

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Guselkumab (Tremfya®)

Johnson & Johnson

Modul 3 A/B

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 30.05.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	49
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	50
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	61
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	61
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	65
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	71
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	76
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	79
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	80
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	81
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	83
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	83
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	90
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	90
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	91
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	102
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	102
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	103
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	104
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	106

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	107
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	108

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: CDAI Score	19
Tabelle 3-2: Montreal-Klassifikation	20
Tabelle 3-3: Prävalenz des Morbus Crohn - dargestellt als prozentualer Anteil ICD-10 Morbus Crohn Diagnosen nach M2Q der Jahre 2017 und 2018 in der GKV-Gesamtpopulation nach Holstiege et al. (2021) im Vergleich zu einer Stichprobe der GFL et al. (2025)	26
Tabelle 3-4: Prävalenz des Morbus Crohn - dargestellt als Anzahl und Anteil ICD-10-GM Morbus Crohn Diagnosen (Diagnoseprävalenz) nach M2Q, M2Q+ und M1Q der Jahre 2017 bis 2022 in der GKV-Population (≥ 18 Jahre)	27
Tabelle 3-5: Inzidenz des Morbus Crohn - dargestellt als Anzahl und Anteil ICD-10-GM Morbus Crohn Diagnosen (Diagnoseinzidenz) nach M2Q, M2Q+ und M1Q der Jahre 2018 bis 2022 mit 1-3 diagnosefreien Vorjahren nach M1Q-Falldefinition in der GKV-Population (≥ 18 Jahre).....	29
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	31
Tabelle 3-7: (Teil-)Anwendungsgebiete für erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.....	32
Tabelle 3-8: Herleitung der der Zielpopulation	33
Tabelle 3-9: Anteil (erwachsene) MC-Patienten an der GKV-Population.....	34
Tabelle 3-10: Wirkstoffe und zugehörige ATC- und OPS-Codes zur Identifikation der zugelassenen Biologika innerhalb des Untersuchungszeitraums der Krankenkassendatenanalyse 2017-2022 von GFL et al. (2025)	37
Tabelle 3-11: Anzahl mit einem Biologikum erstbehandelte MC-Patienten in der GKV-Population Erwachsener in Deutschland nach M2Q, M2Q+ und M1Q der Jahre 2018 bis 2022 mit einem bzw. zwei oder drei diagnosefreien Vorjahren	39
Tabelle 3-12: Anzahl Biologika-Wechsler innerhalb der GKV-Population volljähriger MC-Patienten in Deutschland nach M2Q, M2Q+ und M1Q der Jahre 2017 bis 2022	41
Tabelle 3-13: Fortgeschriebene Prävalenz des Morbus Crohn (volljährige GKV-Population) in Deutschland (ICD-10-GM K50.-) nach Falldefinition	47
Tabelle 3-14: Fortgeschriebene Inzidenz des Morbus Crohn (volljährige GKV-Population) in Deutschland (ICD-10-GM K50.-) nach Vorbeobachtungsjahren und Falldefinition.....	48
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2025 und Prognose für die Jahre 2025-2030.....	49
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	50
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62

Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	72
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	74
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	75
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	77
Tabelle 3-24: Auflistung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen	93
Tabelle 3-25: Wichtiges potenzielles Risiko: Schwerwiegende Infektionen	93
Tabelle 3-26: Wichtiges potenzielles Risiko: Malignität	95
Tabelle 3-27: Wichtiges potenzielles Risiko: Serumkrankheit.....	96
Tabelle 3-28: Wichtiges potenzielles Risiko: Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	97
Tabelle 3-29: Fehlende Informationen	99
Tabelle 3-30: Andere Studien zum Entwicklungsplan nach der Zulassung	100
Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	104
Tabelle 3-32: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	108

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Verlaufskurven des MC	17
Abbildung 3-2: Anzahl mit einem Biologikum erstbehandelte Patienten im Zeitraum von 2018-2022 - Teilpopulation A (Mittelwert über alle pro Jahr in Tabelle 3-11 dargestellten Werte)	40
Abbildung 3-3: Anzahl mit einem Biologikum vorbehandelte Patienten im Zeitraum von 2018-2022 - Teilpopulation B (Mittelwert über alle pro Jahr in Tabelle 3-12 dargestellten Werte)	42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Alter zur Diagnose
Abs.	Absatz
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC _{inf}	Fläche unter der Kurve von Null bis Unendlich (Area under the Curve from Zero to Infinity)
AVP	Apothekenabgabepreis
AZA	Azathioprin
B	Krankheitsverhalten (Behaviour)
BAS	Bundesamt für Soziale Sicherung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSR	Blutsenkungsrate
ca.	circa
CD64	Cluster of Differentiation 64
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CHO	Chinese Hamster Ovary
C _{max}	maximale Serumkonzentration
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Peptid
CU	Colitis ulcerosa
CV	Lebenslauf
d. h.	das heißt
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DMARD	Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
DMP	strukturiertes Behandlungsprogramm (Disease-Management-Programm)
DSGV	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Abkürzung	Bedeutung
E 433	Polysorbat 80
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECCO	Europäische Crohn und Colitis Organisation (European Crohn's and Colitis Organisation)
EG	Europäische Gemeinschaft
EIM	extraintestinale Manifestationen
EPAR	Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report)
EU	Europäische Union
EURD-Liste	Liste der in der Union festgelegten Stichtage
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFL	Gesundheitsforen Leipzig
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
Halbs.	Halbsatz
HIV	menschliches Immunschwächevirus
i.e.	in einer
i.v.	intravenös
IBD	Inflammatory Bowel Disease
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IgG1 λ	Immunglobulin Klasse G Subklasse 1 Lambda
IL-23	Interleukin-23
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
j	Jahre
JAK	Janus Kinase
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	Herz-Kreislauf-Erkrankungen
L	Lokalisation der Erkrankung

Abkürzung	Bedeutung
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
M1Q	Mindestens 1 Quartal
M2Q	Mindestens 2 Quartale
MACE	Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiac Event)
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
MC	Morbus Crohn
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MTX	Methotrexat
NG	Normgröße
Nr.	Nummer
OPS-Code	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
p.o.	peroral
PsA	Psoriasis-Arthritis
Pso	Psoriasis
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen + Ultraviolett-A
PZN	Pharmazentralnummer
Q	Quartal
Q4W	alle 4 Wochen
Q8W	alle 8 Wochen
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RSA	Risikostrukturausgleich
S.	Seite
s.c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
St.	Stück
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten Analysen (Standardized Reporting of Secondary Data Analyses)
TB	Tuberkulose
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
u. a.	unter anderem
VerfO	Verfahrensordnung
vorgef.	vorgefertigt
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z. B.	zum Beispiel
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.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Mit der Zulassungserweiterung umfasst das Anwendungsgebiet von Guselkumab die Behandlung des schweren bis mittelschweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen. Für die frühe Nutzenbewertung gemäß §35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wird das Anwendungsgebiet von Guselkumab in der Indikation Morbus Crohn in zwei Teilanwendungsgebiete unterteilt.

Teilanwendungsgebiet A: Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

Teilanwendungsgebiet B: Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem bis aktiven Morbus Crohn, die auf eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen

Johnson & Johnson wählt die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien für die gegenständlichen Teilanwendungsgebiete:

- *Teilanwendungsgebiet A: Ustekinumab*
- *Teilanwendungsgebiet B: Ustekinumab*

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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) (1). Ein weiteres von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführtes Beratungsgespräch nach § 8 AMNutzenV fand am 22.12.2021 statt (Vorgangsnummer 2021-B-362) (2). 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) (3).

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

- Ein TNF- α -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**.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht.

Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet wurde der Fachinformation von Guselkumab entnommen (4-6). Die Bestimmung der zVT basiert auf der Niederschrift des G-BA Beratungsgesprächs sowie aktuellen Beschlüssen im Anwendungsgebiet (1-3).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-091. Datum: 09. August 2017. 2017.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-362. 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt) 2023 [abgerufen am: 14.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6231/2023-10-19_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-926_BAnz.pdf.
4. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation. Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einem Fertigen [Stand: 05/2025]. 2025.
5. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Tremfya® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Tremfya® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigen [Stand: 05/2025]. 2025.
6. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Tremfya® 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 05/2025]. 2025.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung des Morbus Crohn

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) wie Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC) weisen charakteristische Merkmale auf (1-3). MC kann den gesamten Gastrointestinal-Trakt (GI-Trakt) von oral bis anal befallen, wobei die Entzündung transmural durch alle Gewebsschichten der Darmwand verläuft. Im Gegensatz dazu zeichnet sich die CU durch eine kontinuierliche, oberflächliche Entzündung der Schleimhäute aus, die distal im Rektum beginnt und sich mit dem Voranschreiten der Erkrankung proximal ausdehnt (4, 5). Bei beiden Erkrankungen können extraintestinale Manifestationen (EIM) außerhalb des GI-Trakts auftreten (6). Die am häufigsten betroffenen Bereiche bei MC sind das Ileum und der Dickdarm (5, 7). Das Entzündungsmuster des MC ist diskontinuierlich, d. h. zwischen entzündeten Arealen können Darmanteile ohne Entzündung liegen (8).

Ätiologie

Die Ätiologie des MC ist multifaktoriell, wobei genetische, immunologische, mikrobiologische und Umweltfaktoren eine zentrale Rolle spielen (7, 9-11). Zu diesen Faktoren zählen auch Lebensstil und Ernährung, die für subklinische Entzündung prädisponieren können (12). Dies begünstigt eine Dysbiose, also ein Ungleichgewicht des Darmmikrobioms. Aufgrund einer Störung der Darmbarriere können Antigene in die Darmwand eintreten (11, 13). In der Darmwand kommt es zu einer unkontrollierten Reaktion des angeborenen und erworbenen Immunsystems, was in einer chronischen Entzündung der Darmwand resultiert (5, 9, 14).

Diagnose

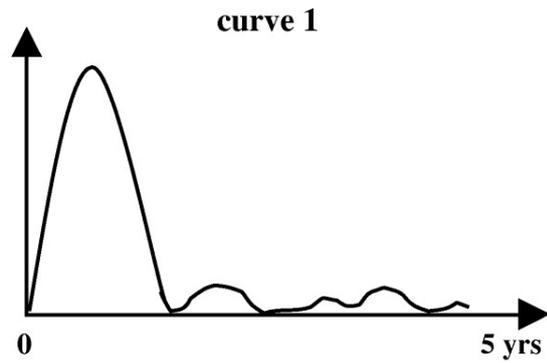
MC kann sich sehr unterschiedlich präsentieren, was die Diagnosestellung erschweren kann (15). Viele Symptome können auch bei anderen Erkrankungen, einschließlich der CU auftreten. Ein Viertel der Patienten mit MC warten länger als 15 Monate auf eine Diagnose (1).

Die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DSGV) betont, dass es keine einzelne Untersuchung als Goldstandard zur Diagnostik eines MC gibt (15). Zur Diagnosestellung werden Patientengeschichte, klinisches Erscheinungsbild, körperliche Untersuchung sowie Laborbefunde, radiologische, endoskopische und histopathologische Untersuchungen durchgeführt (16). MC-typische Symptome sind abdominelle Schmerzen, Durchfall, Gewichtsverlust oder EIM (16). Außerdem können Fisteln, Stenosen und Abszesse als komplizierende Faktoren vorliegen (15). Bei Diagnosestellung und im Verlauf werden umfangreich Blut- und Stuhlproben untersucht (15). Endoskopische Untersuchungen wie die Ileokoloskopie mit der Entnahme von Biopsien sind essenziell für die Diagnosestellung und liefern Erkenntnisse über Ausdehnung und Krankheitsaktivität (15).

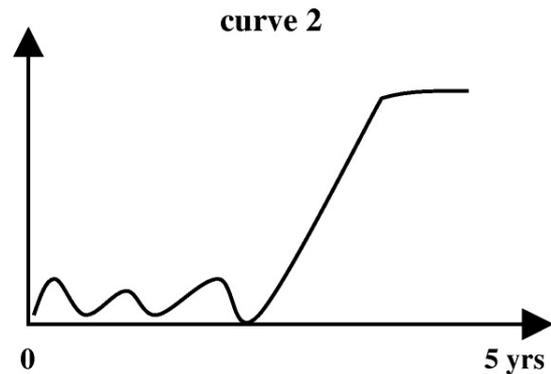
Erkrankungsverlauf und Symptomatik

Die Erkrankung beginnt typischerweise im jungen Erwachsenenalter, mit der höchsten Inzidenz in der Altersgruppe der 20 bis 29-jährigen (5). MC verläuft in der Regel schubweise, mit wechselnden Phasen von aktiver Erkrankung und Remission und einem heterogenen Krankheitsverlauf (17). Die Schübe können unregelmäßig auftreten, nur etwa 10% der Patienten mit MC erleben eine stabile Erkrankung mit langanhaltenden symptomfreien Phasen (4). Während eines aktiven Schubs treten Symptome wie Durchfall, Bauchschmerzen, rektale Blutungen und Fatigue auf (18, 19).

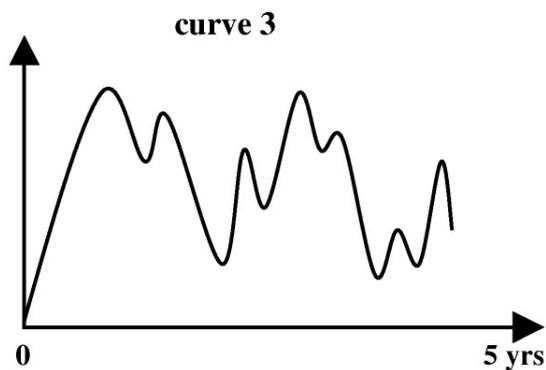
In einer Langzeit-Follow-up-Studie wurden verschiedene Verlaufsformen des MC über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahre nach Diagnosestellung untersucht (19). Die in Abbildung 3-1 dargestellten Verläufe veranschaulichen die unterschiedlichen Muster der Erkrankung und deren Veränderung über die Zeit. Demnach haben etwa 53% der MC-Patienten einen chronisch-kontinuierlichen (siehe Abbildung 3-1, Kurve 3) oder chronisch-intermittierenden Verlauf, der sowohl symptomatische als auch asymptomatische Phasen umfasst (siehe Abbildung 3-1, Kurve 4). Für 44% der Patienten zeigt sich zu Beginn ihrer Erkrankung eine aktive Krankheitsphase, die anschließend von einer Abnahme der Symptomintensität begleitet wird (siehe Abbildung 3-1, Kurve 1). Die restlichen Patienten nehmen eine im Krankheitsverlauf zunehmende Intensität ihrer Symptome wahr (siehe Abbildung 3-1, Kurve 2).



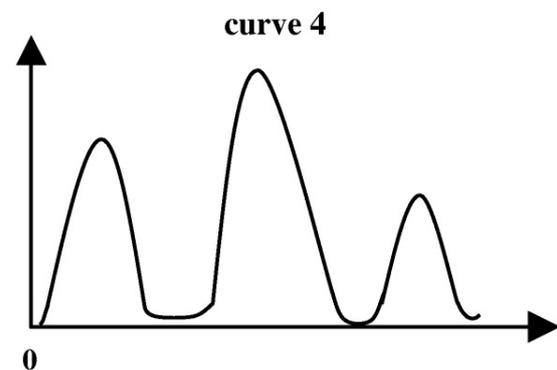
Curve 1: Decrease in the intensity of symptoms during the follow-up period.



Curve 2: Increase in the intensity of symptoms during the follow-up period.



Curve 3: Chronic continuous symptoms.



Curve 4: Chronic intermittent symptoms.

Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (19)

Abbildung 3-1: Verlaufskurven des MC

Viele Patienten mit MC haben einen progressiven Verlauf, d. h. die chronische Entzündung führt über die Zeit zu einem Fortschreiten der Erkrankung (20, 21). Beim strikturierenden Krankheitsverlauf (22) führt die intestinale Fibrose zur postinflammatorischen Verengung intestinaler Abschnitte, also zu Strikturen und Stenosen (10). Die chronische, transmurale Entzündung der Darmwand mit Bildung von Fisteln und intra-abdominellen Abszessen wird als penetrierender MC bezeichnet (23). Etwa ein Viertel der Patienten entwickeln innerhalb der ersten 5 Jahre nach initialer Diagnose eine komplizierte Form des MC und nach 10 Jahren etwa ein Drittel (24). Die zunehmend eingeschränkte Funktion des GI-Trakts kann durch eine Malabsorption zur Mangelernährung führen (18, 25, 26). EIM sind häufig und treten bei etwa 30-40% der Patienten mit MC auf. Die betroffenen Bereiche umfassen u. a. die Augen, das blutbildende System, Gelenke und die Haut (6, 27). Viele EIM entwickeln sich parallel zur Krankheitsaktivität von MC und sind mit einer ungünstigen Prognose verbunden bei erhöhter Morbidität und Mortalität (28, 29).

Etwa 40-70% der Patienten benötigen innerhalb von 10 Jahren operative Eingriffe, insbesondere bei Strikturen (30). Nach den Eingriffen entwickeln 20-40% der Patienten erneut Beschwerden, die sich zumeist endoskopisch nachvollziehen lassen (31). Das Risiko für chirurgische Folgeeingriffe ist erhöht (32, 33).

Die Beschwerden betreffen das körperliche und psychische Wohlbefinden, alltägliche Aktivitäten, die berufliche Leistungsfähigkeit und zwischenmenschliche Beziehungen (25). So geben mehr als die Hälfte der Patienten in Umfragen an, dass abdominelle Schmerzen und Durchfall den größten Einfluss auf ihren Alltag und ihre Lebensqualität haben (34). Die Angst vor unkontrollierbaren Stuhlgängen hält Patienten davon ab, ihren täglichen Aktivitäten wie Sport, Reisen und den Besuch von Freizeitveranstaltungen nachzugehen und kann zu sozialer Isolation führen (25).

Klassifikation

Die Klassifikation von Morbus Crohn umfasst sowohl die Bewertung der Krankheitsaktivität und des Schweregrads als auch eine phänotypische Einordnung (16, 35). In Studien kann die Krankheitsaktivität mit dem *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) klinisch eingeschätzt und quantifiziert werden (36). Der CDAI basiert auf 8 klinischen Variablen, die mit MC assoziiert sind. Diese umfassen EIM, abdominelle Resistenz, Gewicht, Hämatokrit, die Anzahl flüssiger oder sehr weicher Stühle, Bauchschmerzen, die Einnahme von Antidiarrhoika oder Opioiden sowie das allgemeine Wohlbefinden (siehe Tabelle 3-1). Die einzelnen Variablen werden vom Patienten über einen Zeitraum von 7 Tagen in einem Patiententagebuch festgehalten. Für die Berechnung des CDAI werden die einzelnen Variablen des CDAI mit einem entsprechenden Faktor multipliziert und anschließend summiert (36). Höhere CDAI-Werte deuten auf eine stärkere Krankheitsaktivität hin (37). Eine moderate bis hohe Krankheitsaktivität ist definiert mit einem CDAI >220 Punkten (38). Die klinische Remission ist durch einen Score von <150 Punkten gekennzeichnet. Gemäß einer Leitlinie der DGVS kann das klinische Ansprechen definiert werden, als eine Reduktion des CDAI um ≥ 70 Punkte (15, 39). In klinischen Studien wird jedoch häufig auch eine Reduktion des CDAI um ≥ 100 als Definition für ein klinisches Ansprechen herangezogen (40).

Tabelle 3-1: CDAI Score

Klinische Variable/Labor Parameter	Gewichtungsfaktor
Anzahl flüssiger oder sehr weicher Stuhlgänge (pro Tag in einem Zeitraum von 7 Tagen)	Summe der 7 Tage x 2
Abdominelle Schmerzen bewertet nach Schwere: 0 = keine, 1 = mild, 2 = mittelschwer, 3 = schwer (pro Tag in einem Zeitraum von 7 Tagen)	Summe der 7 Tage x 5
Allgemeines Wohlbefinden (pro Tag in einem Zeitraum von 7 Tagen): 0 = gut, 1 = etwas unter Durchschnitt, 2 = schlecht, 3 = sehr schlecht, 4 = furchtbar	Summe der 7 Tage x 7
Anzahl der 6 zusätzlichen Untersuchungsbefunde 0 = nein, 1 = ja <ul style="list-style-type: none"> • Arthritis/Arthralgia • Iritis/Uveitis • Erythema nodosum/Pyoderma gangrenosum/Aphte • Analfissuren, Fisteln, Abszesse • Andere Fisteln • Fieber über 37,8°C in den letzten 7 Tagen 	x 20
Verwendung von Antidiarrhoika (mind. einmal während der vergangenen 7 Tage) ODER Verwendung von Opiaten: 0 = nein, 1 = ja	x 30
Befund einer abdominalen Masse: 0 = keine, 2 = fraglich, 5 = sicher	x 10
Hämatokrit (Abweichung vom Normwert in %) Normwert: Männer = 47, Frauen = 42	x 6
Körpergewicht (Standardgewicht – tatsächliches Körpergewicht)/Standardgewicht x 100 (Wenn der errechnete Wert unter -10 liegt, wird -10 eingetragen)	x 1
Quelle: (36)	

Zur objektiven Abschätzung der Krankheitsaktivität werden neben dem klinischen Erscheinungsbild auch laborchemische und bildgebende Verfahren eingesetzt. Dazu zählen beispielsweise der C-reaktive Peptid (CRP)-Wert und das fäkale Calprotectin als Biomarker sowie die Darmsonographie und endoskopische Verfahren als bildgebende Verfahren (15).

Aufgrund des heterogenen Erkrankungsbildes von MC wird eine phänotypische Klassifikation durchgeführt (35). Die Montreal-Klassifikation hat sich dabei als internationaler Standard etabliert und berücksichtigt das Alter zur Diagnose (A), die Lokalisation der Erkrankung (L) und das Krankheitsverhalten (Behaviour, B) (16).

Diese Faktoren werden auch in der Montreal-Klassifikation berücksichtigt, allerdings wurden in der Überarbeitung spezifische Modifikationen innerhalb der Kategorien vorgenommen (siehe Tabelle 3-2).

In Bezug auf das Alter bei Krankheitsbeginn ermöglicht die Montreal-Klassifikation beispielsweise die separate Kategorisierung eines frühen Krankheitsbeginns als neue A1-Kategorie für Personen mit einem Diagnosealter von 16 Jahren oder jünger, während A2 und A3 für Diagnosen im Alter von 17–40 Jahren bzw. >40 Jahren stehen (16, 35).

Tabelle 3-2: Montreal-Klassifikation

Alter zur Diagnose (A)	
A1: 16 Jahre oder jünger A2: 17-40 Jahre A3: >40 Jahre	
Lokalisation der Erkrankung (L)	Lokalisations-Modifikator (L4)^a
L1: Ileum L2: Kolon L3: Ileokolon L4: Oberer GI	L1 + L4 L2 + L4 L3 + L4
Krankheitsverhalten (B)	Perianaler Modifikator (p)^b
B1: Nicht strikturierend, nicht penetrierend B2: Strikturierend B3: penetrierend p: perianale Erkrankung	B1 + p: Nicht strikturierend, nicht penetrierend + perianal B2 + p: Strikturierend + perianal B3 + p: Penetrierend + perianal
a: L4 kann zu L1-L3 hinzugefügt werden kann, wenn eine begleitende obere gastrointestinale Erkrankung vorliegt. b: p kann zu B1-B3 hinzugefügt werden, wenn eine begleitende perianale Erkrankung vorliegt. Abkürzungen: A: Alter zur Diagnose; B: Krankheitsverhalten (Behaviour); L: Lokalisation der Erkrankung Quelle: (35)	

Charakterisierung der Zielpopulation

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).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Im letzten Jahrzehnt haben sich die Behandlungsoptionen für den mittelschweren bis schweren aktiven MC um mehrere Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen stark erweitert (41-45). 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 MC-Symptome wie Durchfälle und Bauchschmerzen widerspiegelt, als ein primäres Therapieziel etabliert (15, 39, 46).

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 (47-49). Dem Therapiewechsel geht häufig zunächst eine Therapieintensivierung in Form einer Dosisanpassung voran, mit dem Ziel, die Remission erneut zu induzieren (15). Entsprechende Dosierungsregime sind für den Fall eines unzureichenden Ansprechens für verschiedene fortschrittliche Therapien auch durch die jeweilige Zulassung abgedeckt (41-45). 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 (49-54). 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 direkt vergleichenden Daten zum Vergleich von fortschrittlichen Therapien vorliegen, um die Therapieentscheidung zu informieren (15).

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. Guselkumab ist dabei *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 (55).

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 direkt vergleichende Daten sowohl für Patienten, die zum ersten Mal eine Biologikatherapie erhalten als auch für Patienten, die bereits auf 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 (42). 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 direkt vergleichenden 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6. Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Guselkumab ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Im Folgenden wird die (Diagnose-) Prävalenz der nach ICD-10-GM kodierten Diagnosen für Morbus Crohn (MC) im Allgemeinen sowie für mittelschweren bis schweren aktiven MC hergeleitet (56-58).

Methodische Vorüberlegungen

Mit der Untersuchung von Holstiege et al. (2021) liegt erstmals eine umfassende Analyse der ICD-10-Diagnoseprävalenz für MC auf Basis aller gesetzlich Versicherten in Deutschland vor (59). Diese Krankenkassendatenanalyse basiert auf Routinedaten von 72 Millionen gesetzlich Versicherten und stellt die umfassendste verfügbare Evidenz zur Epidemiologie des MC in Deutschland für die Jahre 2012 bis 2018 dar. Neben der Diagnoseprävalenz haben die Autoren auch den Einsatz von Biologikatherapien in dieser Indikation untersucht (59).

Beide Untersuchungsziele: (I.) die Diagnoseprävalenz für MC und (II.) der Einsatz von Biologikatherapien in dieser Indikation (59), bilden in diesem und im Kapitel 3.2.4 die Grundlage, um die Validität aktualisierter und weiterführender Analysen der Gesundheitsforen Leipzig (GFL) et al. (2025) (60), die von Johnson & Johnson für das vorliegende Dossier beauftragt wurden, sicherzustellen.

Die Definition eines „Falls“ im Rahmen epidemiologischer Analysen hat erheblichen Einfluss auf die resultierenden Kennzahlen (61). In Krankenkassendatenanalysen (Sekundärdaten) wird häufig die sogenannte M2Q Falldefinition zur Bestimmung der Prävalenz (und Inzidenz) verwendet (62). Hinter diesem Akronym („Mindestens 2 Quartale“) können sich jedoch unterschiedliche Vorgehensweisen verbergen, z. B. abhängig davon, ob ausschließlich Diagnoseschlüssel im ambulanten Bereich berücksichtigt werden und, falls auch Diagnoseschlüssel im stationären Bereich berücksichtigt werden, ob bereits Nebendiagnosen oder ausschließlich Hauptdiagnosen kodiert werden. 2024 haben das Robert Koch-Institut (RKI) und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in einem Kooperationsprojekt Standards für die Analyse von Sekundärdaten im Gesundheitswesen entwickelt (63). Damit liegen für 11 nicht-übertragbare Erkrankungen auf Basis von ICD-10-Codes konsentrierte Falldefinitionen zur Bestimmung der Prävalenz, Inzidenz und (gegebenenfalls) Mortalität vor. MC war keine der 11 nicht-übertragbaren Erkrankungen. In Anlehnung an dieses Gemeinschaftsprojekt, werden nachfolgend drei verschiedene Falldefinitionen zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz des MC untersucht:

- **M2Q** In mindestens zwei Quartalen eines Jahres wird ambulant eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.-¹ nach ICD-10-GM vergeben.
- **M2Q+** In mindestens zwei Quartalen eines Jahres wird ambulant eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben ODER innerhalb eines Jahres wird stationär mindestens eine Haupt- oder Nebendiagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben.
- **M1Q** Innerhalb eines Jahres wird ambulant mindestens eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben ODER innerhalb eines Jahres wird stationär mindestens eine Haupt- oder Nebendiagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben.

Die Prävalenz und Inzidenz nach diesen drei Falldefinitionen, von M2Q über M2Q+ bis hin zu M1Q, wird sukzessive höher. Welches die „beste“ Schätzung ist, hängt entscheidend von der untersuchten Erkrankung ab (63). Krause et al. (2024) haben für die drei chronischen Erkrankungen Diabetes mellitus, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und Demenz die hier als M2Q+ bezeichnete Falldefinition konsentriert als Standard definiert (63).

¹ Unter ICD-10-GM K50.- versteht man die Klassifizierung für Morbus Crohn im Internationalen Klassifikationssystem der Krankheiten, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM).

Diese Falldefinition wird im vorliegenden Dossier als primäres Kriterium zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz herangezogen, da es sich bei MC ebenfalls um eine chronische Erkrankung handelt.

Die M1Q Falldefinition stellt die Obergrenze der Inzidenz- und Prävalenzschätzung dar. Da diese jedoch im Gegensatz zu den anderen Falldefinitionen weniger „restriktiv“ Fälle definiert, ist davon auszugehen, dass eine größere Gruppe von Patienten betrachtet wird. Insbesondere leichtere Krankheitsverläufe aber auch Fehldiagnosen werden zusätzlich zu moderat und schweren MC über die M1Q Definition berücksichtigt. Diese Annahme wird dadurch gestärkt, dass im Zusammenhang mit dem Einsatz von Biologikatherapien nach dieser Falldefinition im Verhältnis zu den beiden anderen Falldefinitionen anteilig deutlich weniger Patienten behandelt werden (60). Das ist wahrscheinlich das Resultat der Zulassung innovativer Biologikatherapien, die ausschließlich zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven MC vorgesehen sind, Patienten, die nach dieser Falldefinition anteilig „unter-repräsentiert“ sind. Die M2Q Falldefinition (nach Holstiege et al. (2021) stellt die Untergrenze der Inzidenz- und Prävalenzschätzung dar (59).

Retrospektive Datenbankstudie Gesundheitsforen Leipzig (GFL) et al. (2025)

Bei GFL et al. (2025) handelt es sich um eine Datenbankstudie in Form einer retrospektiven Analyse von Sekundärdaten unter Nutzung anonymisierter Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenversicherungen. Die Studie wurde von Johnson & Johnson in Auftrag gegeben und im Sinne einer epidemiologischen Analyse im Rahmen von Versorgungsforschung konzipiert. Die Analyse wurde als Querschnittstudie angesetzt, um die Population der UC- / MC-Patienten herzuleiten sowie Erkenntnisse über Patientenzahlen, -charakteristika und die Versorgungssituation mit Blick auf Biologika-Verordnung zu untersuchen. Der Zeitraum der Datenerhebung erstreckt sich von 2017 bis 2022. Alle Analysen wurden separat für die Indikationen UC und MC und berichtsjahresweise durchgeführt (60).

Die Krankenkassendatenanalysen der GFL et al. (2025) wurden auf Basis der von den GFL betriebenen Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) durchgeführt. Die Datenbasis der GFL umfasst eine Stichprobe von ca. 4,1 Millionen gesetzlich Versicherten pro Jahr (ca. 5% der GKV-Versicherten) aus 15 verschiedenen kleineren und mittelgroßen Krankenkassen, zumeist Betriebs- und Innungskrankenkassen, die repräsentativ für die Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sind (64).

In der Analysedatenbank stehen u. a. Stammdaten (Alter, Geschlecht, Versichertentage, DMP-Tage, Personengruppe etc.), zeitbezogene Diagnosen (ambulante und stationäre ICDs), Verschreibungen (PZNs) sowie Kosteninformationen der Hauptleistungsbereiche zur Verfügung. Mit dem Health-Risk-Data-Set wurde zudem ein Datenmodell entwickelt, welches eine deutliche Erweiterung der Morbi-RSA-Satzarten nach §268 Abs. 3 SGB V darstellt. Im Rahmen dessen sind Daten zu Prozeduren/OPS-Codes, DRGs, sonstigen Leistungen, EBM- sowie Arbeitsunfähigkeitsinformationen vorhanden (60).

Die Reliabilität und Validität der Analysedatenbankdaten wird zudem jährlich auf der Basis verfügbarer Informationen des Bundesamtes für Soziale Sicherung (BAS) im Rahmen des Ausgleichsverfahrens des Risikostrukturausgleichs überprüft (65). Dabei werden Alters- und Geschlechtsverteilung, Morbidität (basierend auf ICD-10-Kapiteln) sowie Mortalität mit der Gesamtpopulation der GKV abgeglichen. Es zeigte sich, dass keine prägnanten Unterschiede zur GKV-Population bestehen, sodass von einer Repräsentativität der GKV-Stichprobe ausgegangen werden kann. Dies ermöglichte eine Hochrechnung der Analyseergebnisse auf die gesamtdeutsche GKV-Population (60).

Validierung der Untersuchung von GFL et al. (2025) anhand von Holstiege et al. (2021)

Die M2Q-Falldefinition (siehe Methodische Vorüberlegungen) wird zum einen als Untergrenze der Schätzung der Inzidenz und Prävalenz angesehen, ist aber zugleich zentral, um die Validität der Krankenkassendatenanalyse der GFL et al. (2025), die für das vorliegende Dossier die epidemiologischen Kennzahlen liefert, abzusichern (60).

Um die aktuelle Prävalenz und Inzidenz für MC in Deutschland zu beziffern, wird die retrospektive Krankenkassendatenanalyse von GFL et al. (2025) herangezogen, und basierend darauf werden epidemiologische und versorgungsrelevante Erkenntnisse abgeleitet. Um das Vorgehen von GFL et al. (2025) anhand der empirischen Evidenz von Holstiege et al. (2021) zu verifizieren und Konsistenz sowie Validität der Analysen sicherzustellen, werden die Ergebnisse der Jahre 2017 und 2018 beider Studien herangezogen und einander gegenübergestellt. Wie bei Holstiege et al. (2021) basieren die Analysen der GFL et al. (2025) zur Prävalenz (und Inzidenz) auf dem K50.- Diagnoseschlüssel des ICD-10-GM (59, 60).

Die Stichprobe der GFL ist im Vergleich zu Holstiege et al. (2021) deutlich kleiner. Von den ca. 4,1 Millionen gesetzlich Versicherten pro Jahr in der DADB greifen GFL et al. (2025) für die vorliegenden Analysen auf Daten von ca. 1,9 Millionen volljährigen Versicherten zu, die „durchgehend vollversichert“ waren und rechnen diese alters- und geschlechtsadjustiert auf die gesamte volljährige GKV-Population hoch.

Zu den „durchgehend Vollversicherten“ zählen auch die in diesem Zeitraum Geborenen und/oder Verstorbenen, sofern sie in allen anderen Berichtsjahren durchgehend versichert waren. Der Stichprobenumfang reduziert sich gegenüber der GFL-Gesamtstichprobe primär durch Kassenwechsler, die jährlich mehrere Millionen Versicherte mit verschiedenen Gründen umfassen (66, 67), sowie der Einschränkung auf volljährige Versicherte. Um einen Abgleich zu Holstiege et al. (2021) zwecks Validierung der Selektionskriterien zu ermöglichen, wurde zusätzlich eine Vergleichspopulation mit Patienten ohne Alterslimitation gebildet (60).

Die Angaben zur Diagnoseprävalenz und Biologika-Verordnungsprävalenz von Holstiege et al. (2021) basieren ausschließlich auf Daten aus der ambulanten Versorgung (59). Holstiege et al. (2021) haben in ihrer Untersuchung die M2Q Falldefinition eingesetzt, um die Anzahl an MC erkrankten und mit einem Biologikum behandelten gesetzlich Versicherten pro Jahr zu bestimmen.

Im Jahr 2018 konnten Holstiege et al. (2021) auf Daten von insgesamt 72.318.540 gesetzlich Versicherten zugreifen „die im Beobachtungszeitraum mindestens einmal die vertragsärztliche Versorgung in Anspruch genommen und / oder eine ambulante Arzneimittelverordnung, einschließlich Rezepturarzneimitteln, erhalten haben“ (59). Da 2018 insgesamt 72.781.399 Personen gesetzlich versichert waren (68), sind lediglich rund 1% der gesetzlich Versicherten nicht Teil der Krankenkassendatenanalyse von Holstiege et al. (2021). Diese Vollerhebung führt dazu, dass die Publikation zur Validierung aktualisierter und weiterführender Analysen der GFL et al. (2025) geeignet ist.

Morbus Crohn - Jahres-Diagnoseprävalenz – GKV-Gesamtpopulation

Der Vergleich der Analysepopulation der DADB ohne Alterseinschränkung (Hochrechnung auf GKV) mit Holstiege et al. (2021) soll Rückschlüsse hinsichtlich der Datenqualität bzw. -repräsentativität liefern und eine Übertragung dieser auf die ausschließlich volljährige Population ermöglichen. Tabelle 3-3 zeigt für die Jahre 2017 und 2018, in denen sich beide Analysen überlagern, die Diagnoseprävalenz, den Anteil Frauen, den Altersmedian und den zugehörigen Interquartilsabstand an (59, 60). Entsprechend dem Vorgehen bei Holstiege et al. (2021) basieren alle Angaben in Tabelle 3-3 auf Krankenkassendaten der GKV ohne Alterseinschränkung.

Tabelle 3-3: Prävalenz des Morbus Crohn - dargestellt als prozentualer Anteil ICD-10 Morbus Crohn Diagnosen nach M2Q der Jahre 2017 und 2018 in der GKV-Gesamtpopulation nach Holstiege et al. (2021) im Vergleich zu einer Stichprobe der GFL et al. (2025)

	2017		2018	
	Holstiege et al. (2021)	GFL et al. (2025)	Holstiege et al. (2021)	GFL et al. (2025)
Anzahl prävalente Personen	224.428	228.044	231.723	238.075
Diagnoseprävalenz	0,313%	0,312% ^a	0,320%	0,323% ^b
Anteil Frauen	59,8%	58,1%	59,7%	58,4%
Alter (Median)	- ^c	49j	51j	49j
Alter (Interquartilsabstand)	- ^c	26j	26j	26j

a: Die Prävalenzberechnungen basieren hier, wie bei Holstiege et al. (2021), auf der M2Q Falldefinition für die Gesamtpopulation der GKV-Versicherten, ohne Alterseinschränkung (n=73.027.756)
b: Die Prävalenzberechnungen basieren hier, wie bei Holstiege et al. (2021), auf dem M2Q Falldefinition für die Gesamtpopulation der GKV-Versicherten, ohne Alterseinschränkung (n=73.622.663)
c: Dieser Wert liegt bei Holstiege et al. (2021) ausschließlich für das Jahr 2018 vor
Abkürzungen: GFL: Gesundheitsforen Leipzig; j: Jahre
Quellen: (59, 60)

Die Diagnoseprävalenz weist in den beiden Stichproben der auf der GKV-Gesamtpopulation basierenden Analysen eine Übereinstimmung bis zur zweiten Nachkommastelle auf (siehe Tabelle 3-3). Auch der Interquartilsabstand des Alters zeigt für das Jahr 2018 keinen Unterschied auf. Lediglich der Frauenanteil und der Altersmedian weichen geringfügig voneinander an, wobei beide Werte bei Holstiege et al. (2021) etwas höher liegen als bei GFL et al. (2025) (siehe Tabelle 3-3). Damit ist im Wesentlichen gezeigt, dass die Qualität der Datengrundlage abgesichert ist und sowohl die Datengrundlage als auch das methodische Vorgehen der GFL et al. (2025) für weiterführende Analysen im MC geeignet sind.

Morbus Crohn - Prävalenz erwachsener GKV-Patienten in Deutschland

In Tabelle 3-4 sind die Prävalenzen der volljährigen GKV-Versicherten in absoluten Zahlen und als prozentualer Anteil für die Jahre 2017 bis 2022 dargestellt. Auch diese Hochrechnungen basieren auf den Versichertenangaben aus dem Risikostrukturausgleich, den das BAS zur Verfügung stellt und bilden die Grundlage sämtlicher alters- und geschlechtsadjustierter Hochrechnungen der GFL et al. (2025) (60). Im Vergleich zu den Daten aller GKV-Versicherten (siehe Tabelle 3-3), ist die Prävalenz des MC bei den ausschließlich erwachsenen GKV-Versicherten in den Jahren 2017 und 2018 nach der M2Q Falldefinition, der Grundlage aller Analysen in Tabelle 3-3, um ca. 17% erhöht. Da das Anwendungsgebiet von Guselkumab gemäß Zulassung nur die Behandlung erwachsener Patienten (≥ 18 Jahre) mit MC umfasst (56-58), sind alle folgenden Analysen ausschließlich auf diese Population bezogen.

Tabelle 3-4: Prävalenz des Morbus Crohn - dargestellt als Anzahl und Anteil ICD-10-GM Morbus Crohn Diagnosen (Diagnoseprävalenz) nach M2Q, M2Q+ und M1Q der Jahre 2017 bis 2022 in der GKV-Population (≥ 18 Jahre)

Diagnoseprävalenz Falldefinition	2017 ^a	2018 ^b	2019 ^c	2020 ^d	2021 ^e	2022 ^f
Prävalenz, Anzahl prävalenter Personen						
M2Q	224.085	232.661	239.408	244.283	251.625	257.216
M2Q+	231.837	242.134	248.099	252.121	258.943	263.924
M1Q	273.232	284.489	293.351	293.044	300.655	308.526
Prävalenz, Anteil prävalenter Personen						
M2Q	0,366%	0,382%	0,398%	0,411%	0,428%	0,439%
M2Q+	0,379%	0,398%	0,413%	0,424%	0,440%	0,450%
M1Q	0,446%	0,468%	0,488%	0,493%	0,512%	0,526%
Die Datengrundlage erlaubt die Diagnoseprävalenzen bis auf drei Nachkommastellen genau anzugeben. Die Stichprobe der GFL basiert auf ca. 1,9 Mio. erwachsener GKV-Vollversicherter pro Jahr, d. h. eine 0,01% Veränderung repräsentiert ca. 190 Patienten in dieser Stichprobe, die altersadjustiert auf die GKV-Gesamtpopulation hochgerechnet wird.						
a: Ausgehend von GKV hochgerechneten Ergebnissen für Volljährige von 61.245.123						
b: Ausgehend von GKV hochgerechneten Ergebnissen für Volljährige von 60.837.422						
c: Ausgehend von GKV hochgerechneten Ergebnissen für Volljährige von 60.102.486						
d: Ausgehend von GKV hochgerechneten Ergebnissen für Volljährige von 59.494.490						
e: Ausgehend von GKV hochgerechneten Ergebnissen für Volljährige von 58.819.416						

Diagnoseprävalenz Falldefinition	2017 ^a	2018 ^b	2019 ^c	2020 ^d	2021 ^e	2022 ^f
f: Ausgehend von GKV hochgerechneten Ergebnissen für Volljährige von 58.628.336 Abkürzungen: M2Q: In mindestens zwei Quartalen eines Jahres wird ambulant eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben; M2Q+: In mindestens zwei Quartalen eines Jahres wird ambulant eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben ODER innerhalb eines Jahres wird stationär mindestens eine Haupt- oder Nebendiagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben; M1Q: Innerhalb eines Jahres wird ambulant mindestens eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben ODER innerhalb eines Jahres wird stationär mindestens eine Haupt- oder Nebendiagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben Quellen: (60)						

Tabelle 3-4 zeigt die Diagnoseprävalenz des MC nach den angewendeten Falldefinitionen M2Q, M2Q+ und M1Q für die Jahre 2017 bis 2022 in der hochgerechneten GKV-Population (Volljährige, ≥ 18 Jahre). Unabhängig von der herangezogenen Falldefinition ist erkennbar, dass die anteilige Diagnoseprävalenz von MC im Beobachtungszeitraum von 2017 bis 2022 einen kontinuierlichen Anstieg aufzeigt. Das kann vor dem Hintergrund, dass sich die Diagnoseinzidenz im gleichen Zeitraum (siehe Tabelle 3-5) nicht verändert hat, ein Hinweis darauf sein, dass Patienten länger behandelt und / oder grundsätzlich mehr MC Patienten behandelt werden und länger mit der Diagnose leben.

Zieht man die von Krause et al. (2024) als Standard definierte M2Q+ Falldefinition für die chronischen Erkrankungen Diabetes mellitus, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und Demenz als Grundlage heran, so lässt sich erkennen, dass die Prävalenz von MC in der GKV-Zielpopulation (≥ 18 Jahre) von 0,38% im Jahr 2017 auf 0,45% im Jahr 2022 gestiegen ist (63).

Inzidenz erwachsener Morbus Crohn GKV-Patienten in Deutschland

In Krankenkassendatenanalysen wird die (Diagnose-) Inzidenz einer Erkrankung typischerweise durch die Identifikation neu Erkrankter in einem definierten Zeitraum ermittelt. Das zentrale Konzept ist die Berücksichtigung diagnosefreier Vorjahre, d. h. Patienten gelten als inzident, sofern sie in einem festgelegten Zeitraum vor der (ersten) Diagnose (hier: ein, zwei oder drei Jahre) keine entsprechende vorausgehende Diagnose nach der M1Q-Falldefinition aufweisen. Krause et al. (2024) haben für die drei chronischen Erkrankungen Diabetes mellitus, COPD und Demenz ein bzw. zwei diagnosefreie Vorjahre als Standards für die Analyse von Sekundärdaten definiert (63).

In Tabelle 3-5 werden die Anzahl und der Anteil inzidenter Personen in der Population der volljährigen GKV-Versicherten über den Beobachtungszeitraum dargestellt. Auch diese Hochrechnungen basieren auf den Versichertenangaben aus dem Risikostrukturausgleich den das BAS zur Verfügung stellt und stellen die Grundlage sämtlicher alters- und geschlechtsadjustierter Hochrechnungen der GFL et al. (2025) dar (60).

Tabelle 3-5: Inzidenz des Morbus Crohn - dargestellt als Anzahl und Anteil ICD-10-GM Morbus Crohn Diagnosen (Diagnoseinzidenz) nach M2Q, M2Q+ und M1Q der Jahre 2018 bis 2022 mit 1-3 diagnosefreien Vorjahren nach M1Q-Falldefinition in der GKV-Population (≥ 18 Jahre)

Diagnosefreie Vorjahre	Diagnoseinzidenz Falldefinition	2018 ^a	2019 ^b	2020 ^c	2021 ^d	2022 ^e
Inzidenz, Anzahl inzidenter Personen						
1	M2Q	17.035	15.817	15.362	16.691	15.878
	M2Q+	25.116	22.814	21.564	22.339	21.201
	M1Q	48.139	47.911	43.486	46.919	45.385
2	M2Q	-	12.997	12.848	12.747	12.637
	M2Q+	-	19.531	18.703	17.988	17.755
	M1Q	-	41.353	37.467	38.966	38.004
3	M2Q	-	-	11.562	11.353	11.383
	M2Q+	-	-	17.286	16.335	16.322
	M1Q	-	-	35.029	35.543	34.822
Inzidenz, Anteil inzidenter Personen						
1	M2Q	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%
	M2Q+	0,04%	0,04%	0,04%	0,04%	0,04%
	M1Q	0,08%	0,08%	0,07%	0,08%	0,08%
2	M2Q	-	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%
	M2Q+	-	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%
	M1Q	-	0,07%	0,06%	0,07%	0,06%
3	M2Q	-	-	0,02%	0,02%	0,02%
	M2Q+	-	-	0,03%	0,03%	0,03%
	M1Q	-	-	0,06%	0,06%	0,06%
<p>Die Datengrundlage erlaubt die Diagnoseinzidenzen bis auf zwei Nachkommastellen genau anzugeben. Die Stichprobe der GFL basiert auf ca. 1,9 Mio. erwachsener GKV-Vollversicherte pro Jahr, d. h. 0,01% Veränderung repräsentiert 190 Patienten in dieser Stichprobe, die altersadjustiert auf die GKV-Gesamtpopulation hochgerechnet wird.</p> <p>a: Ausgehend von GKV hochgerechneten Ergebnissen für Volljährige von 60.837.422 b: Ausgehend von GKV hochgerechneten Ergebnissen für Volljährige von 60.102.486 c: Ausgehend von GKV hochgerechneten Ergebnissen für Volljährige von 59.494.490</p>						

Diagnosefreie Vorjahre	Diagnoseinzidenz Falldefinition	2018 ^a	2019 ^b	2020 ^c	2021 ^d	2022 ^e
<p>d: Ausgehend von GKV hochgerechneten Ergebnissen für Volljährige von 58.819.416 e: Ausgehend von GKV hochgerechneten Ergebnissen für Volljährige von 58.628.336 Abkürzungen: M2Q: In mindestens zwei Quartalen eines Jahres wird ambulant eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben; M2Q+: In mindestens zwei Quartalen eines Jahres wird ambulant eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben ODER innerhalb eines Jahres wird stationär mindestens eine Haupt- oder Nebendiagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben; M1Q: Innerhalb eines Jahres wird ambulant mindestens eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben ODER innerhalb eines Jahres wird stationär mindestens eine Haupt- oder Nebendiagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben</p> <p>Quellen: (60)</p>						

Tabelle 3-5 zeigt, dass unabhängig von der gewählten Falldefinition die Inzidenz über den Beobachtungszeitraum hinweg konstant bleibt. So lag der Anteil der inzidenten MC-Patienten mit einem diagnosefreien Vorbeobachtungsjahr bei Betrachtung von zwei Nachkommastellen und M2Q+ im Jahr 2018 bei rund 0,04% und im Jahr 2022 ebenfalls bei rund 0,04%. Zu beachten ist, dass im STROSA-Bericht drei Nachkommastellen verwendet werden, sodass sich dort ein geringfügiger Unterschied in den Anteilswerten bemerkbar macht. Die Tabelle 3-5 zeigt, dass sich die Inzidenz bereits bei zwei diagnosefreien Vorjahren stabilisiert, d. h. die Hinzunahme eines weiteren Jahres ohne Diagnose führt zu keiner relevanten Veränderung (bei Betrachtung von zwei Nachkommastellen). Entsprechend der M2Q+ Falldefinition, dem Diagnosestandard basierend auf den Überlegungen von Krause et al. (2024), liegt die Inzidenz für die erwachsene GKV-Population in Deutschland für die Jahre 2019 bis 2022 konstant bei 0,03%.

Geschlechts- und Altersunterschiede

Die aktuell gültige Leitlinie zu MC, Version 4.2, Stand September 2024, formuliert keine Aussagen zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Behandlung von MC (15). Die geschlechtsspezifischen Analysen der Krankenkassendaten von GFL et al. (2025) zeigen, dass der Anteil prävalenter erwachsener Frauen im Analysezeitraum zwischen 57,1% und 59,0% liegt (60). Epping et al. (2023) zeigen in ihrer Untersuchung, dass Geschlechterunterschiede bei Inzidenz und Prävalenz darin begründet liegen können, dass Frauen häufiger Ärzte aufsuchen als Männer. Dies könnte auch die hier beobachtete geringe Geschlechterdifferenz erklären (62).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Guselkumab	ca. 15.261–17.828 Patienten (ca. 16.546 Patienten im Mittel)	ca. 12.529-14.637 Patienten (ca. 13.584 Patienten im Mittel)
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Unter Berücksichtigung der aus der Definition der zVT resultierenden Teilpopulationen erschließt sich die folgende Aufteilung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: (Teil-)Anwendungsgebiete für erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben

(Teil-)Anwendungsgebiete Charakteristika der Population Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn		Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Guselkumab	Teilanwendungsgebiet A Anteil erwachsene Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	ca. 8.862-11.027 Patienten (ca. 9.945 Patienten im Mittel)	ca. 7.276-9.053 Patienten (ca. 8.165 Patienten im Mittel)
	Teilanwendungsgebiet B Anteil erwachsene Patienten, die auf eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	ca. 6.398-6.802 Patienten (ca. 6.601 Patienten im Mittel)	ca. 5.253-5.584 Patienten (ca. 5.418 Patienten im Mittel)
	Gesamt	ca. 15.261-17.828 Patienten (ca.16.546 Patienten im Mittel)	ca. 12.529-14.637 Patienten (ca. 13.584 Patienten im Mittel)
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (69)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6. Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Guselkumab ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (56-58).

Die Zielpopulation teilt sich in Teilpopulation A, d. h. Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr drauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben und Teilpopulation B, d. h. Patienten, die mit einer Biologikatherapie behandelt wurden, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr drauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Wie zur Bestimmung von Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung im vorangegangenen Kapitel, werden die drei verschiedenen Falldefinitionen (M2Q, M2Q+ und M1Q) genutzt, um die Spanne der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zu bestimmen. Die beiden nach „unten“ (M2Q) und „oben“ (M1Q) abweichenden Kennzahlen, werden jeweils als Unter- und Obergrenze für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und zur Bestimmung eines Mittelwerts herangezogen.

Tabelle 3-8: Herleitung der der Zielpopulation

Schritt	Quelle	Anteile	Patientenzahl
1	GFL et al. (2025) (60)	Erwachsene Patienten mit Morbus Crohn (ICD-10-GM K50.-) im Jahr 2022 in der GKV-Population; M2Q – M1Q	257.216-308.526
2	GFL et al. (2025) (60)	Anteil erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die für ein Biologikum in Frage kommen zwischen ca. 4,74% (M2Q) und 4,61% (M1Q)	12.190-14.236
3	GFL et al. (2025) (60)	Anteil erwachsene Patienten, die auf eine konventionelle Therapie nicht angesprochen und / oder diese nicht vertragen haben (CON-Failure) bei ungefähr 2,89% (M2Q) bis 2,96% (M1Q)	7.431-9.131
		Anteil erwachsene Patienten, die bereits mit einem Biologikum behandelt wurden, aber nicht angesprochen und / oder dieses nicht vertragen haben (BIO-Failure) bei ungefähr 1,85% (M2Q) bis 1,65% (M1Q)	4.759-5.105
4	GFL et al. (2025) (60)	Prognose für das Jahr 2025 (Gesamt)	12.529-14.637
		Prognose für das Jahr 2025 (CON-Failure)	7.276-9.053
		Prognose für das Jahr 2025 (BIO-Failure)	5.253-5.584
<p>Abkürzungen: GFL: Gesundheitsforen Leipzig; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10-GM: International Classification of Diseases – 10. Revision – German Modification; M2Q: In mindestens zwei Quartalen eines Jahres wird ambulant eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben; M1Q: Innerhalb eines Jahres wird ambulant mindestens eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben ODER innerhalb eines Jahres wird stationär mindestens eine Haupt- oder Nebendiagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben; MC: Morbus Crohn</p> <p>Quelle: (69)</p>			

Schritt 1: Prävalenz des Morbus Crohn (ICD-10-GM K50.-)

Tabelle 3-9: Anteil (erwachsene) MC-Patienten an der GKV-Population

Quelle	Studiendesign (Beobachtungszeitraum)	Zugrundeliegende (GKV-)Population	Anteil (erwachsene) MC Patienten
GFL et al. (2025) (60)	Retrospektive Querschnittsstudie auf Basis von Sekundärdaten (Krankenkassendatenanalyse) (2017 bis 2022)	58.628.336 ^a	0,439% - 0,526% ^b
Holstiege et al. 2021 (59)	Retrospektive Querschnittsstudie von Sekundärdaten (Krankenkassendatenanalyse) (2012 bis 2018)	72.318.540	0,320%
Hein et al. (2014) (70)	Retrospektive Kohortenstudie basierend auf Sekundärdaten (Krankenkassendatenanalyse) (2001 bis 2010)	265.102	0,322%
<p>a: Auf die GKV hochgerechneten Ergebnisse für Volljährige im Jahr 2022 (basierend auf der Grundpopulation der DADB von 1.877.271)</p> <p>b: Spanne basierend auf den Falldefinitionen M2Q (0,439%) und M1Q (0,526%) im Jahr 2022; gerundete Prävalenzrate</p> <p>Abkürzungen: GFL: Gesundheitsforen Leipzig; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung ; MC: Morbus Crohn; M2Q: In mindestens zwei Quartalen eines Jahres wird ambulant eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben; M1Q: Innerhalb eines Jahres wird ambulant mindestens eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben ODER innerhalb eines Jahres wird stationär mindestens eine Haupt- oder Nebendiagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben</p> <p>Quelle: (69)</p>			

Die Herleitung der Anzahl erwachsener MC-Patienten (ICD-10-GM K50.-) im Jahr 2022 in der GKV-Population erfolgt durch eine Krankenkassendatenanalyse auf Basis der von den GFL betriebenen DADB. Die Datenbasis der GFL umfasst eine Stichprobe von ca. 4,1 Millionen gesetzlich Versicherten pro Jahr (ca. 5% der GKV-Versicherten) aus 15 verschiedenen kleineren und mittelgroßen Krankenkassen, zumeist Betriebs- und Innungskrankenkassen, die repräsentativ für die Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sind (64). Bei der DADB handelt es sich um eine repräsentative Stichprobe der gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland (siehe Abschnitt 3.2.3). Im Rahmen der Analyse wird auf Daten von ca. 1,9 Millionen volljährigen Versicherten, die durchgehend vollversichert waren, zugegriffen und diese alters- und geschlechtsadjustiert auf die gesamte volljährige GKV-Population hochgerechnet. Wie in Tabelle 3-9 dargestellt, lässt sich für 2022 eine Prävalenz zwischen 0,439% und 0,526% in der Population der erwachsenen GKV-Versicherten (ICD-10.GM K50.-) basierend auf den Falldefinition M2Q und M1Q ableiten.

In vorangegangenen Verfahren wurden unter anderem Ergebnisse der Studien von Holstiege et al. (2021), Hein et al. (2014) und Grandt & Schubert (2016) zur Prävalenzschätzung herangezogen (71, 72). Es ist zu bedenken, dass die Studien von Hein et al. (2014) (59, 70, 73) sowie Holstiege et al. (2021) (59) auch Minderjährige in den Prävalenzschätzungen berücksichtigen. Dies kann zu Unterschätzungen der Zielpopulation führen, da die Prävalenz von Morbus Crohn nach den Angaben aus der Untersuchung von Hein et al. (2014) (59) sowie der GFL et al. (2025) (60) unter Erwachsenen deutlich höher ist als unter Minderjährigen (siehe Abschnitt Morbus Crohn - Prävalenz erwachsener GKV-Patienten in Deutschland).

In bisherigen Beschlüssen des G-BA sind keine konkreten Patientenzahlen oder Anteile bezüglich der prävalenten erwachsenen MC-Patienten insgesamt abgebildet und es wird auf keine vorangegangenen Beschlüsse Bezug genommen. Im Folgenden wird daher der Anteilswert der aktualisierten und weiterführenden Analysen der GFL et al. (2025) zur weiteren Berechnung herangezogen. Zieht man die M2Q und M1Q-Falldefinitionen als Spanne heran, resultieren Anteile zwischen 0,439% und 0,526% und somit eine Anzahl von ungefähr **257.216 bis 308.526 erwachsenen MC-Patienten**.

Alle folgenden Analysen, zu den beiden hier differenzierten Teilpopulationen A und B, die durch Johnson & Johnson bei den GFL (GFL et al. (2025)) in Auftrag gegeben wurden, beziehen sich auf die Anzahl erwachsener Patienten in der GKV-Population (60).

Schritt 2: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn

Im zweiten Schritt wird dargestellt, wie die Population erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn ermittelt wurde. Anders als bei anderen Erkrankungen wie z. B. Depression, gibt es keinen ICD-10-GM Code, der diese Subpopulation, d. h. die Schwere der Erkrankung, klassifiziert. Hierbei wird vor allem auf die S3-Leitlinie zu Morbus Crohn (15), die europäische Leitlinie der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (46) sowie die Krankenkassendatenanalyse der GFL et al. (2025) (60) Bezug genommen. Die Anzahl an Patientinnen und Patienten, mit mittelschwerem bis schwerem aktiven MC wird in Folge operationalisiert mit der Anzahl an Patienten, die für ein Biologikum infrage kommen und ein Biologikum erstmals verabreicht bekommen haben oder gewechselt sind. Um zu verstehen, warum erwachsene Patienten, die (erstmalig) ein Biologikum erhalten oder das Biologikum wechseln, eine hinreichende Annäherung an die erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC sind, ist es wichtig, den Verlauf und die Behandlungsweisen von MC näher zu betrachten.

In der Regel erfolgt zur Behandlung des akuten Schubs bei Patienten mit moderatem bis schwerem MC zunächst die Initiierung konventioneller Therapien. Diese Behandlungen sind darauf ausgelegt, die Entzündung zu reduzieren, die Symptome zu lindern und eine Remission zu induzieren (Kortikosteroide) bzw. zu erhalten (Immunmodulatoren) (15). Bei vielen Patienten ist jedoch eine ausreichende Kontrolle der Erkrankung mit konventionellen Therapien nicht möglich. Dies kann bedeuten, dass die Symptome fortbestehen oder die Krankheit sogar progredient ist (vgl. Abschnitt 3.2.1).

In solchen Fällen wird von einem „Versagen“ der konventionellen Therapie gesprochen. Dies kann unterschiedliche Ursachen haben, einschließlich des unzureichenden Ansprechens auf die Medikamente oder das Auftreten von Nebenwirkungen, die eine Fortsetzung der Therapie unmöglich machen. Wenn Patienten auf die konventionelle Behandlung nicht ausreichend ansprechen oder diese abbrechen müssen, wird in der Regel der Einsatz von Biologikatherapien erwogen (15, 74, 75). Biologika sind zielgerichtete Therapien, die spezifische Entzündungsmediatoren oder -zellen im Körper angreifen. Sie haben sich als wirksam erwiesen, um die Erkrankung bei Patienten zu kontrollieren, die zuvor keine ausreichende Linderung durch konventionelle Therapien erfahren haben.

Bei der Behandlung von MC sind Biologikatherapien insbesondere für Patienten vorgesehen, die eine mittelschwere bis schwere Form der Erkrankung aufweisen, auf eine konventionelle Therapie nicht ansprechen und Biologika-naiv oder gegenüber mindestens einem Biologikum refraktär sind (15, 74, 75). Diese Patienten haben oft resistente Symptome, signifikante Entzündungen, Komplikationen oder eine ungünstige Krankheitsprogression. Alle bisher in Deutschland verfügbaren Biologika sowie der im April 2023 im Anwendungsgebiet zugelassene JAK-Inhibitor Upadacitinib sind nur zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven MC zugelassen (56-58, 76-84).

Insgesamt verdeutlicht dieser Kontext, dass Patienten, die ein Biologikum erhalten, in der Regel eine Vorgeschichte mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn haben und suboptimal auf konventionelle Therapien angesprochen haben. Das Abbrechen der konventionellen Therapie und die Notwendigkeit, auf Biologika umzustellen, sind somit Indikatoren für die Schwere der Erkrankung und die Unsicherheit einer adäquaten Kontrolle der Krankheit mit den verfügbaren konventionellen Therapien. Im Folgenden wird die Patientenzahl der aktualisierten und weiterführenden Analysen der GFL et. al. (2025) zur weiteren Berechnung herangezogen.

Gemäß der M2Q- bzw. M1Q-Falldefinition lag die Anzahl der Patienten, die erstmals ein Biologikum verabreicht bekommen haben für einen Vorbeobachtungszeitraum von einem bzw. drei Jahren im Jahr 2022 bei 7.431 (2,89%) bzw. 9.131 (2,96%). Der Anzahl der Patienten, die im jeweiligen Berichtsjahr mindestens einmal von einem zugelassenen Biologikum auf ein anderes gewechselt haben bei 4.759 (1,85%) bzw. 5.105 (1,65%). Hieraus lässt sich für das Jahr 2022 eine **Anzahl von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC in Höhe von 12.190 bis 14.236** ableiten.

Schritt 3a: Teilpopulation A – erwachsene GKV-Patienten, die auf eine konventionelle Therapie nicht angesprochen und / oder diese nicht vertragen haben

Das Ziel der Krankenkassendatenanalyse der GFL et al. (2025) war es, auf Basis repräsentativer Abrechnungsdaten verschiedener Krankenkassen innerhalb der GKV eine Zielpopulation von MC-Patienten zu quantifizieren, und diese in Hinblick auf die Behandlung mittels Biologika (Starter und Wechsler) zu spezifizieren (60). Dabei werden die nicht auf eine konventionelle Therapie ansprechenden Patienten (Teilpopulation A) indirekt identifiziert als Patienten, die erstmals mit einem in der Indikation zugelassenen Biologikum behandelt werden.

Population A ist grundsätzlich nicht ausschließlich als „Erstbehandlung mit fortschrittlicher (Biologika-)Therapie“ definiert, sondern als Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (56-58). Grundsätzlich wäre eine umfassendere Betrachtung notwendig, um die tatsächliche Zielpopulation vollständig zu quantifizieren, da eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen kann. Der in dieser Analyse gelegte Fokus auf Patienten, die erstmals mit einem in der Indikation zugelassenen Biologikum behandelt werden, erweist sich dennoch als hinreichend für die Schätzung der Teilpopulation A. Schritt 2 sowie Abschnitt 3.2.1 verdeutlichen, dass vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung bei keinem oder unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie, eine zeitnahe Umstellung auf eine Biologika-Therapie erfolgt. Ein hoher Schweregrad der Symptome war in der Studie von Blüthner et al. (2024) mit einer schnelleren Diagnose assoziiert, was wahrscheinlich auf die Veranlassung weiterer Untersuchungen zurückzuführen sei (85). Da aufgrund der Schwere der Erkrankung und der damit einhergehenden Symptomatik bei Verzögerung der Umstellung ein Fortschreiten der Krankheiten erfolgen kann, ist davon auszugehen, dass der schwer zu operationalisierende Anteil an Patienten, die eine konventionelle Therapie abgebrochen haben, aber nicht direkt mit einer fortschrittlichen Therapie starten, obwohl sie dafür infrage kämen, gering und daher vernachlässigbar ist.

Die Verwendung von ATC- und OPS-Codes zur Identifikation der therapeutischen Optionen ermöglicht eine präzise und systematische Analyse der in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe für Morbus Crohn. Tabelle 3-10 zeigt die in der Krankenkassendatenanalyse von GFL et al. (2025) (60) zur Identifikation der in Deutschland im MC zugelassenen Wirkstoffen eingesetzten ATC- und OPS-Codes zum Zeitpunkt der Durchführung der Analyse, um die Zielpopulation korrekt zu erfassen.

Tabelle 3-10: Wirkstoffe und zugehörige ATC- und OPS-Codes zur Identifikation der zugelassenen Biologika innerhalb des Untersuchungszeitraums der Krankenkassendatenanalyse 2017-2022 von GFL et al. (2025)

Wirkstoff	ATC-Code	OPS-Code	Wirkstoffgruppe
Adalimumab	L04AB04	6-001.d	TNF-alpha-Inhibitor
Infliximab	L04AB02	6-001.e	TNF-alpha-Inhibitor
Risankizumab	L04AC18	6-00c.e	IL-23-Inhibitor
Ustekinumab	L04AC05	6-005.j	IL-12/23-Inhibitor
Vedolizumab	L04AA33 / L04AG05	6-008.5	Integrin-Antagonist
Upadacitinib ^a	L04AA44 / L04AF03	-*	JAK-Inhibitor

Wirkstoff	ATC-Code	OPS-Code	Wirkstoffgruppe
<p>a: Upadacitinib (Handelsname Rinvoq) ist seit April 2023 und somit außerhalb des betrachteten Zeitraums im mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn zugelassen</p> <p>*Im Untersuchungszeitraum der Krankenkassendatenanalyse von GFL et al. (2025) war (noch) kein OPS-Code vergeben.</p> <p>Abkürzungen: ATC-Code Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; GFL: Gesundheitsforen Leipzig, JAK: Janus Kinase; OPS: Operationen- und Prozeduren-Schlüssel; TNF-alpha-Inhibitor: Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor; IL-Inhibitor: Interleukin-Inhibitor</p> <p>Quelle: (60)</p>			

Patienten gelten als Biologika-Starter und werden der Teilpopulation A zugerechnet, wenn sie im jeweiligen Berichtsjahr erstmalig ein für diese Indikation zugelassenes Biologikum erhalten haben. Dafür durften sie in den ein, zwei oder drei vorangegangenen Jahren (zwei und drei als Sensitivitätsanalyse) kein Biologikum erhalten haben (60). Patienten wurden ausschließlich in den Jahren zur Teilpopulation A (also als Biologika-Starter) gezählt, in denen sie als prävalent galten (entsprechend der jeweiligen Falldefinition; siehe oben). Biologika Verordnungen in nicht-prävalenten Jahren fließen trotzdem in die Analyse ein: Wenn Personen beispielsweise bereits im (nicht-prävalenten) Vorjahr eine Biologika Verordnung erhalten haben, können sie im prävalenten Berichtsjahr nicht mehr als Biologika-Starter zählen. Patienten, die in einem „Vorjahr“ nicht das jeweilige „Prävalenzkriterium“ (M2Q, M2Q+ oder M1Q) erfüllt aber ein zugelassenes Biologikum erhalten haben, wurden nicht zur Teilpopulation A gezählt. Das sind insbesondere Patienten, die unter anderen Autoimmunerkrankungen leiden. Holstiege et al. (2021) zeigt, dass für ca. 20% der Patienten mit einer MC Diagnose eine von fünf anderen Autoimmunerkrankungen diagnostiziert wird (59).

Konventionelle Behandlungen sind in der Regel nicht per OPS identifizierbar, aber diese Codes ermöglichen, die Behandlung mit zugelassenen Biologika (siehe Tabelle 3-11) im stationären Bereich zu quantifizieren. Tabelle 3-11 zeigt, dass die Anzahl der mit einem Biologikum erstbehandelten Patienten, unabhängig von der gewählten Falldefinition (M2Q, M2Q+ oder M1Q), über den Untersuchungszeitraum hinweg Schwankungen unterliegt.

Tabelle 3-11: Anzahl mit einem Biologikum erstbehandelte MC-Patienten in der GKV-Population Erwachsener in Deutschland nach M2Q, M2Q+ und M1Q der Jahre 2018 bis 2022 mit einem bzw. zwei oder drei diagnosefreien Vorjahren

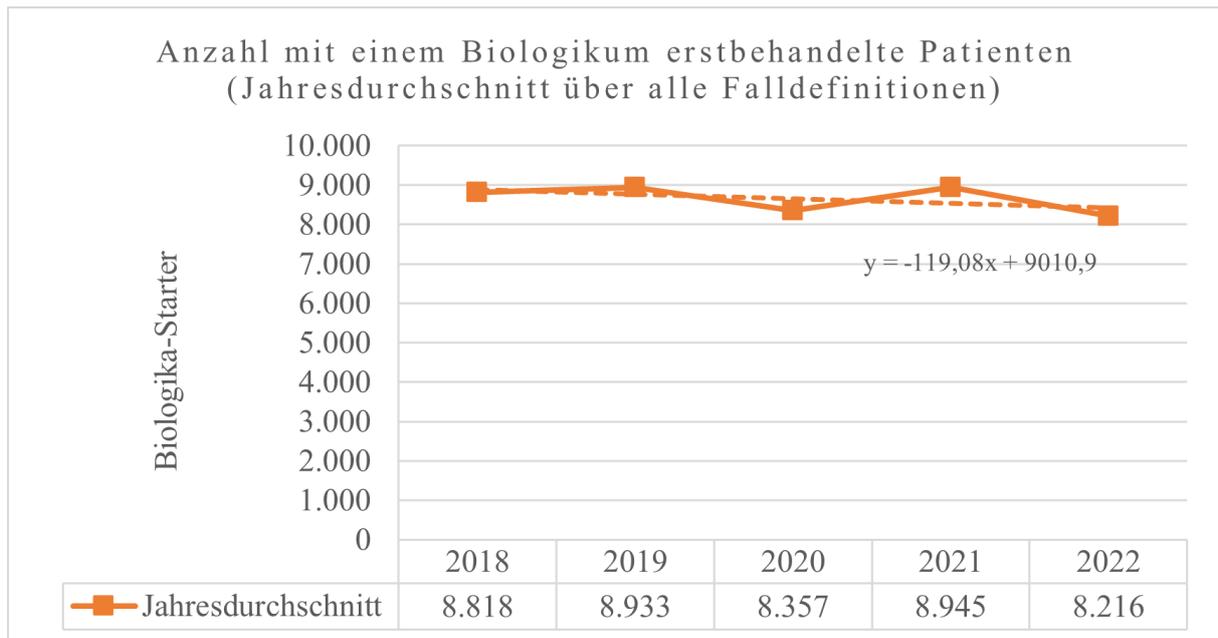
Vorbeobachtungsjahre	Falldefinition	2018	2019	2020	2021	2022
1	M2Q	8.527	8.863	8.367	9.370	8.392
	M2Q+	8.690	9.127	8.486	9.520	8.608
	M1Q	9.236	9.403	9.181	10.094	9.131
2	M2Q	-	8.466	7.883	8.532	7.898
	M2Q+	-	8.731	8.034	8.681	8.114
	M1Q	-	9.007	9.705	9.203	8.637
3	M2Q	-	-	7.536	8.112	7.431
	M2Q+	-	-	7.687	8.235	7.618
	M1Q	-	-	8.330	8.757	8.117

Abkürzungen: ICD-10-GM: International Classification of Diseases – 10. Revision – German Modification; M2Q: In mindestens zwei Quartalen eines Jahres wird ambulant eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben; M2Q+: In mindestens zwei Quartalen eines Jahres wird ambulant eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben ODER innerhalb eines Jahres wird stationär mindestens eine Haupt- oder Nebendiagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben; M1Q: Innerhalb eines Jahres wird ambulant mindestens eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben ODER innerhalb eines Jahres wird stationär mindestens eine Haupt- oder Nebendiagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben.

Quelle: (60)

Gemäß der M2Q+ Falldefinition lag die Anzahl an Biologika-Startern für einen Vorbeobachtungszeitraum von einem Jahr im Jahr 2018, bei 8.690 Personen. Diese Anzahl fluktuiert in den darauffolgenden Jahren und erreicht im Jahr 2022 einen minimalen Wert bei 8.608 Personen. Zwischen den Jahren von 2018 auf 2019 sowie von 2020 auf 2021 ist ein Trend nach oben zu erkennen. Unabhängig von der gewählten Falldefinition sowie der Anzahl an diagnosefreien Vorjahren ist jedoch insgesamt ein leichtes Absinken der Anzahl der mit einem Biologikum erstbehandelten Patienten zu verzeichnen. Von 2018 bis 2022 unterliegt die Anzahl Patienten der Teilpopulation A in der erwachsenen GKV-Population somit insgesamt kleineren Schwankungen mit Tendenz nach unten (siehe Tabelle 3-11).

Eine lineare Regression über alle in Tabelle 3-11 gemittelten Häufigkeiten (über alle Jahre, diagnosefreien Vorjahre und Falldefinitionen) verdeutlicht, dass die Anzahl der initial mit einem Biologikum behandelten Patienten jährlich um durchschnittlich 120 Patienten abnimmt (siehe Abbildung 3-2).



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (60)

Abbildung 3-2: Anzahl mit einem Biologikum erstbehandelte Patienten im Zeitraum von 2018-2022 - Teilpopulation A (Mittelwert über alle pro Jahr in Tabelle 3-11 dargestellten Werte)

Die Spanne der Patientenzahl in der Teilpopulation A im Jahr 2022 liegt bei Betrachtung der M2Q und M1Q Falldefinitionen im Bereich von 7.431 bis 9.131 Patienten. Daraus ergibt sich ein Mittelwert von 8.281 Patienten für die Teilpopulation A. Unter der Annahme, dass der Trend bis ins Jahr 2025 anhält, ergeben sich ein Minimum von 7.276 Patienten und ein Maximum von 9.053 Patienten mit einem Mittelwert von 8.165 Patienten in der GKV-Population.

Schritt 3b: Teilpopulation B – erwachsene GKV-Patienten, die bereits mit einem Biologikum behandelt wurden, aber nicht angesprochen und / oder dieses nicht vertragen haben

Die Krankenkassendatenanalyse von GFL et al. (2025) untersucht auch die Größe der Teilpopulation B - operationalisiert als Biologika-Wechsler innerhalb der prävalenten MC-Patientenpopulation (60). Es zählen Patienten als vorbehandelt, sofern im jeweiligen Berichtsjahr mindestens ein Wechsel von einem in der Indikation zugelassenen Biologikum zu einem anderen identifiziert werden konnte. Auch die Verordnung eines zusätzlichen Biologikums oder die einmalige Verordnung eines neuen Biologikums wurde als Wechsel gewertet.

Tabelle 3-12 zeigt, dass die Anzahl der Patienten pro Jahr, die innerhalb des Untersuchungszeitraums der Krankenkassendatenanalyse 2017-2022 mit einem zugelassenen Biologikum behandelt wurden, unabhängig von der Falldefinition (M2Q, M2Q+ oder M1Q), über den Untersuchungszeitraum schwankt.

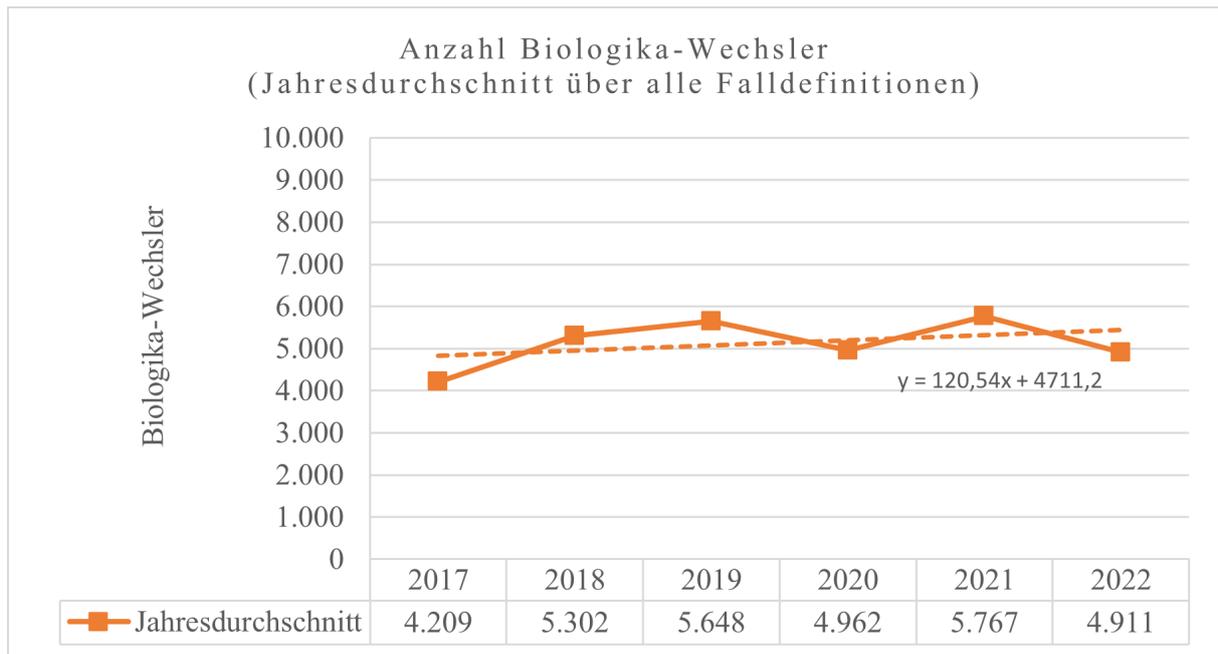
Tabelle 3-12: Anzahl Biologika-Wechsler innerhalb der GKV-Population volljähriger MC-Patienten in Deutschland nach M2Q, M2Q+ und M1Q der Jahre 2017 bis 2022

Falldefinition	2017	2018	2019	2020	2021	2022
M2Q	4.037	5.160	5.470	4.734	5.553	4.759
M2Q+	4.193	5.240	5.671	4.817	5.721	4.868
M1Q	4.396	5.506	5.803	5.335	6.028	5.105

Abkürzungen: ICD-10-GM: International Classification of Diseases – 10. Revision – German Modification; M2Q: In mindestens zwei Quartalen eines Jahres wird ambulant eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben; M2Q+: In mindestens zwei Quartalen eines Jahres wird ambulant eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben ODER innerhalb eines Jahres wird stationär mindestens eine Haupt- oder Nebendiagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben; M1Q: Innerhalb eines Jahres wird ambulant mindestens eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben ODER innerhalb eines Jahres wird stationär mindestens eine Haupt- oder Nebendiagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben

Quelle: (60)

Bei Betrachtung der M2Q+ Falldefinition liegt der Anteil der Biologika-Wechsler im Jahr 2022 bei 1,84% (4.868 Patienten). Die M2Q und M1Q Falldefinitionen stellen, wie bei vorherigen Betrachtungen, mit 4.759 bzw. 5.105 Biologika-Wechslern die Unter- bzw. Obergrenze dar. Eine lineare Regression über alle in Tabelle 3-12 gemittelten Häufigkeiten zeigt, dass die Anzahl der Patienten, die mindestens einen Wechsel von einem in der Indikation zugelassenen Biologikum zu einem anderen und/ oder die Verordnung eines zusätzlichen Biologikums oder die einmalige Verordnung eines neuen Biologikums aufweisen, pro Jahr im Durchschnitt um ca. 120 Patienten zunimmt (siehe Abbildung 3-3).



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (60)

Abbildung 3-3: Anzahl mit einem Biologikum vorbehandelte Patienten im Zeitraum von 2018-2022 - Teilpopulation B (Mittelwert über alle pro Jahr in Tabelle 3-12 dargestellten Werte)

Die Spanne der Patientenzahl in der Teilpopulation B im Jahr 2022 liegt im Bereich von 4.759 bis 5.105 Patienten. Daraus ergibt sich ein Mittelwert von 4.911 Patienten für die Teilpopulation B. Unter der Annahme, dass der Trend bis ins Jahr 2025 anhält, ergeben sich ein Minimum von 5.253 und ein Maximum von 5.584 Patienten mit einem Mittelwert von 5.419 Patienten in der GKV-Population (60).

Schritt 4: Bestimmung der GKV-Zielpopulation für 2025

Es ergeben sich für das Jahr 2022 in Deutschland ungefähr 12.190-14.236 erwachsene GKV-Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die für ein Biologikum in Frage kommen. Die Hochrechnung auf die GKV-Population erfolgt in der GFL-Studie auf Basis der vom Bundesamt für Soziale Sicherung veröffentlichten Kennzahlen (60). Die „Anzahl der Patienten in der Zielpopulation“ wird auf Basis der „Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten in der Zielpopulation“ basierend auf der vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Bevölkerungsfortschreibung (86) sowie der Fortschreibung der Ergebnisse der GFL et al. (2025) ermittelt (69). Auf Basis der Fortschreibung der Zahlen der Biologika-Starter und Biologika Wechsler ergeben sich 12.529–14.637 prävalente erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC für das Jahr 2025 in der GKV in Deutschland. Auf Basis der fortgeschriebenen Gesamtanzahl der erwachsenen Patienten in der GKV im Jahr 2025 (57.112.241 (69)) sowie der Prognose der erwachsenen Gesamtbevölkerung Deutschlands (Schätzung 2025 69.564.868 (69, 87)) kann die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in der gesamten Bevölkerung ermittelt werden (69). Es ergeben sich 15.261–17.828 prävalente Patienten in der Gesamtbevölkerung.

Limitationen

Jede Analyse unterliegt Annahmen, die zu spezifischen Verzerrungen führen können. Die hier von Johnson & Johnson beauftragte Krankenkassendatenanalyse im MC von GFL et al. (2025) überschätzt grundsätzlich die Anzahl Patienten in den beiden Teilpopulationen. Das liegt daran, dass für ca. 20% der Patienten neben einer MC Diagnose weitere Diagnosen für Autoimmunerkrankungen dokumentiert sind, wie Holstiege et al. (2021) zeigen (59). Patienten können beispielsweise mit einer Substanz nicht für MC behandelt werden, sondern für eine Psoriasis (Pso)/ Psoriasis-Arthritis (PsA) (also ein anderes zugelassenes Anwendungsgebiet der Substanz). Patienten, die in einem „Vorjahr“ nicht das jeweilige „Prävalenzkriterium“ (M2Q, M2Q+ oder M1Q) erfüllt aber ein zugelassenes Biologikum erhalten haben, wurden nicht zur Teilpopulation A (Biologika-Starter) gezählt, sind aber trotzdem in die Analyse eingeflossen. Andererseits kann im Rahmen der Schätzung der Teilpopulation A eine Unterschätzung nicht ausgeschlossen werden. Gemäß dem Argument, dass das IQWiG in seinen Dossierbewertungen zu Risankizumab und Upadacitinib macht (88, 89), können zu Teilpopulation A auch Patienten zählen die bislang „mit einer konventionellen Therapie behandelt wurden und diese entsprechend nicht vertragen haben oder unzureichend oder gar nicht darauf ansprachen, aber (noch) kein Biologikum erhalten“ haben.

MC Patienten sind chronisch kranke Patienten, die auch längere krankheitsfreie Phase erleben. Die Trends bei chronischen Erkrankungen wie MC sind über Jahre weitestgehend stabil und relativ resistent gegenüber externen Faktoren (siehe Abschnitt 3.2.3). Beim Vorgehen von AbbVie würden diese Patienten „übersehen“ und zahlen bei Nicht-Berücksichtigung von Vorbeobachtungsjahren von Biologika-Startern nicht auf den Nenner ein – dem Produkt aus prävalenten MC Patienten und (davon) mit einem zugelassenen Biologikum behandelte Patienten (Zähler). Entscheidend für den Nenner ist die gewählte Falldefinition (siehe oben). Ein noch allgemeineres Aufgreifkriterium als das hier formulierte M1Q-Kriterium, z. B. indem die Voraussetzung „gesichert“ im ambulanten Bereich entfällt, würde ebenfalls auf den Nenner einzahlen und ihn vergrößern. Da die zur Behandlung des MC zugelassenen Biologika häufig auch bei anderen Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden (59), ist es für eine Analyse der Zielpopulation entscheidend, ausschließlich diejenigen Patienten zu identifizieren, die tatsächlich an der zu untersuchenden Erkrankung leiden – hier MC. Die Schätzung der Zielpopulation nur auf Basis der Patienten mit Biologika-Verordnung kann dazu führen, dass Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen fälschlicherweise als MC-Patienten gezählt werden.

Einordnung der hier ermittelten Patientenzahlen gegenüber vorangegangenen Nutzenbewertungen in dieser Indikation

Seit Inkrafttreten des AMNOG im Jahr 2011 sind im vorliegenden Anwendungsgebiet drei Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V abgeschlossen worden (Vedolizumab, 2015 (90); Risankizumab, 2023 (91); Upadacitinib, 2023 (92). Da die Nutzenbewertung zu Vedolizumab beinahe 10 Jahre zurück liegt, wird hier lediglich auf die Verfahren zu Risankizumab (Beschluss am 15.6.2023) und Upadacitinib (Beschluss am 19.10.2023) eingegangen.

Da beide Dossiers vom selben pharmazeutischen Unternehmen (AbbVie) eingereicht wurden und die Methodik zur Ermittlung der Patientenzahlen identisch ist und sich lediglich der Referenzwert zur Gesamtbevölkerung (Risankizumab: 83.591.000 für 2022 [S.32 Modul 3, sic „83.591.00“] und Upadacitinib: 84.475.500 für 2023) unterscheidet, gelten die hier gemachten Anmerkungen gleichermaßen für beide Verfahren. Zu berücksichtigen ist, dass in den Tragenden Gründen des G-BA zu beiden Verfahren keine Konkretisierung der schrittweisen Vorgehensweise zur Bestimmung der Patientenzahlen erfolgt. Die Einordnung der ermittelten Patientenzahlen basiert somit auf Angaben des pU, den Dossierbewertungen des IQWiG sowie finalen Zahlen in den Beschlusstexten des G-BA (91, 92).

Im ersten Schritt leitet AbbVie die Prävalenz der Erkrankung über eine ungewichtete Mittelwertsbildung von vier publizierten Routinedatenanalysen ab (59, 70, 73, 93) und multipliziert den ermittelten Wert mit der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. Diese Ableitung ist gemäß IQWiG in den Dossierbewertungen von Risankizumab und Upadacitinib mit Unsicherheiten behaftet. Zum einen sei die ungewichtete Mittelwertsbildung über die Studien unterschiedlicher Größen hinweg methodisch fragwürdig und zum anderen könnten die Daten dadurch verzerrt sein, dass in dem Vorgehen davon ausgegangen wird, dass die Erkrankung altersunabhängig ist (88, 89). Zwar führt die alleinige Betrachtung der erwachsenen MC-Patienten zu einer höheren MC-Prävalenz (60), dennoch dürften die Abweichungen gegenüber der Größe der hier ermittelten Zielpopulation im Wesentlichen auf den nächsten Schritt zurückzuführen sein.

Im zweiten Schritt geht der pharmazeutische Unternehmer davon aus, dass sich Biologika-Verordnungen im MC, so wie sie von Grandt & Schubert (2016) (73) und Holstiege et al. (2021) (59) untersucht wurden, als Grundlage zur Bestimmung der Prävalenz von mittelschwer bis schwer erkrankten MC Patienten, die für eine Biologika-Behandlung in Frage kommen, eignen. Während bei Grant & Schubert (2016) eine Beschreibung der zu Grunde gelegten Falldefinition fehlt, wird bei Holstiege et al (2021), wie oben beschrieben, die M2Q Falldefinition zur Prävalenzbestimmung herangezogen. Grant & Schubert (2016) ermitteln, dass 9,4% aller ambulant behandelten MC Patienten, die bei der Barmer-GKV 2014 durchgehend versichert waren, ein Biologikum verabreicht bekommen haben. Aus der Publikation von Holstiege et al. (2021) geht für 2018 hervor, dass 17,6% der prävalenten MC-Patienten mit einem Biologikum behandelt wurden, was die Angabe von Grant & Schubert (2016) um mehr als 80% übertrifft. Die Anzahl an Patienten, die für ein Biologikum infrage kommen, operationalisiert als Patienten, die ein Biologikum verabreicht bekommen haben, resultiert aus der Bildung des Mittelwerts der Anteile beider Analysen (13,5%), multipliziert mit der Anzahl MC-Patienten aus dem ersten Schritt. Der ermittelte Anteilswert (13,5%) ist um ca. 10 Prozentpunkte größer als die im vorliegenden Dossier herangezogenen Anteilswerte von ungefähr 4,74% (M2Q) bzw. 4,61% (M1Q).

Neben den drei verschiedenen Stichproben, d. h. Barmer-Patienten bei Grant & Schubert (2016), alle GKV-Versicherten bei Holstiege et al. (2021) und einer Hochrechnung der repräsentativen DADB-Daten auf die GKV-Population bei GFL et al. (2025), ergeben sich Unterschiede zwischen den im vorliegenden Dossier und von in vergangenen Verfahren abgeleiteten Zahlen auch durch die als Biologika klassifizierten Medikamente sowie der Datengrundlage. Die als Biologika klassifizierten Medikamente unterscheiden sich in den von AbbVie herangezogenen Untersuchungen deutlich (3 Medikamente bei Grant & Schubert (2016) versus 6 Medikamente bei Holstiege et al. (2021)) (59, 73). Zudem unterscheidet sich das als Datengrundlage genutzte „Untersuchungsjahr“ mit 2014 bei Grand und Schubert (2016) und 2018 bei Holstiege et al. (2021). Legt man bei Holstiege et al. (2021) ebenfalls das Jahr 2014 (Abbildung 6, S. 14) zugrunde, werden maximal 11,0% der MC Patienten mit einem Biologikum behandelt. Dieser Wert ist wiederum mit dem von Grand und Schubert (2016) ermittelten Wert von 9,4% vergleichbar, obwohl der Analyse von Holstiege et al. (2021) theoretisch mehr Substanzen zugrunde liegen. Dies könnte auf entsprechende Entwicklungen in der Versorgung im entsprechenden Zeitraum hindeuten, die auch mit neuen Zulassungen, beispielsweise von Vedolizumab, im Zusammenhang stehen kann.

Tabelle 3-8 zeigt welche Bedeutung die Berücksichtigung diagnosefreier Vorjahre für die Bestimmung von Teilpopulation A hat. D. h. umgekehrt, dass die Bestimmung dieser Population allein auf Grundlage prävalenter und mit einem Biologikum innerhalb eines Jahres behandelter Patienten grundsätzlich zur Bestimmung dieser Teilpopulation mit Unsicherheit behaftet ist und zu einer Überschätzung führen kann.

Wie auch bei der herangezogenen Vorgehensweise von AbbVie kann bei den hier abgebildeten Patientenzahlen grundsätzlich angemerkt werden, dass durch die Operationalisierung der Patientenpopulation B als solche mit einem Therapiewechsel von einem Biologikum zu einem anderen, sich eine tendenzielle Unterschätzung für diese Patientenpopulation ergibt. Patienten nahmen, wie das IQWiG in den Dossierbewertungen zu Risankizumab und Upadacitinib anmerkt, mangels Behandlungsalternative möglicherweise keinen Wechsel des Biologikums vor, obwohl das aktuell gegebene Biologikum nicht ausreichend bei ihnen anspricht (88, 89). Auch die Beschränkung auf zugelassene Arzneimittel kann gegebenenfalls zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen führen. Am Beispiel von Golimumab verdeutlichen Holstiege et al. (2021), dass auch nicht im Anwendungsgebiet MC zugelassene Biologikatherapien durchaus Anwendung finden (~4 Patienten mit Verordnung pro 1.000 Patienten im Jahr 2018). Dennoch ist das Vorgehen der Beschränkung auf zugelassene Arzneimittel richtig, weil nur so hinreichend sicher angenommen werden kann, dass die Patienten das Biologikum wirklich für MC und nicht eine der autoimmunen Vorerkrankungen bekommen haben.

Auch im Rahmen der Schätzung der Teilpopulation A kann eine Unterschätzung nicht ausgeschlossen werden. Gemäß dem Argument, das das IQWiG in seinen Dossierbewertungen macht (88, 89), können zu Teilpopulation A auch Patienten zählen, die bislang „mit einer konventionellen Therapie behandelt wurden und diese entsprechend nicht vertragen haben oder unzureichend oder gar nicht darauf ansprachen, aber (noch) kein Biologikum erhalten“ haben. Wie zuvor angemerkt, wird, aufgrund der Schwere der Erkrankung und dem hohen Leidensdruck im akuten Schub (vgl. Abschnitt 3.2.1), für die vorliegende Analyse nicht davon ausgegangen, dass dies zu einer relevanten Unterschätzung führt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Prognose der Prävalenz und Inzidenz des Morbus Crohn (ICD-10-GM K50.-)

Die umfassenden Daten der GFL et al. (2025), die für die Prävalenz und Inzidenz bis ins Jahr 2022 reichen, stellen die bestverfügbare und aktuellste Evidenz dar.

Für die Projektion der Daten wird die mittlere Wachstumsrate als geometrisches Mittel der Wachstumsraten der letzten fünf bekannten Jahre (2017 bis 2022) berechnet. Anhand dieser Wachstumsraten werden die epidemiologischen Kennzahlen bis zum Jahr 2030 abgeleitet (siehe Tabelle 3-13 und Tabelle 3-14). Aufgrund der unzureichenden Datenlage ist die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz für die nächsten fünf Jahre insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Eine Unter- oder Überschätzung kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der geringen Schwankungen in den Trends zu den Prävalenzzahlen in den Jahren 2017 bis 2022, kann vermutet werden, dass sich der erfasste Anstieg der Prävalenz auch in den Jahren ab 2023 fortsetzt.

Tabelle 3-13: Fortgeschriebene Prävalenz des Morbus Crohn (volljährige GKV-Population) in Deutschland (ICD-10-GM K50.-) nach Falldefinition

Jahre	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Falldefinition/ Steigerung^a	Prävalenz auf Basis des Jahres 2022 fortgeschrieben							
M2Q 2,80%	264.408	271.802	279.402	287.214	295.245	303.501	311.988	320.711
M2Q+ 2,63%	270.856	277.970	285.270	292.763	300.452	308.343	316.442	324.753
M1Q 2,46%	316.114	323.889	331.855	340.016	348.379	356.947	365.726	374.721
<p>a: Durchschnittliche jährliche Steigerungsrate aus den Daten von 2017-2022 der GFL et al. (2025), gerundet auf zwei Nachkommastellen.</p> <p>Jährliche Steigerungsrate Prävalenz (2017-2022) = $\sqrt[5]{\frac{\text{Prävalenz 2022}}{\text{Prävalenz 2017}}} - 1$</p> <p>Abkürzungen: ICD-10-GM: International Classification of Diseases – 10. Revision – German Modification; M2Q: In mindestens zwei Quartalen eines Jahres wird ambulant eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben; M2Q+: In mindestens zwei Quartalen eines Jahres wird ambulant eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben ODER innerhalb eines Jahres wird stationär mindestens eine Haupt- oder Nebendiagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben; M1Q: Innerhalb eines Jahres wird ambulant mindestens eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben ODER innerhalb eines Jahres wird stationär mindestens eine Haupt- oder Nebendiagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben</p> <p>Quellen: (69)</p>								

Für die Prävalenz resultiert eine Steigerungsrate, die, in Abhängigkeit von der zugrunde gelegten Falldefinition, zwischen 2,46% (M1Q) und 2,80% (M2Q) liegt. Die auf Grundlage der M2Q Falldefinition ermittelte Prävalenz für 2025 stellt mit 279.402 prävalenten Fällen die Untergrenze dar und liegt deutlich unter der Anzahl an prävalenten Personen von 340.016 bei Fortschreiben der Prävalenz auf Basis der M1Q Falldefinition mit einer Steigerungsrate von 2,46%. Die anhand der Steigerungsrate von 2,63% (M2Q+) ermittelte Prävalenz für 2025 liegt mit 285.270 erwachsenen Personen in der Mitte. Für das Jahr 2030 liegt die geschätzte Prävalenz je nach Berechnungsgrundlage zwischen 320.711 (M2Q, Steigerungsrate 2,80%) und 374.721 (M1Q, Steigerungsrate 2,46%) an prävalenten Personen.

Auch für die Inzidenz kann davon ausgegangen werden, dass aufgrund geringer Schwankungen in den Anteilen der Jahre 2017-2022 (siehe Tabelle 3-14: Fortgeschriebene Inzidenz des Morbus Crohn), die Zahlen für 2023 und darüber hinaus weitestgehend konstant bleiben. Basierend auf der Schätzung wird tendenziell von einem Rückgang der absoluten Anzahl an inzidenten Patienten ausgegangen (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Fortgeschriebene Inzidenz des Morbus Crohn (volljährige GKV-Population) in Deutschland (ICD-10-GM K50.-) nach Vorbeobachtungsjahren und Falldefinition

Diagnosefreie Vorjahre	Jahre	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
	Falldefinition/ Steigerung ^a	Inzidenz auf Basis des Jahres 2022 fortgeschrieben							
1	M2Q -1,74%	15.601	15.329	15.062	14.800	14.542	14.288	14.039	13.794
	M2Q+ -4,15%	20.322	19.479	18.671	17.896	17.154	16.442	15.760	15.107
	M1Q -1,46%	44.721	44.068	43.423	42.789	42.163	41.547	40.939	40.341
2	M2Q -0,93%	12.519	12.403	12.287	12.172	12.059	11.947	11.835	11.725
	M2Q+ -3,13%	17.200	16.662	16.140	15.636	15.147	14.673	14.214	13.769
	M1Q -2,78%	36.949	35.923	34.926	33.957	33.014	32.098	31.207	30.340
3	M2Q -0,78%	11.295	11.207	11.120	11.033	10.948	10.862	10.778	10.694
	M2Q+ -2,80%	15.875	15.431	14.999	14.579	14.171	13.774	13.389	13.014
	M1Q -0,30%	34.719	34.616	34.514	34.412	34.310	34.208	34.107	34.006

a: Durchschnittliche jährliche Steigerungsrate aus den Daten von 2017-2022 der GFL et al. (2025), gerundet auf zwei Nachkommastellen.

Jährliche Steigerungsrate Inzidenz: Bsp. 1 Vorbeobachtungsjahr (2018-2022) = $\sqrt[4]{\frac{\text{Inzidenz 2022}}{\text{Inzidenz 2018}}} - 1$

Abkürzungen: ICD-10-GM: International Classification of Diseases – 10. Revision – German Modification; M2Q: In mindestens zwei Quartalen eines Jahres wird ambulant eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben; M2Q+: In mindestens zwei Quartalen eines Jahres wird ambulant eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben ODER innerhalb eines Jahres wird stationär mindestens eine Haupt- oder Nebendiagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben; M1Q: Innerhalb eines Jahres wird ambulant mindestens eine als „gesichert“ gekennzeichnete Diagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben ODER innerhalb eines Jahres wird stationär mindestens eine Haupt- oder Nebendiagnose mit dem Schlüssel K50.- nach ICD-10-GM vergeben

Quellen: (60, 69)

Prognose der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Basierend auf den Fallzahlen der Jahre 2017 bis 2022 ergibt sich für die Prävalenz eine mittlere Steigerungsrate von 2,63% (Mittelwert der Steigerungsraten von M2Q und M1Q) (siehe Tabelle 3-4). Da die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation basierend auf der Prävalenz hergeleitet wird, wird dieselbe Steigerungsrate angewendet. Die Prognose der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Jahre 2025 bis 2030 ist Tabelle 3-15 zu entnehmen.

Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2025 und Prognose für die Jahre 2025-2030

Jahr	Anzahl Patienten GKV-Population
2025	12.529-14.637
Prognose basierend auf Steigerungsrate Prävalenz 2,09%	
2026	12.858-15.022
2027	13.196-15.417
2028	13.543-15.822
2029	13.899-16.237
2030	14.264-16.664
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (69)	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Guselkumab	<u>Teilpopulation A:</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	ca. 7.276-9.053 Patienten (ca. 8.165 Patienten im Mittel)
Guselkumab	<u>Teilpopulation B:</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	ca. 5.253-5.584 Patienten (ca. 5.418 Patienten im Mittel)
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (69)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Guselkumab wurde in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Um die Prävalenz und Inzidenz des MC in Deutschland zu bestimmen, wurde mit GFL et al. (2025) eine Untersuchung anhand von GKV-Routinedaten mit Versichertendaten der DADB durchgeführt (60). Um die Anzahl der Personen in der deutschen Gesamtbevölkerung und der GKV-Patienten für das Jahr 2025 zu bestimmen, wurde auf die vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Bevölkerungsfortschreibung (86), auf die Ergebnisse der GKV-Statistik, veröffentlicht durch das Bundesgesundheitsministerium (94), sowie Ergebnisse der GFL et al. (2025) Bezug genommen. Die Berechnungsschritte können der Analyse des pharmazeutischen Unternehmers entnommen werden (69).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. *A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease*. J Med Life. 2019;12(2):113-122.
2. Younis N, Zarif R, Mahfouz R. *Inflammatory bowel disease: between genetics and microbiota*. Mol Biol Rep. 2020;47(4):3053-3063.
3. Singh N, Bernstein CN. *Environmental risk factors for inflammatory bowel disease*. United European Gastroenterol J. 2022;10(10):1047-1053.
4. Korta A, Kula J, Gomułka K. *The Role of IL-23 in the Pathogenesis and Therapy of Inflammatory Bowel Disease*. Int J Mol Sci. 2023;24(12).
5. Saez A, Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Sánchez-Martinez H, Gonzalez-Granado JM. *Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System*. Int J Mol Sci. 2023;24(2).
6. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. *Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management*. Gastroenterology. 2021;161(4):1118-1132.
7. Richard N, Savoye G, Leboutte M, Amamou A, Ghosh S, Marion-Letellier R. *Crohn's disease: Why the ileum?* World J Gastroenterol. 2023;29(21):3222-3240.
8. Gece KB, Vermeire S. *Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications*. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(9):644-653.
9. Schmitt H, Neurath MF, Atreya R. *Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease*. Front Immunol. 2021;12:622934.
10. Jarmakiewicz-Czaja S, Zielińska M, Sokal A, Filip R. *Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update*. Genes (Basel). 2022;13(12).
11. Kofla-Dłubacz A, Pytrus T, Akutko K, Sputa-Grzegorzółka P, Piotrowska A, Dzięgiel P. *Etiology of IBD-Is It Still a Mystery?* Int J Mol Sci. 2022;23(20).
12. Shan Y, Lee M, Chang EB. *The Gut Microbiome and Inflammatory Bowel Diseases*. Annu Rev Med. 2022;73:455-468.
13. Söderman J, Berglind L, Almer S. *Inverse and Concordant Mucosal Pathway Gene Expressions in Inflamed and Non-Inflamed Ulcerative Colitis Patients: Potential Relevance to Aetiology and Pathogenesis*. Int J Mol Sci. 2022;23(13).

14. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, et al. *Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence*. Biol Direct. 2020;15(1):23.
15. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignass A, Eehalt R, et al. *Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 4.1) – living guideline*. Z Gastroenterol. 2024;62(8):1229-1318.
16. Snyder EF, Davis S, Aldrich K, Veerabagu M, Larussa T, Abenavoli L, et al. *Crohn disease: Identification, diagnosis, and clinical management*. Nurse Pract. 2021;46(12):22-30.
17. Brochard C, Rabilloud ML, Hamonic S, Bajoux E, Pagenault M, Dabadie A, et al. *Natural History of Perianal Crohn's Disease: Long-term Follow-up of a Population-Based Cohort*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(2):e102-e110.
18. Veauthier B, Hornecker JR. *Crohn's Disease: Diagnosis and Management*. Am Fam Physician. 2018;98(11):661-669.
19. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Aadland E, Schulz T, Vatn MH, et al. *Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study)*. Scand J Gastroenterol. 2007;42(5):602-610.
20. Zhao M, Lo BZS, Vester-Andersen MK, Vind I, Bendtsen F, Burisch J. *A 10-Year Follow-up Study of the Natural History of Perianal Crohn's Disease in a Danish Population-Based Inception Cohort*. Inflamm Bowel Dis. 2019;25(7):1227-1236.
21. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. *ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults*. Am J Gastroenterol. 2018;113(4):481-517.
22. Hayashi Y, Nakase H. *The Molecular Mechanisms of Intestinal Inflammation and Fibrosis in Crohn's Disease*. Front Physiol. 2022;13:845078.
23. Schwartz DA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. *The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota*. Gastroenterology. 2002;122(4):875-880.
24. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. *The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020*. J Crohns Colitis. 2021;15(9):1573-1587.
25. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. *Crohn's disease*. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):22.
26. Greuter T, Rieder F, Kucharzik T, Peyrin-Biroulet L, Schoepfer AM, Rubin DT, et al. *Emerging treatment options for extraintestinal manifestations in IBD*. Gut. 2021;70(4):796-802.

27. Yeo MK, Park JH, Kang SH, Moon HS, Sung JK, Jeong HY, et al. *What are the risk factors for extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases?* *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(9):e33031.
28. Sange AH, Srinivas N, Sarnaik MK, Modi S, Pisipati Y, Vaidya S, et al. *Extra-Intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease*. *Cureus*. 2021;13(8):e17187.
29. Kilic Y, Kamal S, Jaffar F, Sriranganathan D, Quraishi MN, Segal JP. *Prevalence of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Inflamm Bowel Dis*. 2024;30(2):230-239.
30. El Ouali S, Click B, Holubar SD, Rieder F. *Natural history, diagnosis and treatment approach to fibrostenosing Crohn's disease*. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(3):263-270.
31. Regueiro M, Velayos F, Greer JB, Bougatsos C, Chou R, Sultan S, et al. *American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Crohn's Disease After Surgical Resection*. *Gastroenterology*. 2017;152(1):277-295.e273.
32. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Sandborn WJ. *The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts*. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(2):289-297.
33. Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sandborn WJ, Loftus EV, Jr. *Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004)*. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1693-1701.
34. Rubin DT, Sninsky C, Siegmund B, Sans M, Hart A, Bressler B, et al. *International Perspectives on Management of Inflammatory Bowel Disease: Opinion Differences and Similarities Between Patients and Physicians From the IBD GAPPS Survey*. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(12):1942-1953.
35. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. *The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications*. *Gut*. 2006;55(6):749-753.
36. Best WR. *Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index*. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(4):304-310.
37. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F, Jr. *Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study*. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-444.
38. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. *ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment*. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22.

39. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. *STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD*. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-1583.
40. Singh S, Murad MH, Fumery M, Sedano R, Jairath V, Panaccione R, et al. *Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis*. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(12):1002-1014.
41. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). *Summary of product characteristics. Entyvio 300 mg powder for concentrate for solution for infusion*. 2025 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_en.pdf.
42. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). *Summary of product characteristics. Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled syringe, Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled pen*. 2025 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_en.pdf.
43. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). *Summary of product characteristics. Humira 20 mg solution for injection in pre-filled syringe*. 2025 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_en.pdf.
44. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). *Summary of product characteristics. Remicade 100 mg powder for concentrate for solution for infusion*. 2025 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_en.pdf.
45. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). *Summary of product characteristics. Uzpruvo 130 mg concentrate for solution for infusion*. 2025 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/uzpruvo-epar-product-information_en.pdf.
46. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C, et al. *ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment*. *J Crohns Colitis*. 2024;18(10):1531-1555.
47. Cai Q, Borsum J, Isheden G, Hjelm F, Wirth D, Sanon M. *The Occurrence of Suboptimal Biologic Response and Its Impact on Healthcare Resource Utilization in Patients with Ulcerative Colitis: A Swedish Nationwide Population-Based Study*. *Gastroenterology*. 2023;164(6):S542-S542.

48. Gobble TH, Naegeli AN, Grabner M, Isenberg K, Shan MY, Teng CC, et al. *Identification of inadequate responders to advanced therapy among commercially-insured adult patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States.* BMC Gastroenterology. 2023;23(1).
49. Kershaw J, Sanon M, Kachroo S, Barlow S, Naessens D. *Real-World Impact of Uncontrolled Symptoms and Suboptimal Treatment Response in Patients With Crohn's Disease in the United States and Europe.* Crohn's Colitis 360.2025; 7(1):otae074.
50. Gagnon-Sanschagrin P, Sanon M, Davidson M, Willey C, Kachroo S. *The impact of treatment switch among prevalent patients with Crohn's disease treated with a first-line biologic: a U.S. retrospective claims database study.* ACG 2022 Annual Scientific Meeting; Charlotte, North Carolina2022.
51. Gagnon-Sanschagrin P, Sanon M, Davidson M, Willey C, Kachroo S, Hoops T, et al. *The economic impact of suboptimal treatment and treatment switch among patients with Crohn's disease treated with a first-line biologic - A US retrospective claims database study.* J Med Econ. 2024;27(1):931-940.
52. Thakur D, Chatziandreou K, Sanon M, Naessens D, Atanasov P. *P016 Impact of Non-Remission on Health-Related Quality of Life and Patient Reported Outcomes in Patients With Crohn's Disease: Targeted Literature Review.* Am J Gastroenterol. 2021;116(Suppl 1):S4.
53. Cai Q, Börsum J, Isheden G, Hjelm F, Wirth D. *The occurrence of suboptimal biologic treatment in patients with Crohn's disease: a Swedish nationwide population-based study.* Digestive Disease Week; Chicago2023.
54. Sanon M, Willey C, LaPrade A, Sternbach N. *Impact of disease flares on resource use, health-related quality of life and productivity in patients with Crohn's disease in Europe: an analysis of National Health and Wellness Survey data.* United European Gastroenterology Week; Vienna2022.
55. 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.* Front Immunol. 2025;16:1532852.
56. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Tremfya® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Tremfya® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [Stand: 05/2025].* 2025.
57. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Tremfya® 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 05/2025].* 2025.
58. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation. Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [Stand: 05/2025].* 2025.

59. Holstiege J, Klimke K, Akmatov M, Kohring C, Dammertz L, Bätzing J. *Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 21/03. 2021 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/117/VA_21-03_Bericht_Biologika_V2-2021-05-12.pdf.*
60. Gesundheitsforen Leipzig GmbH. *STROSA Bericht: 'Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn - Häufigkeit und Biologika-Versorgung der Patienten in Deutschland'*. 2025.
61. Gerstman BB. *Epidemiology kept simple: an introduction to traditional and modern epidemiology. Chapter 16. Case Definitions and Disease Classification.*: John Wiley & Sons; 2013.
62. Epping J, Stahmeyer JT, Tetzlaff F, Tetzlaff J. *[M2Q or Something else? The Impact of Varying Case Selection Criteria on the Prevalence Estimation of Chronic Diseases Based on Outpatient Diagnoses in German Claims Data]*. Gesundheitswesen. 2024;86(S 03):S188-s195.
63. Krause L, Reitzle L, Hess S, Ziese T, Adewuyi D. *Referenzauswertungen für die Schätzung von Prävalenz, Inzidenz und Mortalität Public-Health-relevanter Erkrankungen auf Basis von Routinedaten.* Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2024;67(2):139-148.
64. Gesundheitsforen Leipzig GmbH. *Deutsche Datenbank Analyse für Evaluation und Versorgungsforschung.* 2024.
65. Bundesamt für soziale Sicherung. *Datenzusammenstellungen und Auswertungen 2023* [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>.
66. Boston Consulting Group (BCG). *Zeit zu Handeln - Wechselbereitschaft in der GKV.* 2023 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: <https://web-assets.bcg.com/82/63/ecb0d0664f7981660c7289238230/bcg-studie-wechselbereitschaft-in-der-gkv.pdf>.
67. Weber GW. *Wechseldynamik, Wechslerprofile und Motive der Kassenwahlentscheidung - Empirische Befunde zum Konsumentenverhalten in der gesetzlichen Krankenversicherung.* Gesundheits- und Sozialpolitik. 2009;63(6):32-42.
68. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2018.* 2019.
69. Johnson & Johnson. *Epidemiologie, Berechnung der Zielpopulation – Morbus Crohn.* 2025.

70. Hein R, Köster I, Bollschweiler E, Schubert I. *Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort*. Scand J Gastroenterol. 2014;49(11):1325-1335.
71. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. *Modul 3 A - Risankizumab (Skyrizi) Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen*. 2022 [abgerufen am: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6322/2022_12_19_Modul3A_Risankizumab.pdf.
72. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. *Modul 3 A - Upadacitinib (RINVOQ®) Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen habe*. 2023 [abgerufen am: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6601/2023_04_24_Modul3A_Upadacitinib.pdf.
73. Grandt H, Schubert I. *Arzneimittelreport 2016. Analysen zur Arzneimitteltherapie und Arzneimitteltherapiesicherheit. Band 39*. 2016 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/resource/blob/1026452/5d1b2964c4fe2dc9de815c357fda7dc8/barmer-gek-arzneimittel-report-2016-data.pdf>.
74. Macaluso FS, Papi C, Orlando A, Festa S, Pugliese D, Bonovas S, et al. *Use of biologics for the management of Crohn's disease: IG-IBD clinical guidelines based on the GRADE methodology*. Dig Liver Dis. 2023;55(4):442-453.
75. Vavricka SR. *Aktuelle Therapiestrategien für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen*. TIMES Schw AerzteJ. 2023;11(4):8-15.
76. Takeda Pharma A/S. *Fachinformation. ENTYVIO® 108 mg Injektionslösung [Stand: 03/2025]*. 2025.
77. Takeda Pharma A/S. *Fachinformation. ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 03/2025]*. 2025.
78. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. *Fachinformation. Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen [Stand: 07/2024]*. 2024.
79. Janssen Biologics B.V. *Fachinformation. Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 03/2025]*. 2024.
80. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. *Fachinformation. RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten [Stand: 04/2025]*. 2025.
81. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation. STELARA® 45 mg Injektionslösung, STELARA® 45 mg/-90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: 03/2025]*. 2025.

82. STADA Arzneimittel AG. *Fachinformation. Uzpruvo[®] 45 mg / -90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: 02/2025].* 2025.
83. STADA Arzneimittel AG. *Fachinformation. Uzpruvo[®] 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 04/2025].* 2025.
84. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. *Fachinformation. Skyrizi[®] 360 mg/Skyrizi[®] 180 mg Injektionslösung in einer Patrone Skyrizi[®] 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: 01/2025].* 2025.
85. Blüthner E, Dehe A, Buning C, Siegmund B, Prager M, Maul J, et al. *Diagnostic delay in inflammatory bowel diseases in a German population.* World J Gastroenterol. 2024;30(29):3465-3478.
86. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). *Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2023 in Prozent. Stand: 10. Januar 2025.* 2025. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland-basis-2022.html>.
87. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). *Bevölkerung im Jahr 2024 um 100 000 Menschen gewachsen. Pressemitteilung Nr. 030 vom 23. Januar 2025.* 2025 [abgerufen am: 04.04.2025]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2025/01/PD25_030_124.html.
88. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 1532 Risankizumab (Morbus Crohn) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 30.03.2023.* 2023 [abgerufen am: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6325/2023-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Risankizumab_D-892.pdf.
89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 1604 Upadacitinib (Morbus Crohn) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 27.07.2023.* 2023 [abgerufen am: 19.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6603/2023-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Upadacitinib_D-926.pdf.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vedolizumab.* 2015 [abgerufen am: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2143/2015-01-08_AM-RL-XII_Vedolizumab_2014-07-15-D-122_BAnz.pdf.

91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt) 2023* [abgerufen am: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6041/2023-06-15_AM-RL-XII_Risankizumab_D-892_BAnz.pdf.
92. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt) 2023* [abgerufen am: 14.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6231/2023-10-19_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-926_BAnz.pdf.
93. Georgiadou E, Fanter L, Brandes A, Ratsch BA, Friedel H, Dignass A. *Perianal fistulas in adult patients with Crohn's disease in Germany - a retrospective cross-sectional analysis of claims data from German sickness funds*. Z Gastroenterol. 2019;57(5):574-583.
94. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte. Januar - April 2025. 2025* [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_April_2025.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-23 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Guselkumab	Teilpopulation A und B	Kontinuierlich: alle 8 Wochen (100 mg s.c.) ^a	6,5	1	6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie des Teilanwendungsgebietes A und B					
Adalimumab	Teilpopulation A und B	Kontinuierlich: alle 2 Wochen (40 mg s.c.)	26,1	1	26,1
Infliximab		Kontinuierlich: alle 8 Wochen (5 mg/kg i.v.) ^b	6,5	1	6,5
Ustekinumab		Kontinuierlich: alle 12 Wochen (90 mg s.c.)	4,3	1	4,3
Vedolizumab		Kontinuierlich: alle 2 Wochen (108 mg s.c) oder alle 8 Wochen (300 mg i.v.)	26,1 oder 6,5	1 1	26,1 oder 6,5
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>a: In der Erhaltungsphase werden standardmäßig 100 mg alle 8 Wochen subkutan injiziert. b: Infliximab kann als Erhaltungsstherapie auch s.c. angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte i.v. Infusionstherapie. Abkürzungen: i.v.: intravenös; mg: Milligramm; p.o.: peroral; s.c.: subkutan Quellen: (1-6)</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-17 sind der zu bewertende Wirkstoff Guselkumab sowie die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Therapieoptionen aufgeführt. Die Kostenkalkulation erfolgt standardmäßig für eine Therapiedauer von einem Jahr (365 Tage) für alle Wirkstoffe.

Für gewichtsabhängige Behandlungsmodi wird dabei das durchschnittliche Körpergewicht eines Deutschen von 77,70 kg anhand des aktuell gültigen Mikrozensus angenommen (7). Die in Tabelle 3-17 aufgeführten Angaben zu Behandlungsmodi und Behandlungstagen des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien basieren auf den Standarddosierungen der Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe.

Da es sich bei Morbus Crohn um eine chronische Erkrankung handelt, erfolgt die Therapie kontinuierlich und ohne zeitliche Begrenzung. Daher bezieht sich die Kostendarstellung auch in Anlehnung an vorangegangene G-BA Beschlüsse in der Indikation Morbus Crohn lediglich auf die Erhaltungstherapie eines Patienten (8, 9). Die Initialtherapie wird im Text kurz beschrieben, jedoch nicht in die Kostenberechnung einbezogen.

Grundsätzlich wird in Bezug auf die Angaben zu den Behandlungen nach der ersten Kommastelle kaufmännisch gerundet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Guselkumab

Guselkumab ist zur 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. Die empfohlene Induktionsdosierung für Guselkumab beträgt 200 mg als intravenöse Infusion in den Wochen 0, 4 und 8. Alternativ kann Guselkumab mit einer Induktionsdosierung von 400 mg (verabreicht als zwei aufeinanderfolgende Injektionen zu je 200 mg) in den Wochen 0, 4 und 8 subkutan verabreicht werden. In der Erhaltungstherapie beträgt die empfohlene Dosierung 100 mg als subkutane Injektion ab Woche 16 alle 8 Wochen. Das Therapieschema in der Erhaltungstherapie umfasst 6,5 Behandlungen pro Patient pro Jahr. Die Therapie mit Guselkumab wird kontinuierlich durchgeführt (1, 10, 11).

Zweckmäßige Vergleichstherapie des Teilanwendungsgebietes A und B

Adalimumab

Adalimumab ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. Die empfohlene Induktionsdosis für Adalimumab bei Erwachsenen beträgt 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2.

Falls ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann die Dosis auf 160 mg in Woche 0 (verabreicht als 4 Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als 2 Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) gefolgt von 80 mg in Woche 2 (verabreicht als 2 Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) erhöht werden.

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg alle 2 Wochen, die als Einzeldosis subkutan injiziert wird. In der Erhaltungstherapie fallen 26,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr an. Die Therapie erfolgt kontinuierlich, ohne zeitliche Begrenzung (2).

Infliximab

Infliximab ist indiziert zur Behandlung von mäßig- bis schwergradig aktivem Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. Darüber hinaus ist Infliximab indiziert zur Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einer konventionellen Behandlung (einschließlich Antibiotika, Drainage, und immunsuppressiver Therapie) nicht angesprochen haben. Die Initialdosierung erfolgt laut Fachinformation durch eine intravenöse (i.v.) Infusion mit einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht, gefolgt von einer weiteren Infusion 2 Wochen nach der initialen Gabe. Bei Ansprechen auf die Therapie wird Infliximab 6 Wochen nach der Initialdosis in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht alle 8 Wochen i.v. verabreicht. Es liegt keine zeitliche Begrenzung vor, da Morbus Crohn eine chronische Erkrankung darstellt. In der Erhaltungstherapie müssen aufgrund des 8-wöchigen Behandlungsintervalls 6,5 Behandlungen pro Patient pro Jahr vorgenommen werden. Die Therapie erfolgt kontinuierlich, ohne zeitliche Begrenzung (3).

Ustekinumab

Ustekinumab ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Gemäß Fachinformation wird die erste auf dem Körpergewicht basierende Dosis intravenös verabreicht. Acht Wochen nach der intravenösen Dosis wird Ustekinumab mit einer Dosierung von 90 mg alle 12 Wochen als subkutane Injektion verabreicht. Demnach wird bei dem 12-wöchigen Behandlungsintervall von 4,3 Behandlungen pro Patient pro Jahr ausgegangen. Die Therapie erfolgt kontinuierlich, ohne zeitliche Begrenzung (4, 12).

Vedolizumab

Vedolizumab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Die empfohlene Dosierung von intravenösem Vedolizumab beträgt 300 mg und wird als intravenöse Infusion zur Einleitung der Behandlung, nach 2 und 6 Wochen verabreicht. In der Erhaltungstherapie beträgt die empfohlene Dosierung von Vedolizumab zur Behandlung von MC 108 mg (s.c.) alle 2 Wochen oder 300 mg (i.v.) alle 8 Wochen. Für die Behandlung alle 2 Wochen wird demnach von 26,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr und für die Behandlung alle 8 Wochen von 6,5 Behandlungen pro Patient pro Jahr ausgegangen. Die Therapie erfolgt kontinuierlich, ohne zeitliche Begrenzung (5, 6).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Guselkumab	Teilpopulation A und B	6,5	100 mg s.c.	(6,5 x 100 mg) 650 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie des Teilanwendungsgebietes A und B				
Adalimumab	Teilpopulation A und B	26,1	40 mg s.c.	(26,1 x 40 mg) 1.044 mg
Infliximab		6,5	5 mg/ kg i.v. (5 mg x 77,7 kg = 388,5 mg/ Gabe) 4 x 100 mg	(6,5 x 4 x 100 mg) 2.600 mg ^a
Ustekinumab		4,3	90 mg s.c.	(4,3 x 90 mg) 387 mg
Vedolizumab		26,1 oder 6,5	108 mg s.c. oder 300 mg i.v.	(26,1 x 108 mg) 2.819 mg oder (6,5 x 300 mg) 1.950 mg
<p>a: Infliximab wird in einer Dosierung von 5 mg/kg KG verabreicht. Bei einem Gewicht von 77,7 kg ergeben sich 388,5 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus 4 x 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates (PIK) entnommen werden (400 mg pro Gabe). Abkürzungen: i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; s.c.: subkutan Quelle: (1-6)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient aller in Tabelle 3-18 aufgeführten Arzneimittel basiert auf den offiziellen Dosierungsangaben der aktuell gültigen Fachinformationen der betrachteten Arzneimittel.

Der Jahresverbrauch wird ermittelt, indem die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe multipliziert wird:

[Behandlungstage pro Patient pro Jahr x Verbrauch pro Gabe = Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient]

Zu bewertendes Arzneimittel

Guselkumab

Die empfohlene Dosis in der Erhaltungstherapie für Guselkumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem MC beträgt 100 mg als subkutane Injektion alle 8 Wochen. Bei 6,5 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr resultiert daraus ein Jahresverbrauch von 650 mg (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie des Teilanwendungsgebietes A und B

Adalimumab

Die empfohlene Dosis für Adalimumab in der Erhaltungstherapie beträgt 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Bei 26,1 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr resultiert daraus ein Jahresverbrauch von 1.044 mg (2).

Infliximab

Die Dosierung von Infliximab ist abhängig vom Körpergewicht des Patienten. Für die Berechnung des Verbrauchs an Infliximab bei erwachsenen Patienten wird das durchschnittliche Körpergewicht der deutschen Bevölkerung gemäß Mikrozensus 2021 herangezogen (7). Der Verbrauch pro Patient pro Jahr beruht auf tatsächlich zu verabreichenden Dosen inklusive eines eventuell anfallenden Verwurfs. Eine Dosis von Infliximab von 5 mg/kg wird in der Erhaltungstherapie als intravenöse Infusion alle 8 Wochen verabreicht. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,7 kg ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von 388,5 mg pro Gabe für erwachsene Patienten. Diese Menge kann aus 4 x 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates entnommen werden (400 mg pro Gabe) somit wird für den Jahresverbrauch mit 400 mg pro Gabe bei erwachsenen Patienten gerechnet. Aus den 6,5 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 2.600 mg (3).

Ustekinumab

Die empfohlene Dosis von Ustekinumab in der Erhaltungstherapie beträgt 90 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen. Bei 4,3 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr errechnet sich daraus ein Jahresverbrauch von 387 mg (4).

Vedolizumab

In der Erhaltungstherapie kann Vedolizumab mit einer Dosierung von 108 mg als subkutane Injektion alle zwei Wochen verabreicht werden. Aus 26,1 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr errechnet sich ein Jahresverbrauch von 2.819 mg. Alternativ kann Vedolizumab in der Erhaltungstherapie mit einer Dosierung von 300 mg intravenös alle 8 Wochen verabreicht werden. Aus 6,5 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr errechnet sich daraus ein Jahresverbrauch von 1.950 mg (5, 6).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Guselkumab	Tremfya® Injektionslösung i.e. Fertigspritze o. Fertigpen 100 mg, 2 St., keine NG (÷) 5.344,53 €	5.342,76 € [1,77 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie des Teilanwendungsgebietes A und B		
Adalimumab	Humira® Injektionslösung i.e. Fertigspritze o. Fertigpen 40 mg, 6 St., N3 2.804,97 € ^a	2.803,20 € [1,77 € ^b]
Infliximab	Remicade® Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 100 mg, 5 St., N2 3.490,57 € ^a	3.488,80 € [1,77 € ^b]
Ustekinumab	Uzpruvo® Injektionslösung i.e. Fertigspritze 90 mg, 2 St., keine NG (÷) 5.818,60 €	5.487,82 [1,77 € ^b ; 329,01 ^c]
Vedolizumab	Entyvio® Injektionslösung i.e. Fertigspritze o. Fertigpen 108 mg, 6 St., N3 3.602,65 € Entyvio® Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 300 mg, 1 St., N1 2.420,98 €	3.398,42 € [1,77 € ^b ; 202,46 € ^c] oder 2.284,24 € [1,77 € ^b ; 134,97 € ^c]
<p>a: Festbetrag b: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1, SGB V c: Herstellerabschlag von 7% nach § 130a Abs. 1, SGB V Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.e.: in einer; mg: Milligramm; NG: Normgröße; St.: Stück Quelle: (1-6, 13)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die aufgeführten Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preisinformation und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-19 genannten Präparate aller relevanten Therapien werden der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 01. Mai 2025) (13). Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenabgabepreis (AVP) dargestellt. Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden, sofern zutreffend, zur Ermittlung der realen Kosten von dem jeweiligen AVP abgezogen.

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1, SGB V
- Herstellerabschlag von 7% nach § 130a Abs. 1, SGB V

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapien berücksichtigt. Es werden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur in der Lauer-Taxe gelistete und im Verkehr befindliche Packungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-) importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wird jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Mit den in Tabelle 3-19 angeführten Preisen werden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Preise werden auf zwei Dezimalstellen gerundet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Guselkumab

Guselkumab 100 mg ist in zwei Packungsgrößen jeweils als Fertigspritze oder Fertigpen verfügbar: Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze oder einem Fertigpen 1 Stück, N1 sowie Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze oder einem Fertigpen, 2 Stück, keine NG (÷).

Der AVP beträgt für Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze oder ein Fertigpen 1 Stück, N1 2.701,10 € und für Tremfya® 100 mg in einer Fertigspritze oder einem Fertigpen, 2 Stück, keine NG (÷) 5.344,53 €. Somit ergibt sich ein Preis pro Fertigspritze bzw. Fertigpen von 2.701,10 € bzw. 2.672,27 €. Damit ist die Packung mit zwei Fertigspritzen bzw. Fertigpens die wirtschaftlichste Packung und wird für die weiteren Berechnungen herangezogen. Zur Errechnung des Netto-AVP wird der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht. Somit ergibt sich ein Preis von 5.342,76 €.

100 mg (2 St): 5.344,53 € - 1,77 € = 5.342,76 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie des Teilanwendungsgebietes A und B

Die Wirkstoffe der zVT werden analog auf Basis der Preise in der Lauer-Taxe mit Stand vom 01. Mai 2025 mit dem AVP abzüglich der gesetzlichen Rabatte berechnet (13).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Guselkumab ^a	Teilpopulation A und B	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie des Teilanwendungsgebietes A und B				
Adalimumab ^a	Teilpopulation A und B	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich	-	-
Infliximab ^a		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Gabe alle acht Wochen	6,5
		Ambulante Betreuung (GOP 01510)	1 x pro Gabe alle acht Wochen	6,5
Ustekinumab ^a		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich	-	-
Vedolizumab ^a		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich für die subkutane Gabe	-	-
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern für die intravenöse Gabe	1 x pro Gabe alle acht Wochen	6,5
	Ambulante Betreuung für die intravenöse Gabe (GOP 01510)	1 x pro Gabe alle acht Wochen	6,5	
<p>a: Bei zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die nur einmalig vor Therapiebeginn anfallen, wird mit Fokus auf die Erhaltungstherapie auf eine Darstellung verzichtet. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition Quellen: (1-6, 14, 15)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Da es sich bei den Behandlungen um einen kontinuierlichen Behandlungsmodus handelt, beziehen sich die Angaben der zusätzlichen GKV-Leistungen lediglich auf die Erhaltungstherapie und wurden den jeweiligen Fachinformationen der Arzneimittel entnommen. Die einmaligen Maßnahmen zu Beginn einer Behandlung wurden aus diesem Grund nicht aufgenommen.

Berücksichtigt wurden ausschließlich jene zusätzlichen GKV-Leistungen, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien unterscheiden.

Zu bewertendes Arzneimittel

Guselkumab

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur einmalig vor Therapiebeginn an und werden mit Fokus auf die Erhaltungstherapie nicht mit aufgeführt. Für Guselkumab in der Erhaltungstherapie fallen laut Fachinformation keine weiteren zusätzlichen GKV-Leistungen an (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie des Teilanwendungsgebietes A und B

Adalimumab

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur einmalig vor Therapiebeginn an und werden mit Fokus auf die Erhaltungstherapie nicht mit aufgeführt. Laut Fachinformation fallen für Adalimumab in der Erhaltungstherapie keine weiteren zusätzlichen GKV-Leistungen an (2).

Infliximab

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die nur einmalig vor Therapiebeginn anfallen, werden mit Fokus auf die Erhaltungstherapie nicht mit aufgeführt. Bei einer Behandlung mit Infliximab wird die parenterale Lösung patientenindividuell hergestellt. Diese Zubereitung wird über die Hilfstaxe abgerechnet. Für die Applikation von Infliximab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (14). Zudem sind alle Patienten, denen Infliximab verabreicht wurde, nach der Infusion mindestens 1 bis 2 Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten. Hierfür fallen pro Behandlung Kosten für die ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge (GOP 01510) an (15). Diese Herstellungs- und Nachsorgekosten fallen folglich bei jeder Infusion an und summieren sich im Jahr auf 6,5 Positionen (3).

Ustekinumab

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur einmalig vor Therapiebeginn an und werden mit Fokus auf die Erhaltungstherapie nicht mit aufgeführt. Für Ustekinumab in der Erhaltungstherapie fallen laut Fachinformation keine weiteren zusätzlichen GKV-Leistungen an (4).

Vedolizumab (s.c.)

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur einmalig vor Therapiebeginn an und werden mit Fokus auf die Erhaltungstherapie nicht mit aufgeführt. Für Vedolizumab (s.c.) fallen laut Fachinformation in der Erhaltungstherapie keine weiteren zusätzlichen GKV-Leistungen an (5).

Vedolizumab (i.v.)

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die nur einmalig vor Therapiebeginn anfallen, werden mit Fokus auf die Erhaltungstherapie nicht mit aufgeführt. Für die Applikation von Vedolizumab (i.v.) ist zusätzlich die Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern anzurechnen (14). Zudem sind alle Patienten, denen Vedolizumab (i.v.) verabreicht wurde, nach der Infusion mindestens 1 bis 2 Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten. Hierfür fallen pro Behandlung Kosten für die ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge (GOP 01510) an (15). Insgesamt fallen 6,5 Behandlungen pro Patient pro Jahr an (6).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2)	100,00 €
Ambulante Betreuung (GOP 01510)	54,90 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition Quellen: (14, 15)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die Kosten der jeweiligen Angaben ergeben sich aus dem aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Fassung vom 2. Quartal 2025 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (15).

Für die Berechnung der Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern wird die Abrechnung über den Vertrag zur „Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen Anlage 3 Teil 2 Ziffer 8“ herangezogen. Pro Herstellung fallen Kosten in Höhe von 100,00 € für die GKV an (14). Als Grundlage der aktuellen Kosten (100,00 €) für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern wird der Schiedsspruch 2 AP 44-22 zur Änderung der Hilfstaxe vom 14. Oktober 2022 herangezogen (16).

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Guselkumab ^a	Teilpopulation A und B	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich	0 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie des Teilanwendungsgebietes A und B			
Adalimumab ^a	Teilpopulation A und B	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich	0 €
Summe Adalimumab			0 €
Infliximab ^a		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	(6,5 x 100,00 €) 650,00 €
		Ambulante Betreuung (GOP 01510)	(6,5 x 54,90 €) 356,85 €
Summe Infliximab			1.006,85 €
Ustekinumab ^a		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich	0 €
Summe Ustekinumab			0 €
Vedolizumab s.c. ^a		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich für die subkutane Gabe	0 €
Summe Vedolizumab s.c.			0 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Vedolizumab i.v. ^a		Herstellung parenteraler Lösungen mit mono- klonalen Antikörpern	(6,5 x 100,00 €) 650,00 €
		Ambulante Betreuung (GOP 01510)	(6,5 x 54,90 €) 356,85 €
Summe Vedolizumab i.v.			1.006,85 €
<p>a: Bei zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die nur einmalig vor Therapiebeginn anfallen, wird mit Fokus auf die Erhaltungstherapie auf eine Darstellung verzichtet.</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; i.v.: intravenös, s.c.: subkutan</p> <p>Quellen: (14, 15)</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.2 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Guselkumab	Teilpopulation A und B	17.363,97 €	0 €	0 €	17.363,97 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie des Teilanwendungsgebietes A und B					
Adalimumab	Teilpopulation A und B	12.193,92 €	0 €	0 €	12.193,92 €
Infliximab		18.141,76 €	356,85 €	650,00 €	19.148,61 €
Ustekinumab		11.798,81 €	0 €	0 €	11.798,81 €
Vedolizumab s.c.		14.783,04 €	0 €	0 €	14.783,04 €
Vedolizumab i.v.		14.847,56 €	356,85 €	650,00 €	15.854,41 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, i.v.: intravenös, s.c.: subkutan Quellen: (13-15)					

Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient: in pro Jahr

Zur Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient wird die benötigte Anzahl an Pens/Fertigspritzen/Tabletten kaufmännisch gerundet.

*Zu bewertendes Arzneimittel*Guselkumab

Guselkumab ist in der Wirkstärke 100 mg, 2 Stück auf dem deutschen Markt verfügbar und wird mit einer Dosierung von 100 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 5.342,76 € an. Dies entspricht einem Preis je Fertigspritze oder Fertigpen von 2.671,38 €. Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 650 mg werden 6,5 Fertigspritzen oder Fertigpens pro Patient pro Jahr benötigt. Somit ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 17.363,97 €.

*Zweckmäßige Vergleichstherapie des Teilanwendungsgebietes A und B*Adalimumab

Adalimumab ist in der Wirkstärke 40 mg, 6 Stück auf dem deutschen Markt verfügbar und wird mit einer Dosierung von 40 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 2.803,20 € an. Dies entspricht einem Preis je Fertigspritze oder Fertigpen von 467,20 €. Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.044 mg werden 26,1 Fertigspritzen oder Fertigpens pro Patient pro Jahr benötigt. Somit ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 12.193,92 €.

Infliximab

Infliximab ist als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in der Wirkstärke 100 mg, 5 Stück auf dem deutschen Markt verfügbar und wird mit einer Dosierung von 388,5 mg pro Gabe intravenös verabreicht. Folglich werden pro Gabe vier Durchstechflaschen benötigt. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 3.488,80 € an. Dies entspricht einem Preis pro Infusionslösung von 697,76 €. Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.600 mg werden 26 Infusionslösungen pro Patient pro Jahr benötigt. Somit ergeben sich Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Höhe von 18.141,76 €. Hierzu addieren sich Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Höhe von 356,85 € und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe pro Patient pro Jahr in Höhe von 650,00 €. Somit ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 19.148,61 €.

Ustekinumab

Ustekinumab ist in der Wirkstärke 90 mg, 2 Stück auf dem deutschen Markt verfügbar und wird mit einer Dosierung von 90 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 5.487,82 € an. Dies entspricht einem Preis je Fertigspritze von 2.743,91 €. Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 387 mg werden 4,3 Fertigspritzen pro Patient pro Jahr benötigt. Somit ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 11.798,81 €.

Vedolizumab

Zur subkutanen Gabe ist Vedolizumab in der Wirkstärke 108 mg, 6 Stück auf dem deutschen Markt verfügbar und wird mit einer Dosierung von 108 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 3.398,42 € an. Dies entspricht einem Preis je Fertigspritze oder Fertigpen von 566,40 €. Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.819 mg werden 26,1 Fertigspritzen oder Fertigpens pro Patient pro Jahr benötigt. Somit ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 14.783,04 €.

Zur intravenösen Gabe ist Vedolizumab als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in der Wirkstärke 300 mg, 1 Stück auf dem deutschen Markt verfügbar und wird mit einer Dosierung von 300 mg pro Gabe verabreicht. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 2.284,24 € an.

Dies entspricht einem Preis pro Infusionslösung von 2.284,24 €. Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.950 mg werden 6,5 Infusionslösungen pro Patient pro Jahr benötigt. Somit ergeben sich Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Höhe von 14.847,56 €. Hierzu addieren sich Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Höhe von 356,85 € und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe pro Patient pro Jahr in Höhe von 650,00 €. Somit ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 15.854,41 €.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine belastbare quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Guselkumab sowie eine fundierte Beurteilung der künftigen Entwicklung ist mit erheblichen Unsicherheiten behaftet, da zahlreiche Einflussgrößen einbezogen werden müssen.

Kontraindikationen gemäß Fachinformation

Bei schwerwiegender Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile ist die Behandlung mit Guselkumab kontraindiziert. Bei klinisch relevanten aktiven Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose) ist die Behandlung mit Guselkumab kontraindiziert. Guselkumab kann das Infektionsrisiko erhöhen. Eine Behandlung sollte bei Patienten mit relevanten aktiven Infektionen erst nach dem Abklingen oder einer angemessenen Behandlung der Infektion eingeleitet werden (1). Angaben zur Höhe der Zahl von Patienten mit dieser Kontraindikation konnte nicht identifiziert werden, weswegen dieser Anteil im Folgenden nicht berücksichtigt wird.

Ambulanter und Stationärer Versorgungsbereich

Angesichts der Symptomatik wird davon ausgegangen, dass die kontinuierliche Therapie mit konventionell systemischen Therapien und Biologika vorwiegend im ambulanten Sektor erfolgt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es kann mangels belastbarer Daten derzeit keine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile und deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten erfolgen. Da nur unter sehr großer Unsicherheit bestimmt werden könnte, wie viele Patienten in der Versorgung auch tatsächlich mit Guselkumab behandelt werden, wird auf eine exakte Benennung der zu erwartenden Versorgungsanteile und der sich daraus abgeleiteten jährlichen Kosten verzichtet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind den aktuellen Fachinformationen der genannten Arzneimittel sowie der Hilfstaxe und aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Fassung vom 2. Quartal 2025 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen (14, 15). Die Kosten der Arzneimittel sind der Lauer-Taxe entnommen, Stand vom 01.05.2025 (13). Die Kostenberechnungen beruhen auf den Angaben aus den Fachinformationen und dem Mikrozensus 2021 bei Dosierungen abhängig vom KG (7).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation. Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [Stand: 05/2025]. 2025.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation. Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen [Stand: 07/2024]. 2024.
3. Janssen Biologics B.V. Fachinformation. Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 03/2025]. 2025.
4. STADA Arzneimittel AG. Fachinformation. Uzpruvo® 45 mg / -90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: 02/2025]. 2025.
5. Takeda Pharma A/S. Fachinformation. ENTYVIO® 108 mg Injektionslösung [Stand: 03/2025]. 2025.
6. Takeda Pharma A/S. Fachinformation. ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 03/2025]. 2025.
7. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse), Stand: 2023. 2023 [abgerufen am: 04.04.2025]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt). 2023 [abgerufen am: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10082/2023-12-21_AM-RL-XII_Risankizumab_D-892_TrG.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt). 2023 [abgerufen am: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9884/2023-10-19_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-926_TrG.pdf.

10. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Tremfya® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Tremfya® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigen [Stand: 05/2025].* 2025.
11. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Tremfya® 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 05/2025].* 2025.
12. STADA Arzneimittel AG. *Fachinformation. Uzpruvo® 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 04/2025].* 2025.
13. Lauer-Fischer GmbH. *WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online 2025. 2025* [abgerufen am: 08.05.2025]. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>
14. GKV-Spitzenverband (GKV-SV). *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen (Stand: 15. Oktober 2024).* 2024.
15. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 2. Quartal 2025.* 2025 [abgerufen am: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2025.pdf.
16. GKV-Spitzenverband (GKV-SV). *Schiedspruch 2 AP 44-22.* 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zu Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind den Fachinformation von Tremfya (Wirkstoff: Guselkumab) 100 mg Injektionslösung, Tremfya (Wirkstoff: Guselkumab) 200 mg Injektionslösung und Tremfya (Wirkstoff: Guselkumab) 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung entnommen (1-3).

Guselkumab ist ein vollhumaner monoklonaler Immunglobulin-G1-Lambda(IgG1 λ)-Antikörper (mAk), hergestellt durch rekombinante DNA-Technologie in einer CHO-Zelllinie (*Chinese-Hamster-Ovary*).

Colitis ulcerosa

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.

Morbus Crohn

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.

Anforderungen an die Infrastruktur

Es sind keine besonderen Erfordernisse in der Infrastruktur notwendig.

Dosierung und Anforderungen an die Behandlungsdauer

Colitis ulcerosa

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 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.

Morbus Crohn

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.*

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 nicht untersucht. In Studien zu Psoriasis-Arthritis schien die gleichzeitige Anwendung von MTX die Sicherheit oder Wirksamkeit von Guselkumab nicht zu beeinflussen.

In Studien zu Colitis ulcerosa und Morbus Crohn schien die gleichzeitige Anwendung von Immunmodulatoren (z. B. Azathioprin (AZA)) oder Corticosteroiden die Sicherheit oder Wirksamkeit von Guselkumab nicht zu beeinflussen.

*Weitere Hinweise:**Art der Anwendung*Nur für die Injektionslösungen 100 mg/200 mg:

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

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

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

Nur für das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:

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

*Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten*

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

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

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Gegenanzeigen

Schwerwiegende Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Überdosierung

In klinischen Studien wurden intravenöse Dosen von Guselkumab bis zu 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 der Fachinformation). 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 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 ALT oder 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:

Enthält Natrium

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Annex IIb Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen (4). Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe oder den Gebrauch Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Annex IId des EPAR „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ (4).

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Maßnahmen zur Risikominimierung (engl. Proposed Risk Minimization Activities) sind in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben (5). Die Maßnahmen zur Risikominimierung sind wie folgt beschrieben:

Dies ist eine Zusammenfassung des RMPs für Tremfya®. Die RMP-Details geben Informationen zu den wichtigen Risiken von Tremfya® und wie diese Risiken minimiert werden und wie mehr Informationen bereitgestellt werden können, um über die Risiken und Unsicherheiten von Tremfya zu informieren (fehlende Informationen).

Die SmPC und die Packungsbeilage von Tremfya geben wesentliche Informationen für medizinisches Fachpersonal und Patienten darüber, wie Tremfya angewendet werden soll.

Diese Zusammenfassung des RMP für Tremfya sollte im Zusammenhang mit all diesen Informationen gelesen werden, einschließlich des Bewertungsberichts der Evaluierung und seiner Zusammenfassung in einfacher Sprache.

Wichtige neue Bedenken oder Änderungen an den bestehenden Informationen werden in Aktualisierungen des RMPs von Tremfya aufgenommen.

Das Arzneimittel und wofür es angewendet wird

Tremfya® ist für die Anwendung bei Erwachsenen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis, aktiver Psoriasis Arthritis, ulcerativer Colitis und Morbus Crohn (siehe SmPCs für die vollständigen Indikationen) zugelassen. Es enthält Guselkumab als Wirkstoff und wird durch subkutane Injektion verabreicht.

Weitere Informationen über die Bewertung des Nutzens von Tremfya® befinden sich in der Rubrik Tremfya® EPAR, einschließlich seiner Zusammenfassung (4).

Wichtige Risiken von Tremfya® zusammen mit Maßnahmen zur Minimierung solcher Risiken und den vorgeschlagenen klinischen Studien, um mehr über die Risiken von Tremfya® zu erfahren, werden im Folgenden beschrieben.

Maßnahmen zur Minimierung der für Arzneimittel ermittelten Risiken können sein:

- Spezifische Informationen, wie Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Hinweise zur korrekten Anwendung, in der Packungsbeilage und in der Fachinformation, die an die Patienten und medizinisches Fachpersonal adressiert sind.
- Wichtige Hinweise auf der Verpackung des Arzneimittels .
- Die zugelassene Packungsgröße – die Menge an Arzneimittel in einer Packung wurde so gewählt, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel korrekt angewendet wird.
- Der Rechtsstatus des Arzneimittels – die Art und Weise, wie ein Arzneimittel an den Patienten abgegeben wird (z. B. mit oder ohne Verschreibung) kann helfen, die Risiken zu minimieren.

Zusammen bilden diese Maßnahmen routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung.

Zusätzlich zu diesen Maßnahmen werden kontinuierlich Informationen über Nebenwirkungen gesammelt, regelmäßig analysiert, einschließlich der Bewertung des PSUR, so dass bei Bedarf sofortige Maßnahmen ergriffen werden können. Diese Maßnahmen bilden *Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten*.

Wenn wichtige Informationen, die die sichere Anwendung von Tremfya beeinträchtigen können, noch nicht vorliegen, werden sie unter „fehlende Informationen“ unten aufgelistet.

Liste der wichtigsten Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige Risiken von Tremfya sind Risiken, die ein spezielles Risikomanagement erfordern, um das Risiko weiter zu untersuchen oder zu minimieren, damit das Arzneimittel sicher angewendet werden kann. Wichtige Risiken können als identifiziert oder potenziell angesehen werden. Identifizierte Risiken sind Bedenken, für die ein ausreichender Nachweis für einen Zusammenhang mit dem Einsatz von Tremfya vorliegt. Potenzielle Risiken sind Bedenken, bei denen aufgrund der verfügbaren Daten ein Zusammenhang mit der Verwendung dieses Arzneimittels möglich ist, dieser Zusammenhang aber noch nicht etabliert wurde und einer weiteren Bewertung bedarf. Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels, die derzeit fehlen und gesammelt werden müssen (z. B. über die langfristige Verwendung des Arzneimittels).

Tabelle 3-24: Auflistung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Auflistung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen	
Wichtige identifizierte Risiken	keine
Wichtige potenzielle Risiken	Schwerwiegende Infektionen Malignität Serumkrankheit Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)
Fehlende Informationen	Anwendung während der Schwangerschaft Anwendung bei Patienten ≥ 65 Jahre Langfristige Sicherheit von Guselkumab
Abkürzungen: MACE: Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiac Events)	

Zusammenfassung der wichtigen Risiken

Tabelle 3-25: Wichtiges potenzielles Risiko: Schwerwiegende Infektionen

Wichtiges potenzielles Risiko: Schwerwiegende Infektionen	
Nachweis für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	<p>Präklinische Daten in Mäusen deuten darauf hin, dass eine Blockade von Interleukin (IL)-23 Patienten für eine Infektion prädisponieren könnte.</p> <p>Auch wenn schwerwiegende Infektionen bei Patienten berichtet wurden, die mit Guselkumab in klinischen Studien und nach Markteinführung behandelt wurden, deuten die verfügbaren kumulativen Informationen jedoch nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen bei Patienten die mit Guselkumab behandelt wurden, hin.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer schweren Infektion gehören klinisch bedeutsame metabolische und endokrine Störungen wie Diabetes, Fettleibigkeit, Schilddrüsenerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen (KHK), und Nieren- und Lebererkrankungen, fortgeschrittenes Alter, und die begleitenden Therapie mit Kortikosteroiden, andere Biologika (einschließlich Tumor-Nekrose Faktor (TNF)-Inhibitoren) und anderen Immunsuppressiva.</p> <p><i>Tuberkulose (TB):</i></p> <p>Die häufigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Tuberkulose umfassen Erkrankungen, die das Immunsystem schwächen (z.B. fortgeschrittenes Alter, Infektion mit dem menschlichen Immunschwächevirus (HIV)), Alkoholmissbrauch, Malignität, Kortikosteroide oder andere immunsuppressive Arzneimittel wie Methotrexat (MTX), Bindegewebserkrankungen, Nierenversagen, Diabetes und Schwangerschaft).</p> <p>Die Exposition gegenüber TB ist auch ein Risikofaktor für die Entwicklung von TB. Patienten, die in den Ländern leben, die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Land mit einer hohen Tuberkuloselast (Inzidenz: >300 Tuberkulosefälle/100.000 Einwohner/Jahr) betrachtet werden oder die dorthin gereist sind, können einem höheren Risiko ausgesetzt sein. Exposition in der Gesundheitsversorgung oder in Einrichtungen mit hoher Dichte (d.h. in Gefängnissen) kann bei den betroffenen Patienten zu einem höheren Risiko der Entwicklung von TB führen.</p>

Wichtiges potenzielles Risiko: Schwerwiegende Infektionen	
	Die Möglichkeit einer latenten TB muss in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten, die aus Ländern mit einer hohen TB-Prävalenz eingewandert sind, dorthin gereist sind oder engen Kontakt mit einer Person mit aktiver TB hatten. Bei Patienten, die schwer erkrankt sind oder immungeschwächt sind, können Tuberkulin-Tests falsch negative Ergebnisse liefern.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.3 der Fachinformation (Gegenanzeigen) • Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) • Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation (Was sollten Sie vor der Anwendung von Tremfya beachten) • Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation (Welche Nebenwirkungen sind möglich) <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • C0168Z03 (PSOLAR) • CNTO1959PSO4001 (PsoBest) • Langzeitverlängerung der Phase 3 Erhaltungsstudie CNTO1959UCO3001 • Langzeitverlängerungen der Phase 2- und Phase 3-Studien von Studie CNTO1959CRD3001 • Langzeitverlängerung der Studie CNTO1959UCO3004 • Langzeitverlängerung der Studie CNTO1959CRD3004 <p>Siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.</p>
Abkürzungen: HIV: menschliches Immunschwächevirus; IL: Interleukin; KHK: Herz-Kreislauf-Erkrankungen; MTX: Methotrexat; Pso: Psoriasis; TB: Tuberkulose; TNF: Tumornekrosefaktor; WHO: Weltgesundheitsorganisation	

Tabelle 3-26: Wichtiges potenzielles Risiko: Malignität

Wichtiges potenzielles Risiko: Malignität	
Nachweis für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	<p>Es wurde kein erhöhtes Risiko für Malignität nach der Durchführung einer 5-wöchigen intravenösen (subchronisch) und einer 24-wöchigen subkutanen (chronische) Studie mit einer 3-monatigen Pause von Guselkumab in Cynomolgus-Affen beobachtet. Diese Studien wurden von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) durchgeführt. Auch wenn es keine validierten Modelle für Kanzerogenitätsbewertungen bei Cynomolgus-Affen gibt, wurden Neoplasien bei dieser Spezies nach wiederholter Verabreichung von anderen immunsuppressiven Arzneimitteln, die für die Behandlung von Psoriasis indiziert sind, beobachtet. Die meisten Daten in der veröffentlichten Literatur beziehen sich auf Modelle der IL-23-Ablation und deuten darauf hin, dass eine Blockade von IL-23 tatsächlich das Risiko der Karzinogenese reduzieren kann.</p> <p>Eine begrenzte Anzahl von Studien in der Literatur enthält widersprüchliche Daten, die ein erhöhtes Risiko von Malignität bei IL-23- und p19- defizienten Mäusen, die der Ultraviolett-B (UVB)-Strahlung ausgesetzt waren, unterstützen.</p> <p>Auch wenn Malignitäten bei Patienten berichtet wurde, die mit Guselkumab in klinischen Studien und nach Markteinführung behandelt wurden, die verfügbaren kumulativen Informationen deutet jedoch nicht auf ein erhöhtes Risiko für Malignitäten bei Patienten, die mit Guselkumab behandelt wurden, hin.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Bei Psoriasis-Patienten scheint ein erhöhtes Risiko für solide Krebsarten im Zusammenhang mit Alkohol- und Zigarettenkonsum zu stehen. Exposition gegenüber Psoralen + Ultraviolett-A (PUVA) Strahlung und Immunsuppressiva (einschließlich Cyclosporin und möglicherweise MTX) wurden mit Plattenepithelkarzinomen bei Psoriasis-Patienten in Verbindung gebracht.</p> <p>Es scheint kein erhöhtes Risiko für Malignität bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis zu geben.</p> <p>Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), einschließlich Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (CD) haben ein erhöhtes Risiko, an gastrointestinalen malignen Erkrankungen wie Darmkrebs und extraintestinale Malignitäten wie hepatobiliäre Karzinome und Melanome zu erkranken. Das Risiko für Darmkrebs bei Patienten mit UC scheint mit dem Ausmaß der UC-Erkrankung, dem Vorhandensein einer niedriggradigen Dysplasie, Strikturen, primär sklerosierende Cholangitis und postinflammatorische Polypen im Zusammenhang zu stehen. Die Risiken für Prostatakrebs, Gebärmutterhalskrebs und Schilddrüsenkrebs sind erhöht bei Patienten mit UC, aber nicht bei Patienten mit CD. Patienten mit CD haben ein erhöhtes Risiko, an hämatologischen Krebserkrankungen und Lungenkrebs zu erkranken.</p> <p>Es hat sich gezeigt, dass Zigarettenrauchen eine schützende Wirkung gegen die Entwicklung und Schweregrad von UC, während Raucher mit CD eine Verschlechterung des Erkrankungsverlaufs zeigen. Alkoholkonsum kann zu einer erhöhten Konzentration von proinflammatorischen Mediatoren, die zu einer Verschlechterung der CED-Symptome führen.</p> <p>Zu den allgemeinen Risikofaktoren für Malignität gehören zunehmendes Alter, Lebensstilfaktoren (z. B. wie Alkohol- und Tabakkonsum und Fettleibigkeit), Krebserkrankungen in der Familienanamnese und bestimmte Umweltbelastungen.</p>

Wichtiges potenzielles Risiko: Malignität	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • C0168Z03 (PSOLAR) • CNTO1959PSO4001 (PsoBest) • Langzeitverlängerung der Phase 3 Erhaltungsstudie CNTO1959UCO3001 • Langzeitverlängerungen der Phase 2- und Phase 3-Studien von Studie CNTO1959CRD3001 • Langzeitverlängerung der Studie CNTO1959UCO3004 • Langzeitverlängerung der Studie CNTO1959CRD3004 <p>Siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.</p>
Abkürzungen: CD: Morbus Crohn; CED: chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen; CU: Colitis ulcerosa; IL: Interleukin; MAH: Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen; MTX: Methorexat; Pso: Psoriasis; PUVA: Psoralen + Ultraviolett-A; UVB: Ultraviolett-B	

Tabelle 3-27: Wichtiges potenzielles Risiko: Serumkrankheit

Wichtiges potenzielles Risiko: Serumkrankheit	
Nachweis für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	In der veröffentlichten Literatur wurde selten über Auftreten von Serumkrankheit in Verbindung mit der Verwendung von anderen monoklonalen Antikörper-Therapien berichtet.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Unbekannt.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.3 der Fachinformation (Gegenanzeigen) • Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) • Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation (Was sollten Sie vor der Anwendung von Tremfya beachten) • Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation (Welche Nebenwirkungen sind möglich) Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • C0168Z03 (PSOLAR) • CNTO1959PSO4001 (PsoBest) • Langzeitverlängerung der Phase 3 Erhaltungsstudie CNTO1959UCO3001

	<ul style="list-style-type: none"> • Langzeitverlängerungen der Phase 2- und Phase 3-Studien von Studie CNTO1959CRD3001 • Langzeitverlängerung der Studie CNTO1959UCO3004 • Langzeitverlängerung der Studie CNTO1959CRD3004 <p>Siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.</p>
Abkürzungen: Pso: Psoriasis	

Tabelle 3-28: Wichtiges potenzielles Risiko: Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

Wichtiges potenzielles Risiko: Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	
Nachweis für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	<p>Evidenz für ein erhöhtes Hintergrundrisiko für KHK-Erkrankungen (d. h. Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod im Zusammenhang mit Herzinfarkt und Schlaganfall) bei Patienten mit Psoriasis (einschließlich Psoriasis Arthritis) wird in der veröffentlichten Literatur zitiert.</p> <p>In der veröffentlichten Literatur gibt es widersprüchliche Hinweise auf ein erhöhtes Hintergrundrisiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (d. h. Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod im Zusammenhang mit Herzinfarkt und Schlaganfall) bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen (einschließlich UC und CD).</p> <p>Auch wenn MACE bei Patienten berichtet wurde, die mit Guselkumab in klinischen Studien und nach Markteinführung behandelt wurden, deutet die verfügbare kumulative Information jedoch nicht auf ein erhöhtes Risiko für MACE bei Patienten, die mit Guselkumab behandelt wurden, hin.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herz-Kreislauf-Erkrankung sind gut bekannt und umfassen Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Diabetes, Rauchen, fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht, Fettleibigkeit und Familienanamnese. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit Psoriasis erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (d. h. MACE, definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Die Literatur suggeriert, dass Psoriasis aufgrund der hohen Entzündungslast ein eigenständiger Risikofaktor von Psoriasis-Erkrankungen sein kann. Darüber hinaus treten zumindest einige Risikofaktoren häufiger in der Psoriasis-Population im Vergleich zur Gesamtpopulation auf. Zu diesen CV-Risikofaktoren gehören insbesondere bereits bestehende MACE-Erkrankungen; unkontrollierte oder schlecht eingestellte Begleiterkrankungen wie Diabetes, Bluthochdruck, Hyperlipidämie und Fettleibigkeit; und Patientencharakteristika wie Rauchen. Von diesen ist der Zusammenhang zwischen Psoriasis und Dyslipidämie weniger eindeutig. Einige Studien zeigen, dass Patienten mit Psoriasis signifikante Dyslipidämie haben, während andere keine Korrelation zeigen.</p> <p>Zu bemerken ist, dass Patienten mit schwerer Psoriasis mit größerer Wahrscheinlichkeit kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Fettleibigkeit, Diabetes und Bluthochdruck im Vergleich zu Menschen ohne oder mit einer leichten Psoriasis aufweisen.</p>

Wichtiges potenzielles Risiko: Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	
	<p>Es wurde nicht gezeigt, dass Patienten mit CED ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben (z. B. MACE, definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung und CED wird nicht als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor betrachtet. Es hat sich jedoch gezeigt, dass sowohl UC als auch CD unabhängig mit einem erhöhten Risiko für einen akuten Myokardinfarkt assoziiert sind und CED kann aufgrund der hohen Entzündungslast von CED ein unabhängiger Risikofaktor sein.</p> <p>Darüber hinaus variieren die kardiovaskulären Risikofaktoren in der CED-Population erheblich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Patienten mit CED haben niedrigere Raten von Bluthochdruck und niedrigere Lipidwerte, aber erhöhte Diabetesraten im Vergleich mit der allgemeinen Bevölkerung.</p> <p>C-reaktives Protein und Fibrinogen wurden ebenfalls in der CED-Population als erhöht erwiesen.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • C0168Z03 (PSOLAR) • CNTO1959PSO4001 (PsoBest) • Langzeitverlängerung der Phase 3 Erhaltungsstudie CNTO1959UCO3001 • Langzeitverlängerungen der Phase 2- und Phase 3-Studien von Studie CNTO1959CRD3001 • Langzeitverlängerung der Studie CNTO1959UCO3004 • Langzeitverlängerung der Studie CNTO1959CRD3004 <p>Siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.</p>
<p>Abkürzungen: CD: Morbus Crohn; CED: chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen; CU: Colitis ulcerosa; CV: Lebenslauf; KHK: Herz-Kreislauf-Erkrankungen; MACE: Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiac Events); Pso: Psoriasis</p>	

Tabelle 3-29: Fehlende Informationen

Fehlende Informationen: Anwendung während der Schwangerschaft	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.6 der Fachinformation (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) • Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • C0168Z03 (PSOLAR) • CNTO1959PSO4001 (PsoBest) • PCSIMM001324 (TREMIFYA (Guselkumab)) Schwangerschaften Gesundheitsdatenbank Studie <p>Siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.</p>
Fehlende Informationen: Anwendung bei Patienten ≥ 65 Jahre	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung) <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Register C0168Z03 (PSOLAR) • CNTO1959PSO4001 (PsoBEST) <p>Siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.</p>
Fehlende Informationen: Langfristige Sicherheit von Guselkumab	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • C0168Z03 (PSOLAR) • CNTO1959PSO4001 (PsoBest) • Langzeitverlängerung der Phase 3 Erhaltungsstudie CNTO1959UCO3001 • Langzeitverlängerungen der Phase 2- und Phase 3-Studien von Studie CNTO1959CRD3001 • Langzeitverlängerung der Studie CNTO1959UCO3004 • Langzeitverlängerung der Studie CNTO1959CRD3004

Fehlende Informationen: Anwendung während der Schwangerschaft	
	Siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.
Abkürzungen: Pso: Psoriasis	

*Abschnitt II.C**Abschnitt II.C.1. Studien, die Bedingungen für die Marktzulassung sind*

Es gibt keine klinischen Studien, die Bedingungen für die Marktzulassung oder eine spezifische Verpflichtung für Tremfya® sind.

Abschnitt II.C.2. Andere Studien zum Entwicklungsplan nach der Zulassung

Tabelle 3-30: Andere Studien zum Entwicklungsplan nach der Zulassung

Studie	Studienziel
C0168Z03 (PSOLAR)	Untersuchung der Langzeitsicherheit von Guselkumab Um die folgenden Sicherheitsbedenken zu adressieren: <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegender Infektion • Malignität • Serumkrankheit • Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major adverse cardiovascular events (MACE)) • Anwendung während der Schwangerschaft • Anwendung bei Patienten ≥ 65 Jahre • Langzeitsicherheit von Guselkumab
CNT01959PSO4001 (PsoBEST)	Untersuchung der Langzeitsicherheit von Guselkumab Um die folgenden Sicherheitsbedenken zu adressieren: <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegender Infektion • Malignität • Serumkrankheit • Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major adverse cardiovascular events (MACE)) • Anwendung während der Schwangerschaft • Anwendung bei Patienten ≥ 65 Jahre • Langzeitsicherheit von Guselkumab
PCSIMM001324 (TREMFYA [guselkumab] Schwangerschaften Gesundheitsdatenbank Studie)	Zur Überwachung des Schwangerschaftsverlaufs bei Frauen, die Guselkumab während Schwangerschaft angewendet haben und damit verbundene Folgen für die Säuglinge (bei Säuglingen bis zu 1 Jahr). Um die folgenden Sicherheitsbedenken zu adressieren: Exposition während der Schwangerschaft
Langzeitverlängerung der Phase 3 Erhaltungsstudie CNT01959UCO3001	Zur Untersuchung der Langzeitsicherheit von Guselkumab für bis zu ca. 4 zusätzliche Behandlungsjahre nach den Bewertungen in Woche 44 im Rahmen der Erhaltungsstudie. Die Gesamtdauer der Nachbeobachtung beträgt 5 Jahre.

Studie	Studienziel
	Um die folgenden Sicherheitsbedenken zu adressieren: <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegender Infektion • Malignität • Serumkrankheit • Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major adverse cardiovascular events (MACE)) • Langzeitsicherheit von Guselkumab
Langzeitverlängerungen der Phase 2- und Phase 3-Studien von Studie CNTO1959CRD3001	Zur Untersuchung der Langzeitsicherheit von Guselkumab für bis zu ca. 4 zusätzliche Behandlungsjahre nach den Bewertungen in Woche 48. Die Gesamtdauer der Nachbeobachtung beträgt 5 Jahre. Um die folgenden Sicherheitsbedenken zu adressieren: <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegender Infektion • Malignität • Serumkrankheit • Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major adverse cardiovascular events (MACE)) • Langzeitsicherheit von Guselkumab
Langzeitverlängerung der Studie CNTO1959UCO3004	Zur Untersuchung der Langzeitsicherheit von Guselkumab für bis zu ca. 4,5 zusätzliche Behandlungsjahre nach den Bewertungen in Woche 24. Die Gesamtdauer der Nachbeobachtung beträgt 5 Jahre. Um die folgenden Sicherheitsbedenken zu adressieren: <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegender Infektion • Malignität • Serumkrankheit • Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major adverse cardiovascular events (MACE)) • Langzeitsicherheit von Guselkumab
Langzeitverlängerung der Studie CNTO1959CRD3004	Zur Untersuchung der Langzeitsicherheit von Guselkumab für bis zu ca. 4,5 zusätzliche Behandlungsjahre nach den Bewertungen in Woche 24. Die Gesamtdauer der Nachbeobachtung beträgt 5 Jahre. Um die folgenden Sicherheitsbedenken zu adressieren: <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegender Infektion • Malignität • Serumkrankheit • Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major adverse cardiovascular events (MACE)) • Langzeitsicherheit von Guselkumab
Abkürzungen: MACE: Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiac Events)	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten, qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Quellen für den Abschnitt 3.4 entsprechen denjenigen, die im Zulassungsdossier enthalten sind bzw. den regulatorischen Anforderungen entsprechen.

Die Angaben zu Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind den Fachinformation von Tremfya (Wirkstoff: Guselkumab) 100 mg Injektionslösung, Tremfya (Wirkstoff: Guselkumab) 200 mg Injektionslösung und Tremfya (Wirkstoff: Guselkumab) 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung entnommen (1-3).

Die Angaben aus den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Fachinformation (Stand: Mai 2025) (1-3), dem European Public Assessment Report (Stand: Mai 2025) (6) und dem aktuellen Risk Management Plan (Stand: Mai 2025, Version 11.2) (5) entnommen. Die Referenzen sind in Abschnitt 3.4.7 gelistet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Tremfya® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Tremfya® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigen* [Stand: 05/2025]. 2025.
2. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Tremfya® 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* [Stand: 05/2025]. 2025.
3. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation. Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einem Fertigen* [Stand: 05/2025]. 2025.
4. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). *Summary of product characteristics. Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled syringe, Tremfya 100 mg solution for injection in pre-filled pen.* 2025 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_en.pdf.
5. Janssen-Cilag International N.V. *European Union Risk Management Plan TREMFYA® (Guselkumab).* 2025.
6. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). *Assessment report - Tremfya (Procedure No. EMEA/H/C/004271/X/0043/G).* 2025 [abgerufen am: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tremfya-h-c-004271-ii-0044-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-31 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-31 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	02101 Infusionstherapie	Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung von Guselkumab 200 mg ist nur für die intravenöse Anwendung bestimmt. Die Infusionslösung soll über einen Zeitraum von mindestens einer Stunde infundiert werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. Guselkumab 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung soll nur für die Induktionsdosis verwendet werden. (S. 2, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
2	<u>Tuberkulose-Untersuchung vor der Behandlung:</u> 32670 Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen 34241 Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	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. (S. 3 bzw. S. 4, Abschnitt 4.4 der Fachinformation).	Ja
Abkürzungen: mg: Milligramm; TB: Tuberkulose			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation hat den Stand vom Mai 2025 (1-3).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-31, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-31 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2025/Q2 (4)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Tremfya® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Tremfya® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [Stand: 05/2025]. 2025.
2. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Tremfya® 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 05/2025]. 2025.
3. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation. Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [Stand: 05/2025]. 2025.
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 2. Quartal 2025. 2025 [abgerufen am: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2025.pdf.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-32 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis.

Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstellung.

Tabelle 3-32: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellungen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellungen
Nicht zutreffend.								
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.