

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Guselkumab (Tremfya®)

Johnson & Johnson

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.05.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Das von myeloiden CD64-positiven Zellen (Monozyten und Makrophagen) gebildete Zytokin IL-23 spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese von CED	7
Abbildung 2: Der dual-acting Antikörper Guselkumab erreicht mit der Bindung von sowohl IL-23 als auch CD64 eine Wiederherstellung der intestinalen Integrität	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD64	<i>Cluster of Differentiation 64</i>
CDAI	<i>Crohn's Disease Activity Index</i>
CED	Chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen
CU	Colitis ulcerosa
CRP	C-reaktives Protein
fCal	fäkales Calprotektin
Fc	<i>fragment crystallizable</i>
IgG1 λ	Immunglobulin Klasse G Subklasse 1
IL	Interleukin
MC	Morbus Crohn
PZN	Pharmazentralnummer
SES-CD	<i>Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease</i>
TH17	Typ-17-T-Helferzelle
TNF	Tumornekrosefaktor
Treg	regulatorische T-Zellen
TRM	Geweberesidente Gedächtnis-T-Zellen (engl. Tissue Resident Memory)

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.

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Guselkumab
Handelsname:	Tremfya®
ATC-Code:	L04AC16

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
13653695	EU/1/17/1234/001	100 mg Guselkumab	1 Fertigspritze
14261684	EU/1/17/1234/002	100 mg Guselkumab	1 Fertigpen
14357355	EU/1/17/1234/003	100 mg Guselkumab	2 Fertigpens
16222553	EU/1/17/1234/004	100 mg Guselkumab	2 Fertigspritzen
19480066	EU/1/17/1234/005	200 mg Guselkumab	1 Ampulle
19480089	EU/1/17/1234/006	200 mg Guselkumab	1 Fertigspritze
19480095	EU/1/17/1234/007	200 mg Guselkumab	2 Fertigspritzen
19480155	EU/1/17/1234/008	200 mg Guselkumab	1 Fertigpen
19480072	EU/1/17/1234/009	200 mg Guselkumab	2 Fertigpens

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Hintergrund zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED)

Einordnung der CED

CED wie Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) verlaufen in Schüben und beeinträchtigen die Lebensqualität wesentlich (1). Prinzipiell können CED in allen Altersgruppen neu auftreten (2). Dabei ist die Entstehung multifaktoriell: neben einem genetischen Hintergrund werden zahlreiche Umweltfaktoren als auslösend diskutiert (3). Darüber hinaus kann je nach Ausmaß der Erkrankung das Malignom-Risiko bei CED-Patienten erhöht sein (4).

Klinischer Verlauf

Patienten mit MC und CU leiden regelhaft an (blutigen) Durchfällen, abdominellen Schmerzen und Fatigue (5). Je nach der Schwere der Symptome kann die Teilhabe am sozialen Leben sowie die Arbeitsfähigkeit stark beeinträchtigt sein. Bei beiden Indikationen kann es durch das Fortschreiten der Erkrankungen häufiger zu Hospitalisierungen und Operationen kommen, bei denen Teile des Darmes entfernt werden müssen (6). Zusätzlich zu den genannten Beschwerden treten bei einem Teil der Patienten extraintestinale Manifestationen auf, die sich in Form von Gelenkbeschwerden, Hauterscheinungen oder beispielsweise einer Augenbeteiligung zeigen können (7). Während schwere Verläufe bei beiden Erkrankungen auftreten können, entstehen Fisteln und Abszesse häufiger bei MC (8). Gemeinsam ist beiden CED-Indikationen die erhöhte Expression von Interleukin-23 (IL-23) und *Cluster of Differentiation* 64 (CD64) im entzündeten Darmgewebe (9-11).

IL-23 und seine Rolle in chronisch entzündlichen Erkrankungen

Relevanz des IL-23-Signalwegs bei CED

Genom-weite Studien belegen eine kritische Rolle des IL-23 Signalwegs für die Entstehung von CED (12). Es wurde nachgewiesen, dass IL-23 unter anderem über die Aktivierung von Typ 17 Helfer T (TH17) Zellen in zahlreichen chronisch entzündlichen Erkrankungen wie Psoriasis und CED eine Schlüsselfunktion innehat (13, 14).

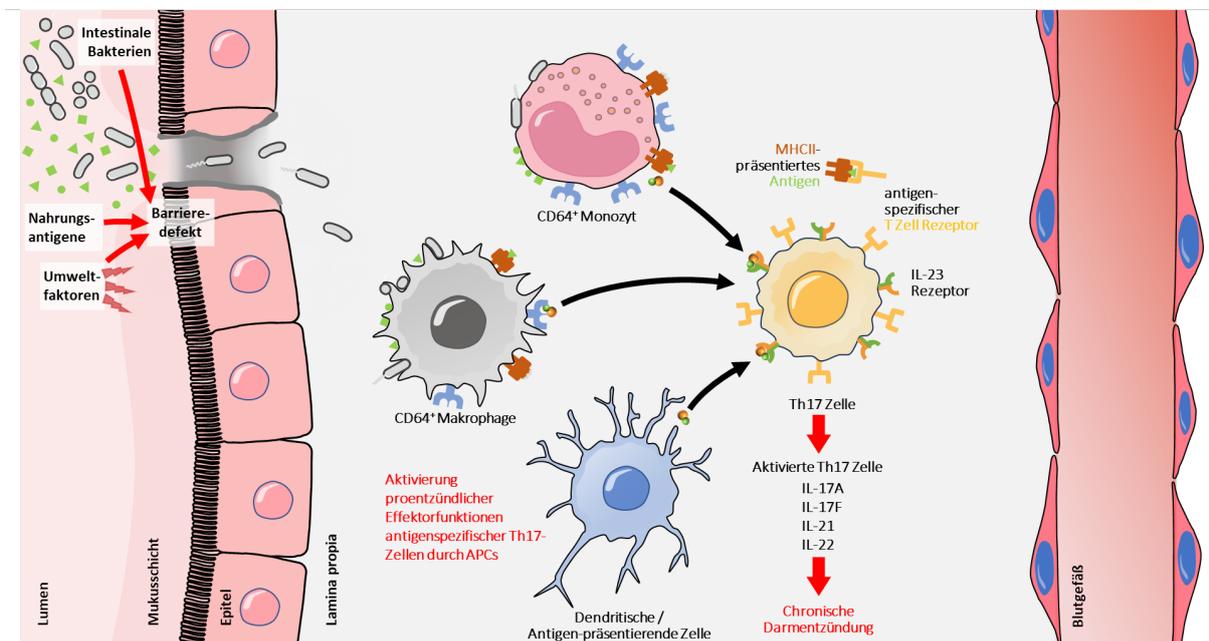


Abbildung 1: Das von myeloiden CD64-positiven Zellen (Monozyten und Makrophagen) gebildete Zytokin IL-23 spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese von CED

Quelle: (9)

Wo entsteht IL-23?

Es ist bekannt, dass Monozyten/Makrophagen und dendritische Zellen in der entzündeten Darmwand IL-23 produzieren und damit die proentzündliche Aktivität und Proliferation der TH17-Zielzellen aufrechterhalten (Abbildung 1) (15). Es gibt Hinweise, dass CD64 positive inflammatorische Monozyten/Makrophagen im entzündeten Darmgewebe von CED-Patienten eine Hauptquelle von IL-23 sind (9, 11) und diese Zellen damit das intestinale Entzündungsgeschehen dominieren (16). CD64 ist ein hochaffiner Rezeptor für die Fc γ -Region von Immunglobulin-G-Antikörpern (17). Der therapeutische IL-23-Antikörper Guselkumab weist eine native Fc γ -Region auf und kann nachweislich über CD64 an IL-23-produzierende

Makrophagen/Monozyten binden (9). Bei MC- und CU-Patienten konnte gegenüber nicht-CED Kontrollen und nicht-entzündetem Darmgewebe derselben Patienten im entzündeten Gewebe eine erhöhte Expression von IL-23 und CD64 nachgewiesen werden, d. h. das Expressionsmuster ist spezifisch für entzündliche Veränderungen in CED (9).

Wie ist IL-23 aufgebaut und welche pathogenetische Relevanz hat IL-23?

IL-23 ist als heterodimeres Protein aufgebaut, es besteht also aus zwei Untereinheiten: einer p40- und einer p19-Untereinheit (18). Die klinische Relevanz einer Blockade des IL-12/23-Signalwegs in MC und UC wurde mit Ustekinumab, welches die p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23 bindet, demonstriert (19, 20). Experimentell konnte gezeigt werden, dass IL-23 im Gegensatz zu IL-12 essenziell für die Entwicklung der intestinalen Entzündungsreaktion ist (21). Bei Patienten mit MC und CU belegt die hohe klinische und endoskopische Wirksamkeit des selektiven IL-23p19 Antikörpers Guselkumab, die Relevanz des IL-23 Signalwegs (22).

Welche Rolle spielt der IL-23-Rezeptor im Entzündungsprozess?

Der IL-23-Rezeptor wird von verschiedenen Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems exprimiert, vor allem von TH17 Zellen (13, 23). Diese gelten als proinflammatorisch und produzieren Effektorzytokine wie IL17A, IL17F, IL-22 und TNF (24). In Patienten mit MC und CU können TH17-Zellen im entzündeten Gewebe nachgewiesen werden (25). Unter dem Einfluss von IL-23 werden TH17 Zellen aktiviert und proliferieren (26). Es gibt zudem Hinweise darauf, dass bestimmte regulatorische T-Zellen (Tregs) durch IL-23 in TH17-Zellen umgewandelt werden. Tregs dienen der Stabilisierung des Immunsystems, indem sie entzündungsfördernde Lymphozyten hemmen und Entzündungsreaktionen sowie Gewebeerstörungen unterdrücken. Durch die Transformation der Tregs entfällt deren stabilisierende Wirkung auf das Immunsystem, sodass die Entzündung zusätzlich unterhalten wird. Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass IL-23 Gedächtnis-T-Zellen aktivieren kann, die für die Aufrechterhaltung der Entzündung im Darmgewebe relevant sind (21). Das Zytokin IL-23 ist insofern über die Aktivierung von proinflammatorischen TH17-Zellen und Gedächtnis-T-Zellen sowie die Modifikation von Tregs von entscheidender Bedeutung in der Pathogenese von CED und daher mittlerweile als therapeutisches Ziel etabliert (27).

Wirkmechanismus Guselkumab

Selektive Bindung von Guselkumab

Guselkumab ist ein rein humaner monoklonaler Immunglobulin Klasse G Subklasse 1 (IgG1 λ)-Antikörper, der mit hoher Affinität selektiv an die p19-Untereinheit von IL-23 bindet. Gebundenes IL-23 kann nicht mehr an den IL-23 Rezeptor binden und intrazelluläre IL-23-induzierte Signalwege unterbleiben. Somit wird durch Guselkumab die nachfolgende Produktion von inflammatorischen Zytokinen, wie beispielsweise IL-17 (Vgl. Abbildung 1) verhindert (13, 24, 26).

Dual-acting-Prinzip von Guselkumab

Guselkumab ist *dual-acting*, d. h. unter den aktuell zugelassenen selektiven IL-23-Inhibitoren ist es der einzige Antikörper mit einer nativen Fc γ -Region, was eine duale Bindung ermöglicht: zum einen über die Antigen-Bindungsstelle an IL-23 und zum anderen mit der Fc γ -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 (9, 11). Die CD64-vermittelte Endozytose des Guselkumab-IL-23-Komplexes und Akkumulation in Lysosomen könnte eine beschleunigte Neutralisierung von IL-23 am Entstehungsort erklären. Unter der Behandlung mit Guselkumab normalisiert sich bei Patienten mit CED das initial proentzündliche Expressionsmuster in der Darmwand und insbesondere die Expression von IL-23 und CD64 ist rückläufig (10, 28).

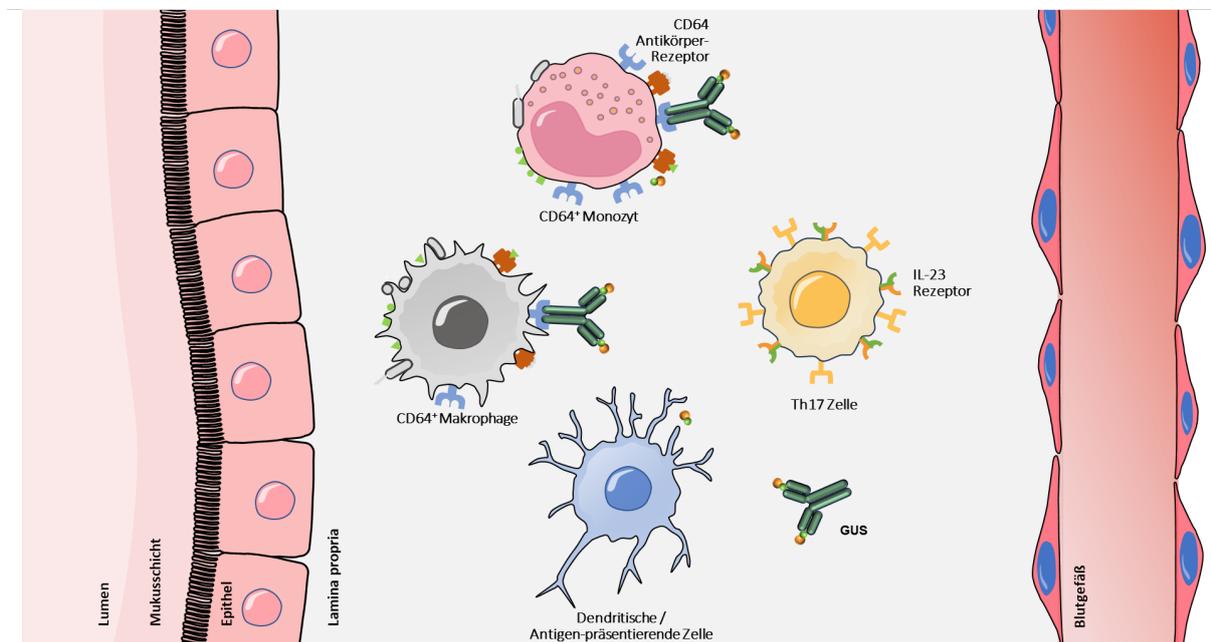


Abbildung 2: Der dual-acting Antikörper Guselkumab erreicht mit der Bindung von sowohl IL-23 als auch CD64 eine Wiederherstellung der intestinalen Integrität

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Neurath et al. (2014) und Neurath et al. (2017) (10, 28-30).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Guselkumab, Stand Mai 2025, entnommen (31-33).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Tabelle 2-4: 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).	20. 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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Guselkumab, Stand Mai 2025, entnommen (31-33).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Datenbanken von Johnson & Johnson.

Die Informationen zur Differenzierung der Anwendungsgebiete und zu den Wirkmechanismen der verschiedenen Therapieansätze wurden relevanten Fachinformationen, weiterführender Sekundärliteratur sowie öffentlich zugänglichen Quellen entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

1. Ghosh S, Mitchell R. *Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey*. Journal of Crohn's and Colitis. 2007;1(1):10-20.
2. Keyashian K, Dehghan M, Sceats L, Kin C, Limketkai BN, Park KT. *Comparative Incidence of Inflammatory Bowel Disease in Different Age Groups in the United States*. Inflammatory Bowel Diseases. 2019;25(12):1983-1989.
3. Ananthakrishnan Ashwin N., Bernstein Charles N., Iliopoulos Dimitrios, Macpherson Andrew, Neurath Markus F., Ali Raja A. Raja, et al. *Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence*. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. 2018;15(1):39-49.
4. Biancone L, Armuzzi A, Scribano ML, D'Inca R, Castiglione F, Papi C, et al. *Inflammatory Bowel Disease Phenotype as Risk Factor for Cancer in a Prospective Multicentre Nested Case-Control IG-IBD Study*. Journal of Crohn's and Colitis. 2016;10(8):913-924.
5. Perler BK, Ungaro R, Baird G, Mallette M, Bright R, Shah S, et al. *Presenting symptoms in inflammatory bowel disease: descriptive analysis of a community-based inception cohort*. BMC Gastroenterology. 2019;19(1):47.
6. Le Berre, Peyrin-Biroulet. *Selecting End Points for Disease-Modification Trials in Inflammatory Bowel Disease: the SPIRIT Consensus From the IOIBD*. Gastroenterology. 2021;160(5):1452-1460.e1421.
7. Algaba A, Guerra I, Ricart E, Iglesias E, Mañosa M, Gisbert JP, et al. *Extraintestinal Manifestations in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Study Based on the ENEIDA Registry*. Digestive Diseases and Sciences. 2021;66(6):2014-2023.
8. Hsu, Wu, Lo, Wang. *Gastrointestinal complications and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in Taiwan: A population-based study*. Journal of the Chinese Medical Association. 2017;80(2):56-62.
9. Atreya R, Abreu MT, Krueger JG, Eyerich K, Greving C, Hammaker D, et al. *P165 Guselkumab binding to CD64+ IL-23-producing myeloid cells enhances potency for neutralizing IL-23 signaling*. Journal of Crohn's and Colitis. 2024;18(Suppl):i470-i470.
10. Richards D, Venkat S, Ruane D, Zeeman M, Terry NA, Vetter M, et al. *S1181 Guselkumab Decreases Key Cellular Inflammatory Processes Across Ileum and Colon Tissue in Crohn's Disease*. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. 2024;119(10S):S841.
11. Sachen KL, Hammaker D, Sarabia I, Stoveken B, Hartman J, Leppard KL, et al. *Guselkumab binding to CD64+ IL-23-producing myeloid cells enhances potency for neutralizing IL-23 signaling*. Frontiers in Immunology. 2025;Volume 16 - 2025.
12. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et. al. *A Genome-Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene*. Science. 2006;314(5804):1461-1463.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Verstockt B, Salas A, Sands BE, Abraham C, Leibovitzh H, Neurath MF, et al. *IL-12 and IL-23 pathway inhibition in inflammatory bowel disease*. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. 2023;20(7):433-446.
14. Schinocca C, Rizzo C, Fasano S, Grasso G, La Barbera L, Ciccia F, et al. *Role of the IL-23/IL-17 Pathway in Rheumatic Diseases: An Overview*. Frontiers in Immunology. 2021;12:637829.
15. Arnold IC, Mathisen S, Schulthess J, Danne C, Hegazy AN, Powrie F. *CD11c+ monocyte/macrophages promote chronic Helicobacter hepaticus-induced intestinal inflammation through the production of IL-23*. Mucosal Immunology. 2016;9(2):352-363.
16. Tamoutounour S, Henri S, Lelouard H, de Bovis B, de Haar C, van der Woude CJ, et al. *CD64 distinguishes macrophages from dendritic cells in the gut and reveals the Th1-inducing role of mesenteric lymph node macrophages during colitis*. European Journal of Immunology. 2012;42(12):3150-3166.
17. Hui GK, Gao X, Gor J, Lu J, Sun PD, Perkins SJ. *The solution structure of the unbound IgG Fc receptor CD64 resembles its crystal structure: Implications for function*. PLOS ONE. 2023;18(9):e0288351.
18. Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, et al. *Novel p19 Protein Engages IL-12p40 to Form a Cytokine, IL-23, with Biological Activities Similar as Well as Distinct from IL-12*. Immunity. 2000;13(5):715-725.
19. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. *Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease*. New England Journal of Medicine. 2016;375(20):1946-1960.
20. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. *Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis*. New England Journal of Medicine. 2019;381(13):1201-1214.
21. Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, et al. *IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6*. Journal of Clinical Investigation. 2006;116(5):1310-1316.
22. Rubin DT, Allegretti JR, Panés J, Shipitofsky N, Yarandi SS, Huang K-HG, et al. *Guselkumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (QUASAR): phase 3 double-blind, randomised, placebo-controlled induction and maintenance studies*. The Lancet. 2025;405(10472):33-49.
23. Parham C, Chirica M, Timans J, Vaisberg E, Travis M, Cheung J, et al. *A Receptor for the Heterodimeric Cytokine IL-23 Is Composed of IL-12Rβ1 and a Novel Cytokine Receptor Subunit, IL-23R*. Journal of Immunology. 2002;168(11):5699-5708.
24. Ahern PP, Schiering C, Buonocore S, McGeachy MJ, Cua DJ, Maloy KJ, et al. *Interleukin-23 Drives Intestinal Inflammation through Direct Activity on T Cells*. Immunity. 2010;33(2):279-288.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

25. Globig A-M, Hennecke N, Martin B, Seidl M, Ruf G, Hasselblatt P, et al. *Comprehensive Intestinal T Helper Cell Profiling Reveals Specific Accumulation of IFN- γ +IL-17+Coproducing CD4+ T Cells in Active Inflammatory Bowel Disease*. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014;20(12):2321-2329.
26. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie M-H, de Sauvage FJ, Gurney AL. *Interleukin-23 Promotes a Distinct CD4 T Cell Activation State Characterized by the Production of Interleukin-17*. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(3):1910-1914.
27. Vuyyuru SK, Shackelton LM, Hanzel J, Ma C, Jairath V, Feagan BG. *Targeting IL-23 for IBD: Rationale and Progress to Date*. *Drugs*. 2023;83(10):873-891.
28. Sridhar S, Hart A, Venkat S, Ruane D, Horowitz D, Lee T, et al. *OP23 Guselkumab induction restores intestinal immune homeostasis and promotes epithelial repair in moderately to severely active Ulcerative Colitis*. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2024;18(Suppl):i41-i41.
29. Neurath Markus F. *Cytokines in inflammatory bowel disease*. *Nature Reviews Immunology*. 2014;14(5):329-342.
30. Neurath Markus F. *Current and emerging therapeutic targets for IBD*. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2017;14(5):269-278.
31. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Tremfya® 100 mg Injektionslösung i. e. Fertigspritze. Tremfya® 100 mg Injektionslösung i. e. Fertigpen [Stand: 05/2025]*. 2025.
32. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Tremfya® 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 05/2025]*. 2025.
33. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Tremfya® 200 mg Injektionslösung i. e. Fertigspritze. Tremfya® 200 mg Injektionslösung i. e. Fertigpen [Stand: 05/2025]*. 2025.