis dieser Ergebnisse wird der Zusatznutzen für Guselkumab in der Teilpopulation A abgeleitet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht über die Ergebnisse zu den Endpunkten der Studie VEGA (Guselkumab vs. Golimumab, Colitis Ulcerosa - Teilpopulation A)

<b>Ergebnisse zu den Endpunkten der Studie VEGA (Guselkumab vs. Golimumab)</b>
<b>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zu Woche 38</b>
<b>Gesamtbewertung</b> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: <b>Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
<b>Mortalität</b>
UE, die zum Tod führten 1,4% vs. 0% RR: NA [NA; NA] NA
<b>Morbidität</b>
<b>Mukosaheilung</b>
32,4% vs. 23,6% RR: 1,38 [0,81; 2,33]; p=0,2359
<b>Symptomatische Remission</b>
70,4% vs. 61,1% RR: 1,15 [0,91; 1,46]; p=0,2397
<b>Symptomatische Remission – Rektale Blutung Subscore 0</b>
78,9% vs. 62,5% RR: 1,26 [1,02; 1,57]; p=0,0337
<b>Symptomatische Remission – Stuhlfrequenz Subscore 0 oder 1</b>
81,7% vs. 66,7% RR: 1,23 [1,01; 1,49]; p=0,0434
<b>PROMIS-29 - Schlafstörungen Schwellenwert <math>\geq 6,20</math></b>
47,9% vs. 30,6% RR: 1,56 [1,03; 2,39]; p=0,0377
<b>PROMIS-29 - Weitere Symptomskalen (einschließlich Schmerzintensität NRS)</b>
<b>Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab</b>
<b>PROMIS Fatigue SF-7a Schwellenwert <math>\geq 8,07</math></b>
47,9% vs. 37,5% RR: 1,28 [0,87; 1,88]; p=0,2130
<b>PGIC <math>\geq 1</math> (ein wenig besser / mäßig besser oder viel besser)</b>
88,7% vs. 73,6% RR: 1,21 [1,03; 1,42]; p=0,0234
<b>PGIC <math>\geq 2</math> (mäßig besser oder viel besser)</b>
78,9% vs. 62,5% RR: 1,26 [1,02; 1,57]; p=0,0340
<b>CU-bedingte Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen zu Woche 50</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Ergebnisse zu den Endpunkten der Studie VEGA (Guselkumab vs. Golimumab)</b>
1,4% vs. 1,4% RR: 1,01 [0,06; 16,46]; p=0,9932
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten Schwellenwert $\geq 5,51$
67,6% vs. 50,0% RR: 1,35 [1,02; 1,79]; p=0,0359
IBDQ (einschließlich Subdomänen)
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab
<b>Verträglichkeit</b>
<b>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zu Woche 50</b>
Gesamtrate UE, Schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab
Gesamtrate UE, Schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab
Signifikante SOC (Gesamtrate UE, Schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten)
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in jeglichem Schweregrad
Signifikante PT
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Colitis ulcerosa Gesamt UE 5,6% vs. 23,6% RR: 0,24 [0,09; 0,66]; p=0,0060
UE von besonderem Interesse (einschließlich C-SSRS)
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in jeglichem Schweregrad
Abkürzungen: CU: Colitis ulcerosa; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht verfügbar; NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); PGIC: Patient's Global Impression of Change; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; PROMIS-Fatigue-SF-7a: PROMIS Fatigue Short Form 7a; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA oder Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

**Teilanwendungsgebiet B**

Für die Teilpopulation B wurden keine direktvergleichenden Studien zur zVT identifiziert.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>	
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Tremfya ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven <u>Morbus Crohn</u> indiziert,	<b>Teilanwendungsgebiet A (Morbus Crohn):</b> die auf eine <u>konventionelle Therapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	ja
B		<b>Teilanwendungsgebiet B (Morbus Crohn):</b> die auf eine <u>Biologikatherapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	ja
C	Tremfya ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver <u>Colitis ulcerosa</u> indiziert,	<b>Teilanwendungsgebiet A (Colitis Ulcerosa):</b> die auf eine <u>konventionelle Therapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	ja
		<b>Teilanwendungsgebiet B (Colitis Ulcerosa):</b> die auf eine <u>Biologikatherapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	nein

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen

verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

## **Anwendungsgebiet 1 (Morbus Crohn)**

### **Teilanwendungsgebiet A**

#### Mortalität

Die Mortalität wird nicht gesondert als prädefinierter Studienendpunkt betrachtet. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert wurden. In den Studie GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 sind keine Todesfälle aufgetreten.

#### Morbidität

Die klinisch erfasste bzw. vom Patienten berichtete Remission spiegelt häufig keine ausreichende Begrenzung der entzündlichen Aktivität wider. Studien haben gezeigt, dass bis zur Hälfte der Patienten in klinischer Remission nach wie vor Zeichen einer aktiven Erkrankung in der Endoskopie zeigen. Bei der Mukosaheilung handelt es sich gemäß nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlungen zur Behandlung des MC um ein langfristiges Therapieziel, das, je nach Operationalisierung, einen teilweisen oder fast vollständigen Rückgang der Entzündungsaktivität der Darmschleimhaut und das Abheilen von Ulzerationen abbildet.

Sie adressiert somit ein für die MC-Erkrankung charakteristisches Merkmal. Die Beurteilung der Mukosaheilung bzw. das Abheilen von Ulzerationen stellt daher neben den von Patienten direkt berichteten Symptomen eine weitere wichtige eigenständige, patientenrelevante Dimension in der Beurteilung der Entzündungsaktivität und der Wirksamkeit von Therapien bei MC dar. Für das vorliegende Dossier wird die Mukosaheilung über das *Endoskopische Ansprechen*, die *Endoskopische Remission* und die *Endoskopische Heilung* operationalisiert.

Für den Endpunkt *Endoskopische Remission*, operationalisiert als ein SES-CD Score  $\leq 2$ , zeigt sich in der metaanalytischen Zusammenfassung zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab (RR: 1,58 [1,06; 2,37] (p=0,026)) in der Teilpopulation A. Übereinstimmend zeigt sich auch für den Endpunkt *Endoskopische Heilung* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab in der metaanalytischen Zusammenfassung zu Woche 48 (RR: 1,69 [1,17; 2,43] (p=0,005)). Für den Endpunkt *Endoskopisches Ansprechen*, definiert als mindestens 50 %-ige Verbesserung des SES-CD Scores, zeigt sich zu Woche 48 ein numerischer Vorteil zugunsten von Guselkumab in der metaanalytischen Zusammenfassung (RR: 1,19 [0,95; 1,50]; (p=0,137)). Die Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der vollständigen randomisierten Population der Studie GALAXI 1 bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

Gleichzeitig werden für den MC charakteristische Symptome wie Bauchschmerzen und die Stuhlfrequenz bei einer Mehrheit der Patienten in beiden Studienarmen spürbar gelindert und bei über der Hälfte der Studienteilnehmer auch eine Kortikosteroidfreiheit zu Woche 48

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erreicht. Eine Erfassung der entzündlichen Aktivität durch bildgebende Verfahren, insbesondere endoskopische Untersuchungen, bildet das Krankheitsgeschehen über die symptomatische Krankheitsaktivität hinaus ab und spiegelt den Rückgang der intestinalen Entzündungsaktivität wider. Für eine ganzheitliche Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung bei MC ist es relevant, dass beide Aspekte, die Verbesserung der Symptomatik und die Mukosaheilung, betrachtet werden. Guselkumab zeigt statistisch signifikante Vorteile gegenüber Ustekinumab bei Abheilung von Ulzerationen und der objektiven Reduktion der mukosalen Entzündungsaktivität, was eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens widerspiegelt, die in ihrem Ausmaß beträchtlich ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie GALAXI 1 zeigt sich in der PROMIS-29 Skala Angst (Schwellenwert  $\geq 6,20$ ) zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Vorteil für Guselkumab (RR: 1,92 [1,00; 3,67];  $p=0,0497$ ). Im Guselkumab-Arm erreichen 58,6 % eine relevante Verbesserung verglichen mit 30,8 % im Ustekinumab-Arm. In den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigt sich ein numerischer Vorteil, der nicht statistisch signifikant ist. Eine metaanalytische Zusammenfassung wurde aufgrund der unterschiedlichen MCIDs bzw. Schwellenwerte nicht durchgeführt. Die weiteren Ergebnisse der Studien GALAXI 1 und den gepoolten Daten der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 (*PROMIS-29 Skalen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität* (einschließlich PCS und MCS) bzw. der metanalytischen Zusammenfassung (*IBDQ* (einschließlich Subdomänen)) zeigen vergleichbare Ergebnisse zu Ustekinumab in der Teilpopulation A. Auf dieser Basis ist für die Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Zusatznutzen nicht belegt.

Sicherheit und Verträglichkeit

Zusammenfassend zeigen sich in der Hauptanalyse in den Gesamtraten der UE und den UE von besonderem Interesse über alle Schweregrade hinweg keine signifikanten Vor- oder Nachteile für Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab in der Teilpopulation A. Im Rahmen des Zulassungsprozesses ergeben sich insgesamt keine neuen Sicherheitssignale. Das Sicherheitsprofil von Guselkumab im Anwendungsgebiet ist insgesamt konsistent mit dem bisher bekannten Sicherheitsprofil von Guselkumab.

Gesamtschau

Mit den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 liegt ein umfangreiches Studienprogramm aus drei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab im Teilanwendungsgebiet A der Indikation MC vor. Aus den gepoolten Daten der Phase-III-Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 in der metanalytischen Zusammenfassung mit der Phase-IIb-Studie GALAXI 1 ergibt sich ein robustes Evidenzpaket mit hoher Ergebnissicherheit. Mit den neuen Therapiestrategien mit Einsatz von Biologika oder Small Molecules kann erstmalig in hoher Häufigkeit eine Mukosaheilung erreicht werden, weshalb diese inzwischen ein primäres langfristiges Therapieziel darstellt. Die im vorliegenden Dossier präsentierte Metaanalyse belegt in diesem

wichtigen, patientenrelevanten Therapieziel einen signifikanten Vorteil von Guselkumab gegenüber Ustekinumab. Gleichzeitig führt die Behandlung mit Guselkumab zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung, die mit der durch eine verfügbare moderne und etablierte Therapie vergleichbar ist. Es ergibt sich daraus insgesamt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei Abheilung von Ulzerationen und der objektiven Reduktion der mukosalen Entzündungsaktivität, die in ihrem Ausmaß beträchtlich ist. Da die Wirksamkeit und Sicherheit in den weiteren Nutzenkategorien mit Ustekinumab vergleichbar ist, wird insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Guselkumab in der **Teilpopulation A** des mittelschweren bis schweren aktiven MC abgeleitet.

## Teilanwendungsgebiet B

### Mortalität

Die Mortalität wird nicht gesondert als prädefinierter Studienendpunkt betrachtet. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert wurden. In den Studie GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 sind keine Todesfälle aufgetreten.

### Morbidität

Die Ergebnisse zeigen insgesamt, dass durch die Behandlung mit Guselkumab zentrale Therapieziele des MC – eine zügige und anhaltende vollständige bzw. weitgehende Symptombefreiheit in Verbindung mit Kortikosteroidfreiheit und die Reduktion der objektiv-bewertbaren mukosalen Entzündungsaktivität – bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven MC, die auf eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, signifikant häufiger erreicht werden als mit Ustekinumab. Die Vorteile zeigen sich dabei konsistent in den Endpunkten *Anhaltende PRO-2 Remission* und *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission*, der *Mukosaheilung* (insbesondere im *Endoskopischen Ansprechen*) und dem *PGIC*, der die Gesamteinschätzung der Veränderung der Schwere der MC-Erkrankung durch den Patienten abbildet und die Vorteile von Guselkumab in den weiteren Morbiditätsendpunkten unterstützt. Aus den Auswertungen der weiteren patientenberichteten Morbiditätsendpunkte ergeben sich keine signifikanten Effekte in der Metaanalyse bzw. der Studie GALAXI 1 oder den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3. Aus der spürbaren Linderung der Erkrankung und der bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Guselkumab in der Kategorie Morbidität ergibt sich, basierend auf den Ergebnissen der Metaanalyse aus der Studie GALAXI 1 und den gepoolten Daten der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3, daher ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** in der Teilpopulation B.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Chronische Krankheitssymptome, unvorhersehbare Schübe, das junge Alter der Patienten bei Diagnose und die Morbidität, die mit einer MC-Erkrankung einhergehen, können einen starken Einfluss auf das physische und psychologische Wohlergehen, tägliche Aktivitäten, die Fähigkeit zu lernen bzw. zu arbeiten und zwischenmenschliche Beziehungen der Patienten

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

haben. Insbesondere Patienten mit einer aktiven MC-Erkrankung, vor allem bei moderaten bis schweren Symptomen, haben eine signifikant schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität als Patienten in Remission oder mit einer milden Symptomatik. Die Normalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt daher ein wesentliches langfristiges Therapieziel in der Behandlung der CED dar. Die signifikanten Vorteile der Therapie mit Guselkumab gegenüber Ustekinumab in der Metaanalyse für den krankheitsspezifischen Fragebogen *IBDQ* zu Woche 48 zeigen, dass sich die signifikanten Vorteile in der Morbidität auch in einer signifikanten und patientenrelevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegeln und Guselkumab somit in hohem Maße auf dieses Therapieziel einzahlt. Auf dieser Basis ergibt sich für die Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

*Sicherheit und Verträglichkeit*

Zusammenfassend zeigen sich in der Hauptanalyse in den Gesamtraten der UE und den UE von besonderem Interesse über alle Schweregrade hinweg keine signifikanten Vor- oder Nachteile für Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab in der Teilpopulation B. Der signifikante Vorteil in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ist Ausdruck der signifikant besseren Wirksamkeit von Guselkumab zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven MC im Vergleich zu Ustekinumab in der Teilpopulation B. Im Rahmen des Zulassungsprozesses ergeben sich insgesamt keine neuen Sicherheitssignale. Das Sicherheitsprofil von Guselkumab im Anwendungsgebiet ist insgesamt konsistent mit dem bisher bekannten Sicherheitsprofil von Guselkumab.

*Gesamtschau*

Mit den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 liegt ein umfangreiches Studienprogramm aus drei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab im Teilanwendungsgebiet B der Indikation MC vor. Aus den gepoolten Daten der Phase-III-Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 in der metanalytischen Zusammenfassung mit der Phase-IIb-Studie GALAXI 1 ergibt sich ein robustes Evidenzpaket mit hoher Ergebnissicherheit. Die Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der vollständigen randomisierten Population der Studie GALAXI 1 nicht in Frage gestellt.

Guselkumab zeigt in der metaanalytischen Zusammenfassung im direkten Vergleich gegen Ustekinumab konsistent positive Ergebnisse in den Endpunkten der Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und insbesondere statistisch signifikante Vorteile in den Endpunkten *Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission*, *der Anhaltenden PRO-2 Remission* sowie der *Mukosaheilung*, der Gesamteinschätzung der Veränderung der Schwere der MC-Erkrankung durch den Patienten (*PGIC*) und dem krankheitsspezifischen *IBDQ Gesamtscore* (einschließlich der Subdomänen *Emotionale Funktion* und *Soziale Funktion*). Ergänzt wird dies durch den statistisch signifikanten Vorteil von Guselkumab in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Im Teilanwendungsgebiet B liegen somit signifikante und patientenrelevante Vorteile in allen relevanten Nutzenkategorien vor. Schwerwiegende UE und

---

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE, die zum Therapieabbruch führen, sind in den Studie GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 selten aufgetreten, und es zeigen sich keine Nachteile im Vergleich zu Ustekinumab. Das Sicherheitsprofil ist insgesamt konsistent mit dem bisher bekannten Sicherheitsprofil von Guselkumab. Guselkumab adressiert somit den Bedarf nach gut wirksamen und sicheren Therapieoptionen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven MC.

Aus der hohen Ergebnissicherheit, die sich aus den gepoolten Daten der Phase-III-Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 in der metanalytischen Zusammenfassung mit der Phase-IIb-Studie GALAXI 1 ergibt, und der Konsistenz der Ergebnisse, die eine spürbare Linderung der Erkrankung dokumentieren, ergibt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und somit insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Guselkumab in der **Teilpopulation B**.

### Anwendungsgebiet 2 (Colitis Ulcerosa)

#### **Teilanwendungsgebiet A**

##### Mortalität

Die Mortalität wird nicht gesondert als prädefinierter Studienendpunkt betrachtet. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert wurden. In der Studie VEGA verstarb ein Studienteilnehmer im Guselkumab-Arm an COVID-19. Das Ereignis trat 56 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation auf und ereignete sich während einer Hospitalisierung für ein davon unabhängiges SUE (Gastrointestinale Hämorrhagie). Beide Ereignisse (Gastrointestinale Hämorrhagie und COVID-19) wurden vom Studienarzt als nicht mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend eingestuft.

##### Morbidität

Durchfälle, schmerzhafter Stuhldrang und blutiger Stuhl, die bis zur Inkontinenz führen können, gehören zu den typischen Symptomen der CU. Die Symptome der CU stellen dabei eine erhebliche Belastung für die Patienten dar und haben weitreichende Einschränkungen der Lebensqualität der Betroffenen zur Folge. Die Ergebnisse der Studie VEGA zeigen, dass Guselkumab signifikant häufiger zu vollständiger bzw. weitgehender Symptomfreiheit und einem Rückgang der Krankheitsaktivität führt als der Komparator Golimumab. Die Vorteile zeigen sich dabei konsistent in den Endpunkten Stuhlfrequenz, Rektale Blutungen sowie Schlafstörungen (über den PROMIS-29) und dem PGIC, der die Gesamteinschätzung der Veränderung der Schwere der CU-Erkrankung durch den Patienten abbildet und die Ergebnisse somit insgesamt plausibilisiert. Alle weiteren Endpunkte der Morbidität zeigen konsistent einen numerischen Vorteil von Guselkumab gegenüber Golimumab. Insbesondere vor dem Hintergrund der zuvor dargelegten Schwere der CU-bedingten Symptomatik zu Beginn der Studie VEGA sind die signifikanten Vorteile von Guselkumab gegenüber Golimumab in den Symptom-spezifischen Endpunkten sowie der Gesamteinschätzung der Veränderung der Erkrankungsschwere durch den Patienten als beträchtlich zu bewerten. Für die Kategorie

Morbidität ergibt sich basierend auf den Ergebnissen der RCT VEGA daher ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Symptome der chronisch wiederkehrenden und unvorhersehbar schwankenden Entzündungsschübe können das physische und psychosoziale Wohlergehen von Patienten mit CU maßgeblich negativ beeinflussen. Neben den physischen Beschwerden beeinflusst die CU auch die soziale Teilhabe, zwischenmenschliche Beziehungen sowie tägliche Aktivitäten enorm. Die Ergebnisse der Studie VEGA zeigen, dass die Therapie mit Guselkumab die Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten im Vergleich zum Komparator Golimumab signifikant verbessert. Alle weiteren Endpunkte der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen dabei ebenfalls konsistent einen teilweise deutlichen numerischen Vorteil von Guselkumab gegenüber Golimumab. Dies trifft insbesondere auf den krankheitsspezifischen IBDQ-Gesamtscore zu. Auf dieser Basis ergibt sich für die Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

#### Sicherheit und Verträglichkeit

Zusammenfassend zeigen sich in den Gesamtraten und den UE von besonderem Interesse über alle Schweregrade hinweg keine signifikanten Vor- oder Nachteile für Guselkumab. Der signifikante Vorteil im PT Colitis ulcerosa ist Ausdruck der signifikant besseren Wirksamkeit von Guselkumab zur Behandlung der aktiven mittelschweren bis schweren CU im Vergleich zu Golimumab in der Teilpopulation A. Das Sicherheitsprofil von Guselkumab im Anwendungsgebiet wurde außerdem umfassend im Rahmen des Zulassungsprozesses im QUASAR-Studienprogramm untersucht und ist insgesamt konsistent mit dem bisher bekannten Sicherheitsprofil von Guselkumab in den Indikationen Psoriasis und Psoriasis Arthritis

#### Gesamtschau

Mit der randomisierten, doppelblinden Studie VEGA liegt erstmals eine direktvergleichende Studie in der Indikation Colitis ulcerosa für die Nutzenbewertung vor. Guselkumab zeigt im direkten Vergleich gegen den TNF-alpha Inhibitor Golimumab konsistent positive Ergebnisse in den Endpunkten der Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und insbesondere statistisch signifikante Vorteile in den Endpunkten *Stuhlfrequenz*, *Rektale Blutungen* sowie *Schlafstörungen*, der *Gesamteinschätzung der Veränderung der Schwere der CU-Erkrankung durch den Patienten (PGIC)* und *Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten (PROMIS-29)*. Ergänzt wird dies durch den statistisch signifikanten Vorteil von Guselkumab in der *PT Colitis ulcerosa*. Es liegen somit signifikante und patientenrelevante Vorteile in allen relevanten Nutzenkategorien vor, was insgesamt den Einsatz von Guselkumab bei CU-Patienten, die erstmals ein Biologikum erhalten, stützt. Schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führen, sind in der Studie VEGA selten aufgetreten, und es zeigen sich keine Nachteile im Vergleich zu Golimumab. Das Sicherheitsprofil ist insgesamt konsistent mit dem bisher bekannten Sicherheitsprofil von Guselkumab in den Indikationen

Psoriasis und Psoriasis Arthritis. Guselkumab adressiert somit den Bedarf an gut wirksamen und sicheren Therapieoptionen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU. Aus der hohen Ergebnissicherheit der Studie VEGA, der Konsistenz der Ergebnisse, die eine spürbare Linderung der Erkrankung dokumentieren, ergibt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und somit insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Guselkumab in der gesamten Teilpopulation A.

### **Teilanwendungsgebiet B**

Für die Teilpopulation B werden keine direktvergleichenden Studien zur zVT identifiziert.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

### **Anwendungsgebiet 1 (Morbus Crohn)**

Übergeordnet umfasst die Zielpopulation für die Therapie mit Guselkumab erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven MC, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Diese teilt sich gemäß den Vorgaben des G-BA in zwei Teilpopulationen: Patienten, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie nicht angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation A) und Patienten, die auf eine vorangegangene Biologikatherapie nicht angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation B).

### **Anwendungsgebiet 2 (Colitis Ulcerosa)**

Übergeordnet umfasst die Zielpopulation für die Therapie mit Guselkumab erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU. Diese teilt sich gemäß den Vorgaben des G-BA in zwei Teilpopulationen: Patienten, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie nicht angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation A) und Patienten, die auf eine vorangegangene Biologikatherapie angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation B).

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

### **Anwendungsgebiet 1 (Morbus Crohn)**

Im letzten Jahrzehnt haben sich die Behandlungsoptionen für den mittelschweren bis schweren aktiven MC um mehrere Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen stark erweitert. Durch neue Therapieoptionen kann insbesondere die Mukosaheilung inzwischen regelmäßig erreicht

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

werden und hat sich daher in den nationalen und internationalen Leitlinien neben der Steroidfreiheit und Symptomatischen Remission, die den Rückgang häufiger MC-Symptome wie Durchfälle und Bauchschmerzen widerspiegelt, als ein primäres Therapieziel etabliert.

Trotz der Verfügbarkeit dieser fortschrittlichen Therapien wird häufig keine dauerhafte Kontrolle der Erkrankung erreicht, was auf primäre und sekundäre Wirkverluste sowie die Entwicklung möglicher Unverträglichkeiten zurückzuführen ist und sich beispielsweise durch häufige Therapiewechsel äußert. Dem Therapiewechsel geht häufig zunächst eine Therapieintensivierung in Form einer Dosisanpassung voran, mit dem Ziel, die Remission erneut zu induzieren. Entsprechende Dosierungsregime sind für den Fall eines unzureichenden Ansprechens für verschiedene fortschrittliche Therapien auch durch die jeweilige Zulassung abgedeckt. Der primäre und sekundäre Wirksamkeitsverlust geht dabei häufig mit einer erhöhten Symptomlast, vermehrten Krankheitsschüben und einer geminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie häufigeren Hospitalisierungen und der Notwendigkeit von MC-bedingten chirurgischen Interventionen einher. Es besteht daher grundsätzlich ein Bedarf an zusätzlichen langanhaltenden, wirksamen und gut verträglichen Optionen zur Remissions-Induktion und Erhaltung. Hinzu kommt, dass in den CED allgemein bisher kaum direktvergleichenden Daten zum Vergleich von fortschrittlichen Therapien vorliegen, um die Therapieentscheidung zu informieren.

Guselkumab ist ein rein humaner monoklonaler Immunglobulin Klasse G Subklasse 1 (IgG1 $\lambda$ )-Antikörper, der mit hoher Affinität selektiv an die p19-Untereinheit von IL-23 bindet. Guselkumab ist dabei *dual-acting*, d. h. unter den aktuell zugelassenen selektiven IL-23-Inhibitoren ist es der einzige Antikörper mit einer nativen Fc $\gamma$ -Region, was eine duale Bindung ermöglicht: zum einen über die Antigen-Bindungsstelle an IL-23 und zum anderen mit der Fc $\gamma$ -Region an den CD64 Rezeptor auf IL-23-produzierenden Zellen. In einem *in vitro* Co-Kultur-Assay wurde eine höhere Potenz von Guselkumab in der Hemmung der IL-23-Signaltransduktion festgestellt im Vergleich mit anderen IL-23p19-Inhibitoren.

Die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Guselkumab zur Behandlung der CED wird in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm geprüft. Guselkumab zur Behandlung des MC wird dabei in drei randomisierten, doppelblinden und aktiv-(Ustekinumab) kontrollierten Studien GALAXI 1, GALAXI 2, und GALAXI 3 untersucht. Es liegen daraus direktvergleichende Daten sowohl für Patienten, die zum ersten Mal eine Biologikatherapie erhalten als auch für Patienten, bei denen bereits eine oder mehrere Biologikatherapien versagt haben, vor. Die Zulassung von Guselkumab im MC umfasst neben dem intravenösen Induktionsschema auch die Option einer gleichermaßen wirksamen subkutanen Induktion. In der verwandten Indikation Colitis ulcerosa ist mit der Studie VEGA erstmals ein direkter Vergleich zweier Wirkstoffe (Guselkumab vs. Golimumab) im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren aktiven CU möglich. Für Guselkumab liegt damit insgesamt das bisher umfangreichste Evidenzpaket mit direktvergleichenden Daten in den CED vor. Die Studienergebnisse bestätigen, dass Guselkumab bei einem positiven Sicherheitsprofil im direkten Vergleich mit Ustekinumab bzw. Golimumab signifikante patientenrelevante Vorteile

in Endpunkten zeigt, die primäre Therapieziele in beiden Indikationen abbilden, und somit eine aktuell wichtige Versorgungslücke schließt.

### **Anwendungsgebiet 2 (Colitis Ulcerosa)**

Im letzten Jahrzehnt haben sich die Behandlungsoptionen für die mittelschwere bis schwere aktive CU um mehrere Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen (sogenannte *advanced therapies* oder Fortschrittliche Therapien, bspw. TNF-alpha Antagonisten, IL-23 Inhibitoren, JAK-Inhibitoren etc.) stark erweitert. Durch neue Therapieoptionen kann insbesondere die Mukosaheilung inzwischen regelmäßig erreicht werden und hat sich daher in den nationalen und internationalen Leitlinien neben der Steroidfreiheit und Symptomatischen Remission, die den Rückgang häufiger CU-Symptome wie Durchfällen, schmerzhaftem Stuhldrang und blutigem Stuhl widerspiegelt, als ein primäres Therapieziel etabliert.

Trotz der Verfügbarkeit dieser fortschrittlichen Therapien wird häufig keine dauerhafte Kontrolle der Erkrankung erreicht, was auf primäre und sekundäre Wirkverluste sowie die Entwicklung möglicher Unverträglichkeiten zurückzuführen ist und sich beispielsweise durch häufige Therapiewechsel äußert. Dem Therapiewechsel geht häufig zunächst eine Therapieintensivierung in Form einer Dosisanpassung voran mit dem Ziel, die Remission erneut zu induzieren. Entsprechende Dosierungsregime sind für den Fall eines unzureichenden Ansprechens für verschiedene fortschrittliche Therapien auch durch die jeweilige Zulassung abgedeckt. Der primäre und sekundäre Wirksamkeitsverlust geht dabei häufig mit einer erhöhten Symptomlast und einer geminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher. Dieser Effekt ist verstärkt, je mehr Optionen ausgeschöpft werden. Ein Krankheitsverlauf mit Refraktärität auf medikamentöse Therapien stellt außerdem eine der häufigsten Indikationen für chirurgische Interventionen, insbesondere Kolektomien, bei Patienten mit CU dar. Es besteht daher grundsätzlich ein Bedarf an zusätzlichen langanhaltenden, wirksamen und gut verträglichen Optionen zur Remissionsinduktion und -erhaltung. Hinzu kommt, dass in den CED allgemein bisher kaum direktvergleichenden Daten zum Vergleich von fortschrittlichen Therapien vorliegen, um die Therapieentscheidung zu informieren.

Guselkumab ist ein rein humaner monoklonaler Immunglobulin Klasse G Subklasse 1 (IgG1 $\lambda$ )-Antikörper, der mit hoher Affinität selektiv an die p19-Untereinheit von IL-23 bindet. Guselkumab ist dabei *dual-acting*, d. h. unter den aktuell zugelassenen selektiven IL-23-Inhibitoren ist es der einzige Antikörper mit einer nativen Fc $\gamma$ -Region, was eine duale Bindung ermöglicht: zum einen über die Antigen-Bindungsstelle an IL-23 und zum anderen mit der Fc $\gamma$ -Region an den CD64 Rezeptor auf IL-23-produzierenden Zellen. In einem *in vitro* Co-Kultur-Assay wurde eine höhere Potenz von Guselkumab in der Hemmung der IL-23-Signaltransduktion festgestellt im Vergleich mit anderen IL-23p19-Inhibitoren. Die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Guselkumab zur Behandlung der CED wird in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm geprüft, in dessen Rahmen erstmals ein direkter Vergleich zweier Wirkstoffe (Guselkumab vs. Golimumab) im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren aktiven CU möglich ist. Zusammen mit dem GALAXI-Studienprogramm, das in einer Phase-IIb (GALAXI 1) und zwei identischen Phase-III-Studien (GALAXI 2 und GALAXI 3) die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab im Vergleich

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zu Ustekinumab und Placebo im verwandten Anwendungsgebiet MC untersucht, liegt für Guselkumab insgesamt das bisher umfangreichste Evidenzpaket mit direktvergleichenden Daten in den CED vor. Die Studienergebnisse bestätigen, dass Guselkumab bei einem positiven Sicherheitsprofil im direkten Vergleich mit Golimumab bzw. Ustekinumab signifikante patientenrelevante Vorteile in Endpunkten zeigt, die primäre Therapieziele in beiden Indikationen abbilden und somit eine aktuell wichtige Versorgungslücke schließt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation		
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven <u>Morbus Crohn</u> .	<b>Teilanwendungsgebiet A (Morbus Crohn):</b> die auf eine <u>konventionelle Therapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	ca. 7.276-9.053 Patienten (ca. 8.165 Patienten im Mittel)	<b>Gesamt</b> ca. 12.529-14.637 Patienten (ca. 13.584 Patienten im Mittel)
		<b>Teilanwendungsgebiet B (Morbus Crohn):</b> die auf eine <u>Biologikatherapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	ca. 5.253-5.584 Patienten (ca. 5.418 Patienten im Mittel)	
C	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver <u>Colitis ulcerosa</u> .	<b>Teilanwendungsgebiet A (Colitis Ulcerosa):</b> die auf eine <u>konventionelle Therapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	ca. 12.098-12.620 Patienten (ca. 12.359 Patienten im Mittel)	<b>Gesamt</b> ca. 21.445-22.272 Patienten (ca. 21.859 Patienten im Mittel)
		<b>Teilanwendungsgebiet B (Colitis Ulcerosa):</b> die auf eine <u>Biologikatherapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	ca. 9.347-9.652 Patienten (ca. 9.500 Patienten im Mittel)	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
-------------------------------------------------

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Morbus Crohn	<b>Teilanwendungsgebiet A:</b> die auf eine <u>konventionelle Therapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	ca. 7.276-9.053 Patienten (ca. 8.165 Patienten im Mittel)
		<b>Teilanwendungsgebiet B:</b> die auf eine <u>Biologikatherapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.		
C	Colitis ulcerosa	<b>Teilanwendungsgebiet A:</b> die auf eine <u>konventionelle</u>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	ca. 12.098-12.620 Patienten

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		<p><u>Therapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p>	<p><u>ulcerosa</u>, die auf eine <u>konventionelle Therapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p>		<p>(ca. 12.359 Patienten im Mittel)</p>
		<p><b>Teilanwendungsgebiet B:</b> die auf eine <u>Biologikatherapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p>	<p>Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver <u>Colitis ulcerosa</u>, die auf eine <u>Biologikatherapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p>	<p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p>	<p>ca. 9.347-9.652 Patienten (ca. 9.500 Patienten im Mittel)</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p>					



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A, B	Morbus Crohn	Adalimumab	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven <u>Morbus Crohn</u> , die auf eine <u>konventionelle Therapie</u> oder <u>Biologikatherapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	12.193,92 €
	Teilanwendungsgebiet A und B	Infliximab		19.148,61 €
		Ustekinumab		11.798,81 €
		Vedolizumab s.c.		14.783,04 €
		Vedolizumab i.v.		15.854,41 €
C	Colitis Ulcerosa	Adalimumab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver <u>Colitis ulcerosa</u> , die auf eine <u>konventionelle Therapie</u> oder <u>Biologikatherapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	12.193,92 €
	Teilanwendungsgebiet A und B	Golimumab		11.037,26 €
		Infliximab		19.148,61 €
		Ozanimod		19.213,60 €
		Ustekinumab		23.597,63 €
		Vedolizumab s.c.		14.783,04 €
		Vedolizumab i.v.		15.854,41 €
	Colitis Ulcerosa	Filgotinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver <u>Colitis ulcerosa</u> , die auf eine <u>Biologikatherapie</u> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	11.661,75 €
	Teilanwendungsgebiet B	Tofacitinib		11.723,80 €

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
-------------------------------------------------

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

### **Anwendungsgebiet 1 (Morbus Crohn)**

Die Angaben zu Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind den Fachinformationen 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 Immunglobulin-G1-Lambda(IgG1 $\lambda$ )-Antikörper (mAk), hergestellt durch rekombinante DNA-Technologie in einer CHO-Zelllinie (*Chinese-Hamster-Ovary*).

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

*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.

*Dosierung und Anforderungen an die Behandlungsdauer*

Zur Induktion wird eines der folgenden zwei Dosierungsschemata empfohlen:

- 200 mg als intravenöse Infusion in den Wochen 0, 4 und 8. *Siehe Fachinformation zu Tremfya 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.*
- oder
- 400 mg als subkutane Injektion (verabreicht als 2 aufeinanderfolgende Injektionen zu je 200 mg) in den Wochen 0, 4 und 8. *Siehe Fachinformation zu Tremfya 200 mg Injektionslösung.*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 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 Plaque-Psoriasis waren die Veränderungen der systemischen Expositionen ( $C_{max}$  und  $AUC_{inf}$ ) von Midazolam, S-Warfarin, 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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 PatientengruppenÄltere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zu Patienten  $\geq 65$  Jahre und sehr begrenzte Erfahrungen zu Patienten im Alter von  $\geq 75$  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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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*

---

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 1 200 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 Anti-TB-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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Impfempfehlungen 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:*

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Enthält Natrium*

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

**Anwendungsgebiet 2 (Colitis Ulcerosa)**

Die Angaben zu Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind den Fachinformationen 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 $\lambda$ )-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<sup>®</sup> 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 mit

---

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

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 Plaque-Psoriasis waren die Veränderungen der systemischen Expositionen ( $C_{max}$  und  $AUC_{inf}$ ) von Midazolam, S-Warfarin, 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.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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  $\geq 65$  Jahre und sehr begrenzte Erfahrungen zu Patienten im Alter von  $\geq 75$  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.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 1 200 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*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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