

Guselkumab (Morbus Crohn)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-75

Version: 1.0

Stand: 28.08.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2072

DOI: 10.60584/A25-75

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Guselkumab (Morbus Crohn) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

03.06.2025

Interne Projektnummer

A25-75

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-75>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Guselkumab (Morbus Crohn); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-75>.

Schlagwörter

Guselkumab, Morbus Crohn, Nutzenbewertung, NCT03466411

Keywords

Guselkumab, Crohn Disease, Benefit Assessment, NCT03466411

Medizinisch-fachliche Beratung

- Christoph F. Dietrich, Hirslanden, Bern

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

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und der Deutschen Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV) e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie die DCCV e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anna Stahl-Pehe
- Charlotte Guddat
- Stefan Kobza
- Anne-Kathrin Petri
- Daniela Preukschat
- Dominik Schierbaum
- Sonja Schiller
- Veronika Schneck
- Claudia Selbach

Inhaltsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Guselkumab ist für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit 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.

1.2 Verlauf des Projekts

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

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

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

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

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

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

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.4
I Abbildungsverzeichnis	I.6
I Abkürzungsverzeichnis	I.7
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.9
I 2 Fragestellung.....	I.18
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.20
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.20
I 3.2 Studiencharakteristika	I.21
I 4 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung einer konventionellen Therapie.....	I.36
I 4.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 1).....	I.36
I 4.1.1 Patientencharakteristika	I.36
I 4.1.2 Begleitbehandlungen.....	I.39
I 4.1.3 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	I.41
I 4.1.4 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	I.41
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.42
I 4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.42
I 4.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.53
I 4.2.3 Ergebnisse.....	I.56
I 4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.64
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.64
I 4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.65
I 4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.68
I 5 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung eines Biologikums	I.69
I 5.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 2).....	I.69
I 5.1.1 Patientencharakteristika	I.69
I 5.1.2 Begleitbehandlungen.....	I.72
I 5.1.3 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	I.74
I 5.1.4 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	I.74

I 5.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.74
I 5.2.1	Eingeschlossene Endpunkte	I.74
I 5.2.2	Verzerrungspotenzial.....	I.74
I 5.2.3	Ergebnisse.....	I.74
I 5.2.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.82
I 5.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.82
I 5.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.83
I 5.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.86
I 6	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.87
I 7	Literatur.....	I.88
I Anhang A	Suchstrategien.....	I.91
I Anhang B	Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache.....	I.92
I Anhang B.1	Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache (Fragestellung 1).....	I.92
I Anhang B.2	Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache (Fragestellung 2).....	I.93
I Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.94
I Anhang C.1	Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1).....	I.95
I Anhang C.2	Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 2).....	I.100
I Anhang D	Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue	I.104
I Anhang D.1	Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue (Fragestellung 1)	I.104
I Anhang D.2	Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue (Fragestellung 2)	I.104
I Anhang E	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.105

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Guselkumab	I.9
Tabelle 3: Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.17
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Guselkumab	I.18
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. zweckmäßige Vergleichstherapie.....	I.20
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab	I.22
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab.....	I.28
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung von konventioneller Therapie).....	I.36
Tabelle 9: Angaben zu Begleittherapien mit Kortikosteroiden und / oder Immunsuppressiva – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie).....	I.40
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab	I.41
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab.....	I.43
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab	I.54
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie).....	I.57
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung von konventioneller Therapie)	I.66
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung von konventioneller Therapie).....	I.68
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)	I.69
Tabelle 17: Angaben zu Begleittherapien mit Kortikosteroiden und / oder Immunsuppressiva – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)	I.73

Tabelle 18: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)	I.75
Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung von Biologika)	I.84
Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung von Biologika).....	I.86
Tabelle 21: Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.87
Tabelle 22: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie).....	I.92
Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)	I.93
Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (GALAXI 1; Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie).....	I.95
Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (GALAXI 1; Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie).....	I.95
Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (GALAXI 1; Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie).....	I.96
Tabelle 27: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (GALAXI 2 / 3; Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie)	I.97
Tabelle 28: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (GALAXI 2 / 3; Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie)	I.98
Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (GALAXI 2 / 3; Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie)	I.99
Tabelle 30: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (GALAXI 1; Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums).....	I.100
Tabelle 31: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (GALAXI 1; Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums).....	I.101
Tabelle 32: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (GALAXI 1; Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums).....	I.101
Tabelle 33: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (GALAXI 2 / 3; Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)	I.102
Tabelle 34: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (GALAXI 2 / 3; Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)	I.103

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Metaanalyse der Ergebnisse aus GALAXI 1 und GALAXI 2 / 3 für den Endpunkt Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a) (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie)	I.104
Abbildung 2: Metaanalyse der Ergebnisse aus GALAXI 1 und GALAXI 2 / 3 für den Endpunkt Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a) (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)	I.104

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6-MP	6-Mercaptopurin
AZA	Azathioprin
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
Fatigue SF 7a	Fatigue Short Form 7a
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MHS	Mental Health Summary Score (psychischer Summenscore)
MTX	Methotrexat
NRI	Non-Responder-Imputation
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PHS	Physical Health Summary Score (körperlicher Summenscore)
PRO2	Patient-reported Outcome 2
PROMIS	Patient-reported Outcomes Measurement Information System
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease
SF	Stuhlfrequenz
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
STRIDE	Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease
TNF	Tumornekrosefaktor

Abkürzung	Bedeutung
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VAS	visuellen Analogskala
WPAI-CD	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Crohn's Disease

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum (Tumornekrosefaktor[TNF]- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Guselkumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Ustekinumab oder Vedolizumab ^{b, c}
2	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab ^{b, c}
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert. b. Neben einem Wechsel der Wirkstoffklasse, kann auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. c. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor		

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

Studienpool und Studiendesign

Für beide Fragestellungen der Nutzenbewertung werden die GALAXI-Studien herangezogen. Bei diesen handelt es sich um doppelblinde, multizentrische RCTs zum Vergleich von Guselkumab in verschiedenen Dosierungen mit Ustekinumab und Placebo bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn. Die initiale Diagnosestellung eines Morbus Crohn musste mindestens 3 Monate vor Studieneinschluss erfolgt sein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird auf Grundlage der Einschlusskriterien davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten in den GALAXI-Studien zu Studienbeginn ein mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn bestand.

Für eine Studienteilnahme mussten die Patientinnen und Patienten mit mindestens einer konventionellen Therapie (d. h. Kortikosteroide, Immunsuppressiva) oder mindestens einer Therapie mit Biologika (z. B. TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor) vorbehandelt sein.

Die Nichteignung einer konventionellen Therapie war dabei anhand des Vorliegens von mindestens einem der folgenden Kriterien definiert:

- unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit auf
 - Kortikosteroide (einschließlich Prednison, Budesonid und Beclomethsaondipropionat) oder
 - Immunsuppressiva Azathioprin (AZA), 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Methotrexat (MTX)
- kortikosteroidabhängige Erkrankung (d. h. Kortikosteroide sind nicht abzusetzen, ohne dass die Symptome des Morbus Crohn zurückkehren)

Die Patientinnen und Patienten konnten bereits eine Biologikatherapie (d. h. TNF-Antagonist oder Vedolizumab) erhalten haben, ohne jedoch eine Unverträglichkeit oder ein unzureichendes Ansprechen gezeigt zu haben.

Die Nichteignung einer Therapie mit Biologika war definiert als primäres Nichtansprechen (d. h. kein anfängliches Ansprechen) oder sekundäres Nichtansprechen (d. h. Verlust des Ansprechens unter kontinuierlicher Therapie) oder Unverträglichkeit mindestens einer Therapie mit Biologika (d. h. Adalimumab, Infliximab, Certolizumab pegol, Vedolizumab).

In der 5-armigen Studie GALAXI 1 wurden insgesamt 360 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1:1:1 zufällig einer Behandlung mit Guselkumab in 3 verschiedenen

Dosierungen (je Studienarm N = 73), Ustekinumab (N = 71) oder Placebo (N = 70) zugeteilt. Die für Fragestellung 1 bzw. 2 relevanten Teilpopulationen mit Nichteignung einer konventionellen Therapie bzw. Biologikatherapie umfassen 35 bzw. 38 Patientinnen und Patienten des für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Guselkumab-Arms und 30 bzw. 41 Patientinnen und Patienten des Ustekinumab-Arms.

In den 4-armigen Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 wurden insgesamt 523 bzw. 525 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:2:2:1 zufällig einer Behandlung mit Guselkumab in 2 verschiedenen Dosierungen (in GALAXI 2 je Studienarm N = 148 und in GALAXI 3 N = 151 bzw. N = 148), Ustekinumab (jeweils N = 150) oder Placebo (N = 77 bzw. N = 76) zugeteilt. In der Studie GALAXI 2 umfassen die Teilpopulationen mit Nichteignung einer konventionellen Therapie bzw. Biologika 70 bzw. 79 Patientinnen und Patienten des für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Guselkumab-Arms und 68 bzw. 82 Patienten des Ustekinumab-Arms. In der Studie GALAXI 3 umfassen die Teilpopulationen mit Nichteignung einer konventionellen Therapie bzw. Biologika 70 bzw. 78 Patientinnen und Patienten des für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Guselkumab-Arms und 72 bzw. 78 Patientinnen und Patienten des Ustekinumab-Arms.

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

Der primäre Endpunkt war in der Studie GALAXI 1 die CDAI-Änderung zu Woche 12. In den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 waren die beiden ko-primären Endpunkte:

- CDAI-Ansprechen (definiert als ≥ 100 Punkte Reduktion im Vergleich zum Behandlungsbeginn oder CDAI-Score < 150) zu Woche 12 und CDAI-Remission (definiert als CDAI-Score < 150) zu Woche 48
- CDAI-Ansprechen zu Woche 12 und endoskopisches Ansprechen zu Woche 48

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

Relevante Limitationen der GALAXI-Studien

Fehlende Eskalationsmöglichkeit der Intervention

Ab Woche 16 erhielten die Patientinnen und Patienten in den GALAXI-Studien als Erhaltungstherapie 100 mg Guselkumab subkutan alle 8 Wochen ohne Eskalationsmöglichkeit. Gemäß Fachinformation kann jedoch bei Patientinnen und Patienten, die nach ärztlicher Beurteilung keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen nach der Induktionsbehandlung zeigen, eine deutlich höhere Erhaltungsdosis von 200 mg als subkutane Injektion ab Woche 12 und danach alle 4 Wochen in Betracht gezogen werden. In den GALAXI-Studien

war daher Guselkumab bei Patientinnen und Patienten im relevanten Interventionsarm potenziell unterdosiert.

Vergleichstherapie nicht vollständig fachinformationskonform verabreicht

Nach der Induktionsdosis erhielten die Patientinnen und Patienten Ustekinumab subkutan alle 8 Wochen. Gemäß Fachinformation wird jedoch eine Dosierung alle 12 Wochen empfohlen. Nur Patientinnen und Patienten, die bei einer Behandlung alle 12 Wochen ihr Ansprechen verlieren, können alle 8 Wochen die nächste Dosis erhalten. In den GALAXI-Studien war daher Ustekinumab bei Patientinnen und Patienten im relevanten Vergleichsarm potenziell überdosiert.

Fehlende Unabhängigkeit der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3

GALAXI 2 und GALAXI 3 sind vom Studiendesign her identisch und untersuchen dieselben primären und sekundären Endpunkte mit demselben statistischen Analyseplan. Für die primären Endpunkte sind sie separat gepowert. Die gemeinsame Auswertung (d. h. das Poolen) von GALAXI 2 und GALAXI 3 war präspezifiziert. Die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 wurden zeitgleich in überwiegend denselben Studienzentren durchgeführt. Das bedeutet, dass Patientinnen und Patienten in denselben Zentren mit denselben Prüferärztinnen und Prüferärzten auf 2 Studien aufgeteilt wurden. Bei den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich somit nicht um unabhängige Studien. Im Folgenden wird für gepoolte Daten der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 die Bezeichnung GALAXI 2 / 3 verwendet. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse aus den gepoolten Daten GALAXI 2 / 3 entspricht zunächst der Aussagesicherheit der Ergebnisse aus 1 Studie.

Verzerrungspotenzial

In den GALAXI-Studien weisen die Ergebnisse zu allen Endpunkten mit Ausnahme von Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs) ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Bei den Ergebnissen zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ist der Grund der hohe Anteil bzw. sich zwischen den Armen unterscheidende Anteil mittels Non-Response-Imputation (NRI) ersetzter Werte. Bei den Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtmortalität und den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen außer Abbruch wegen UEs ist der Grund für das hohe Verzerrungspotenzial, dass jeweils unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegen, da die Beobachtung nach Beendigung der Therapie abgebrochen wurde und daher möglicherweise verkürzt ist.

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

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Auf Basis der GALAXI-Studien können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung einer konventionellen Therapie

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. In GALAXI 1 und GALAXI 2 / 3 traten jeweils keine Todesfälle auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Kortikosteroidfreie Remission (PRO2), Darmsymptome (IBDQ), systemische Symptome (IBDQ), Fistelfreiheit, Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a), Symptomatik (PGIC, PGIS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte kortikosteroidfreie Remission (erhoben mittels PRO2), Darmsymptome und systemische Symptome (erhoben jeweils mittels IBDQ), Fistelfreiheit, Fatigue (erhoben mittels PROMIS Fatigue SF 7a), Symptomatik (erhoben mittels PGIC bzw. PGIS) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)

Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI-CD Item 6) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

IBDQ-Gesamtscore

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

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

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels PROMIS-29) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen (UEs)

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

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

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

Für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung zeigen sich in der relevanten Teilpopulation weder positive noch negative Effekte von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab. Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Ustekinumab. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung eines Biologikums

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. In GALAXI 1 und GALAXI 2 / 3 traten jeweils keine Todesfälle auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Kortikosteroidfreie Remission (PRO2)

Für den Endpunkt kortikosteroidfreie Remission (erhoben mittels PRO2) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Guselkumab. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt jedoch nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Darmsymptome (IBDQ), systemische Symptome (IBDQ), Fistelfreiheit, Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a), Symptomatik (PGIC, PGIS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Darmsymptome und systemische Symptome (erhoben jeweils mittels IBDQ), Fistelfreiheit, Fatigue (erhoben mittels PROMIS Fatigue SF 7a), Symptomatik (erhoben mittels PGIC bzw. PGIS) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)

Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI-CD Item 6) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

IBDQ-Gesamtscore

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels IBDQ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Guselkumab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab.

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

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels PROMIS-29) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen (UEs)

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung eines Biologikums)

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

Für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung zeigt sich in der relevanten Teilpopulation ein positiver Effekt für Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität operationalisiert als Verbesserung im IBDQ-Gesamtscore zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit Ausmaß gering. Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Ustekinumab.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Guselkumab.

Tabelle 3: Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^d
1	Erwachsene mit mittel- schwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Ustekinumab oder Vedolizumab ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α - Antagonist oder Integrin- Inhibitor oder Interleukin- Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab ^{b, c}	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert. b. Neben einem Wechsel der Wirkstoffklasse, kann auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. c. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. d. In die GALAXI-Studien wurden keine Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine Vortherapie mit einem IL-12/23- oder IL-23-Wirkstoff erhalten hatten. Eine Ausnahme stellten Patientinnen und Patienten dar, die eine minimale Exposition gegenüber Ustekinumab in der zugelassenen Dosierung erhalten hatten und sowohl das erforderliche Auswaschkriterium erfüllt hatten als auch kein Versagen oder keine Unverträglichkeit gegenüber Ustekinumab gezeigt hatten. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf entsprechende Patientinnen und Patienten übertragen werden können. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor			

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

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum (Tumornekrosefaktor[TNF]- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Guselkumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Ustekinumab oder Vedolizumab ^{b, c}
2	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab ^{b, c}
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert. b. Neben einem Wechsel der Wirkstoffklasse, kann auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. c. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor		

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

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

Der pU bezieht sich in seinem Dossier auf Beratungsgespräche am 20.07.2017 [2] und 22.12.2021 [3] und folgt der vom G-BA am 08.06.2022 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 27.05.2025 – kurz vor der Einreichung des Dossiers durch den pU – aktualisiert. Die Bewertung des Zusatznutzens in der vorliegenden Bewertung erfolgt gegenüber der in Tabelle 4 dargestellten, aktualisierten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Für beide Fragestellungen benennt der pU Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Vedolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU weicht damit von der aktualisierten Festlegung des G-BA ab, da er für Fragestellungen 1 Risankizumab und für Fragestellung 2 Risankizumab und Upadacitinib nicht betrachtet. Dies hat keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurde keine Studie zum Vergleich von Guselkumab gegenüber Risankizumab und Upadacitinib identifiziert (siehe Kapitel I 3).

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

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

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

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

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

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
GALAXI 1	ja	ja	nein	ja [4]	ja [5-7]	ja [8]
GALAXI 2	ja	ja	nein	ja [9]	ja [5-7]	nein
GALAXI 3	ja	ja	nein	ja [10]	ja [5-7]	nein
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Für die Nutzenbewertung werden die Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 zum Vergleich von Guselkumab mit Ustekinumab herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Da die eingeschlossenen Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung relevant sind, werden im Folgenden fragestellungsübergreifende Charakteristika beschrieben. Fragestellungsspezifische Charakteristika sind für Fragestellung 1 in Abschnitt I 4.1 und für Fragestellung 2 in Abschnitt I 5.1 beschrieben.

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GALAXI 1	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktivem mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn^{b, c} mit ▪ SES-CD-Gesamtscore^d ▫ ≥ 6 bei Kolon- oder Ileokolon- Erkrankung oder ▫ ≥ 4 bei isolierter Ileum- Erkrankung - sowie ▪ nachgewiesenem unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber ≥ 1 ▫ konventionellen Therapie (Kortikosteroide^e oder Immunsuppressiva^f) - oder ▫ Biologika-Therapie (TNF-α-Antagonisten oder Integrin-Inhibitoren^g)	Guselkumab 1200 mg i. v. q4w → 200 mg s. c. q4w (N = 73)^h Guselkumab 600 mg i. v. q4w → 200 mg s. c. q4w (N = 73)^h Guselkumab 200 mg i. v. q4w → 100 mg s. c. q8w (N = 73) Ustekinumab (N = 71) Placebo (N = 70)^h davon relevante Teilpopulationenⁱ: ▪ Teilpopulation A^j Guselkumab 200 mg i. v. q4w → 100 mg s. c. q8w (n = 35) Ustekinumab (n = 30) ▪ Teilpopulation B^k Guselkumab 200 mg i. v. q4w → 100 mg s. c. q8w (n = 38) Ustekinumab (n = 41)	Screening: bis zu 5 Wochen Behandlung: 48 Wochen^l Beobachtung: bis 16 Wochen^l nach der letzten Gabe der Studienbehandlung	128 Zentren in Australien, Belarus, Belgien, Bosnien und Herzegowina, Deutschland, Frankreich, Georgien, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Jordanien, Kanada, Kroatien, Lettland, Libanon, Litauen, Malaysia, Mazedonien, Neuseeland, Österreich, Polen, Republik Korea, Russland, Serbien, Slowakei, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, USA 05/2018–06/2024 Datenschnitte: Interimsanalysen^m 20.08.2020ⁿ	primär: CDAl-Änderung (Woche 12) sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GALAXI 2	RCT, doppelblind, parallel	siehe GALAXI 1	Guselkumab 200 mg i. v. q4w → 200 mg s. c. q4w (N = 148)^h Guselkumab 200 mg i. v. qw4 → 100 mg s. c. q8w (N = 148) Ustekinumab (N = 150) Placebo (N = 77)^h Davon relevante Teilpopulationen: ▪ Teilpopulation A^l Guselkumab 200 mg i. v. q4w → 100 mg s. c. q8w (n = 70) Ustekinumab (n = 68) ▪ Teilpopulation B^k Guselkumab 200 mg i. v. q4w → 100 mg s. c. q8w (n = 79) Ustekinumab (n = 82)	siehe GALAXI 1	186 Zentren in Australien, Belgien, Bosnien und Herzegowina, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Georgien, Indien, Israel, Italien, Japan, Jordanien, Kanada, Lettland, Libanon, Malaysia, Mazedonien, Neuseeland, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Republik Korea, Russland, Saudi-Arabien, Serbien, Slowakei, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, Tunesien, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA 01/2020–laufend Datenschnitt: 20.10.2023ⁿ	Ko-primär: ▪ CDAI-Ansprechen (Woche 12) und CDAI-Remission (Woche 48); ▪ CDAI-Ansprechen (Woche 12) und endoskopisches Ansprechen (Woche 48) sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GALAXI 3	RCT, doppelblind, parallel	siehe GALAXI 1	Guselkumab 200 mg i. v. q4w → 200 mg s. c. q4w (N = 151)^h Guselkumab 200 mg i. v. qw4 → 100 mg s. c. q8w (N = 148) Ustekinumab (N = 150) Placebo (N = 76)^h Davon relevante Teilpopulationen: ▪ Teilpopulation A^l Guselkumab 200 mg i. v. q4w → 100 mg s. c. q8w (n = 70) Ustekinumab (n = 72) ▪ Teilpopulation B^k Guselkumab 200 mg i. v. q4w → 100 mg s. c. q8w (n = 78) Ustekinumab (n = 78)	siehe GALAXI 1	198 Zentren in Australien, Belarus, Belgien, Bosnien und Herzegowina, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Georgien, Indien, Israel, Italien, Japan, Jordanien, Kanada, Kolumbien, Kroatien, Lettland, Libanon, Malaysia, Mazedonien, Neuseeland, Niederlande, Polen, Portugal, Republik Korea, Russland, Saudi-Arabien, Serbien, Slowakei, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, Tunesien, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 01/2020–laufend Datenschnitt: 16.10.2023ⁿ	siehe GALAXI 2

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. klinisch aktiver Morbus Crohn, definiert als CDAI-Score ≥ 220 bis ≤ 450 sowie eines der folgenden Kriterien: tagesdurchschnittliche Stuhlfrequenz > 3 (Anzahl der flüssigen oder sehr weichen Stühle) oder tagesdurchschnittliche abdominale Schmerzen > 1 gemäß der Komponente „abdominaler Schmerz“ des CDAI (Skalenspannweite von 0 = keine bis 3 = starke Schmerzen) zu Studienbeginn. c. Morbus Crohn oder Morbus Crohn mit Fistelbildung (Dauer ≥ 3 Monate) mit Kolitis, Ileitis oder Ileokolitis, radiologisch, histologisch und / oder endoskopisch bestätigt. d. Basierend auf dem Vorliegen von Ulzeration in ≥ 1 von 5 ileokolonischen Segmenten, was zu den folgenden spezifischen Scores in den Ulzerationskomponenten führt: ≥ 1 für die Komponenten „Größe der Ulzeration“ und „ulzerierte Oberfläche“; zentral erhoben ≤ 21 Tage bis > 8 Tage vor Randomisierung. Das Einschlusskriterium wurde mit Protokolländerung 3 (20.10.2020) angepasst. Vor diesem Datum wurden Patientinnen und Patienten mit einem SES-CD-Gesamtscore ≥ 3 eingeschlossen. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass dadurch in jeder Studie maximal 10 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten einen SES-CD-Gesamtscore von < 4 (bei isolierter Ileum-Erkrankung) bzw. < 7 (bei Kolon- oder Ileokolon-Erkrankung) aufweisen konnten. e. einschließlich Budesonid und Beclometasondipropionat Kriterien für das Versagen von Kortikosteroiden: - Ein Nicht-Ansprechen auf Kortikosteroide ist definiert als unzureichendes Ansprechen, wiederkehrende Erkrankung oder ein Rezidiv trotz 2-wöchiger Gabe von oralem oder intravenösem Prednison (oder Äquivalent) in einer Dosis von $\geq 0,75$ mg/kg/Tag oder ≥ 40 mg/Tag; oder ≥ 4-wöchiger Gabe von Budesonid ≥ 9 mg/Tag oder Beclometasondipropionat ≥ 5 mg/Tag; - Eine Unverträglichkeit ist definiert als das Auftreten klinisch signifikanter UE (z. B. Osteonekrose / Osteoporose, Psychose, unkontrollierter Diabetes mellitus), die unter Dosisreduktion nicht abklingen und nach Einschätzung der Prüffärztin / des Prüfarztes den weiteren Einsatz von Kortikosteroiden ausschließen, oder Vorliegen einer Kontraindikation. - Eine Kortikosteroidabhängigkeit ist definiert als Unfähigkeit, die Kortikosteroide innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Behandlung auszuschleichen, ohne dass Anzeichen und / oder Symptome eines aktiven Morbus Crohn wieder auftreten, oder Rückfall innerhalb von 3 Monaten nach Beendigung der Kortikosteroid-Behandlung f. AZA, 6-MP oder MTX Kriterien für das Versagen von Immunsuppressiva: - Ein Nicht-Ansprechen ist definiert als ein unzureichendes Ansprechen, wiederkehrende Erkrankung oder Rezidiv trotz einer Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe ≥ 3 Monate: 6-MP (1 mg/kg/Tag), AZA (2 mg/kg/Tag) oder MTX (25 mg/Woche; i. m. oder s. c.) oder der höchsten verträglichen Dosis bei Leukopenie / erhöhten Leberenzymen / Übelkeit oder der mittels Bluttest ermittelten bestätigten therapeutisch wirksamen Dosis. Sofern eine geringere Dosis gemäß lokalen Leitlinien verabreicht wurde, so musste dies dokumentiert werden. - Eine Unverträglichkeit ist definiert als das Auftreten klinisch signifikanter UE (z. B. Pankreatitis, Arthritis in Kombination mit hohem Fieber und / oder Ausschlag, Leukopenie oder anhaltend erhöhte Leberenzyme), die unter Dosisreduktion nicht abklingen und nach Einschätzung der Prüffärztin / des Prüfarztes den weiteren Einsatz ausschließen, oder Vorliegen einer Kontraindikation.						

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
g. Kriterien für das Versagen von Biologika: - initial unzureichendes Therapieansprechen: Anhaltende Symptome und Anzeichen trotz Induktionstherapie mit Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol oder Vedolizumab (≥ 2 Wochen nach der letzten Dosis) in einer für die Induktion zugelassenen Dosierung (gemäß Fachinformation) oder - Verlust des Therapieansprechens: initiales Ansprechen auf die Induktionstherapie und anhaltende Symptome und Anzeichen trotz ≥ 2 Dosen Erhaltungstherapie mit Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol oder Vedolizumab (≥ 2 Wochen nach der letzten Dosis) in einer für die Erhaltungstherapie zugelassenen Dosierung (gemäß Fachinformation) oder - Unverträglichkeit: Reaktionen, die eines von 3 Kriterien erfüllen: 1) signifikante akute Infusions- / Verabreichungsreaktion; 2) signifikante verzögerte Infusions- / Verabreichungsreaktion (z. B. Serum-krankheitsähnliche Reaktionen) oder 3) signifikante Injektionsreaktionen nach ≥ 1 Dosis Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol oder Vedolizumab, welche eine Fortsetzung der Behandlung gemäß Einschätzung der Prüferärztin / des Prüferarztes ausschloss und ≤ 24 Stunden nach der Verabreichung auftraten. h. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den weiteren Tabellen nicht mehr dargestellt. i. Nach der Interimsanalyse zu Woche 12 führte eine dringend gebotene Sicherheitsmaßnahme (urgent safety measure) aufgrund einer toxischen Hepatitis im Guselkumab 1200 mg i. v.-Arm zu einer Aussetzung der Induktionsphase in allen Armen. Zu diesem Zeitpunkt hatten 51 der 360 insgesamt randomisierten Patientinnen und Patienten ihre Induktionsbehandlung noch nicht abgeschlossen; ihre Behandlung wurde abgebrochen. Von der Maßnahme waren in Teilpopulation A bzw. B jeweils 10 Patientinnen und Patienten betroffen (jeweils $n = 6$ im Studienarm Guselkumab 200 mg i. v. q4w $\rightarrow$ 100 mg s. c. q8w und jeweils $n = 4$ im Studienarm Ustekinumab). j. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. k. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiver Morbus Crohn, die auf eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. l. Im Anschluss an die Erhebung zum Ende der verblindeten Behandlungsphase von 48 Wochen konnten die Patientinnen und Patienten, die nach Einschätzung der Prüferärztin / des Prüferarztes von einer Weiterbehandlung mit der Studienmedikation profitierten, in eine Langzeit-Extensionsstudie übergehen, in deren Rahmen sie mit der jeweiligen Studienmedikation für bis zu 196 Wochen weiterbehandelt werden konnten. Bei Nichtteilnahme an der Langzeit-Extensionsstudie oder Studienabbruch fand die letzte Studienvisite bis 16 Wochen nach Therapieabbruch statt. m. Es waren 2 Interimsanalysen präspezifiziert: - Interimsanalyse 1: nachdem 250 Patientinnen und Patienten, die Erhebung zu Woche 12 abgeschlossen oder die Studienteilnahme vor Woche 12 abgebrochen hatten (Initiale Dosisentscheidungskohorte). - Interimsanalyse 2: nachdem die Initiale Dosisentscheidungskohorte die Erhebung zu Woche 24 abgeschlossen oder die Studienteilnahme vor Woche 24 abgebrochen hatte. n. präspezifizierte Analyse zu Woche 48						

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
AZA: Azathioprin; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; 6-MP: 6-Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; q4w: alle 4 Wochen; q8w: alle 8 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis						

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

Studie	Intervention	Vergleich
GALAXI 1 / GALAXI 2 / GALAXI 3	Guselkumab ▪ Woche 0, 4, 8: 200 mg, i. v. ▪ Woche 16, 24, 32, 40: 100 mg, s. c.	Ustekinumab ▪ Woche 0: 6 mg/kg, i. v. ▪ Woche 8, 16, 24, 32, 40: 90 mg, s. c.
	Dosisanpassungen: nicht erlaubt	
	Erforderliche Vorbehandlung ▪ ≥ 1 der folgenden Therapien (mit den unten angegebenen Einschränkungen) ▫ konventionelle Therapien (Kortikosteroide oder Immunsuppressiva) - oder ▫ Biologika Therapien (TNF-α-Antagonisten oder Integrin-Inhibitoren) Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung ▪ Darmresektion ≤ 6 Monate oder eine intraabdominelle oder andere größere Operation innerhalb ≤ 12 Wochen vor Studienbeginn ▪ Vorhandensein eines Stomas ▪ Kortikosteroide (i. v.) ≤ 3 Wochen vor Studienbeginn ▪ Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus oder Mycophenolat Mofetil ≤ 8 Wochen vor Studienbeginn ▪ 6-Thioguanin ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Initiierung von Biologika Therapien: ▫ TNF- α-Antagonisten ≤ 8 Wochen vor Studienbeginn^a ▫ Vedolizumab ≤ 12 Wochen vor Studienbeginn^a ▫ Ustekinumab ≤ 16 Wochen vor Studienbeginn^a ▫ andere immunmodulatorische biologische Wirkstoffe^b ▪ Nicht-autologe Stammzelltherapie, Natalizumab, Efalizumab, B- oder T-Zell-depletierende biologische Substanzen (z. B. Rituximab, Alemtuzumab oder Visilizumab) ≤ 12 Monate vor Studienbeginn ▪ Apherese oder totale parenterale Ernährung bei Morbus Crohn ≤ 3 Wochen vor Studienbeginn ▪ Anti-IL-12/23p40- oder Anti-IL-23p19-Antikörper (z. B. Briakinumab, Brazikumab, Guselkumab, Mirikizumab und Risankizumab)^c Erlaubte Begleitbehandlung^d ▪ orale 5-ASA Präparate^e ▪ orale Kortikosteroide (Prednison ≤ 40 mg/Tag oder Äquivalent, Budesonid 9 mg/Tag oder Beclomethasondipropionat 5 mg/Tag)^f ▪ konventionelle Immunsuppressiva (d. h. AZA, 6-MP, MTX)^g ▪ Morbus Crohn-spezifische Antibiotika^h ▪ Morbus Crohn-spezifische enterale Ernährungⁱ	

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

Studie	Intervention	Vergleich
	a. kürzere Auswaschzeit akzeptabel bei unterhalb der Nachweisgrenze liegendem Wirkstoffspiegel b. ≤ 12 Wochen oder ≤ 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn, je nachdem welcher Zeitraum länger ist c. Patientinnen und Patienten, die vor Studienbeginn mit Ustekinumab gemäß Fachinformation behandelt wurden und die die im Studienprotokoll definierten Auswaschkriterien erfüllten sowie kein Therapieversagen / keine Unverträglichkeit gegenüber Ustekinumab zeigten, wurden von der Studienteilnahme nicht ausgeschlossen. d. Absetzen oder Dosisreduktion nach Woche 0 nur nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers e. unverändert in einer Dosis, die seit ≥ 2 Wochen vor Studienbeginn stabil ist oder seit ≥ 2 Wochen abgesetzt; Woche 0 bis 48: kein Therapiebeginn mit oralen oder rektalen 5-ASA Präparaten f. unverändert bis Woche 12 in einer Dosis, die seit ≥ 2 Wochen vor Studienbeginn stabil ist; ab Woche 12 bei allen Patientinnen und Patienten unter Kortikosteroidtherapie (außer wenn aus medizinischen Gründen nicht möglich), Ausschleichen nach dem folgenden Schema: Bei initialer Dosis > 15 mg/Tag Prednison oder Äquivalent Reduktion der täglichen Dosis um 5 mg/Woche bis 10 mg/Tag erreicht werden, dann Reduktion um 2,5 mg/Woche bis auf 0 mg/Tag; bei initialer Dosis 11 bis 15 mg/Tag Prednison oder Äquivalent Reduktion der täglichen Dosis auf 10 mg/Tag über einen Zeitraum von 1 Woche, dann Reduktion um 2,5 mg/Woche bis 0 mg/Tag; ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent Reduktion der täglichen Dosis um 2,5 mg/Woche bis auf 0 mg/Tag; bei Patientinnen und Patienten, die Budesonid erhalten, Reduktion der täglichen Dosis um 3 mg alle 3 Wochen bis auf 0 mg/Tag. Bei Wiederauftreten klinischer Symptome während der Dosisreduktion kann diese unterbrochen und / oder die Dosis vorübergehend wieder erhöht werden. In entsprechenden Fällen soll die Dosisreduktion innerhalb von 4 Wochen fortgesetzt werden. g. seit ≥ 12 Wochen; unverändert in einer Dosis, die seit ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn stabil ist oder seit ≥ 4 Wochen abgesetzt; Woche 0 bis 48: kein Therapiebeginn h. unverändert in einer Dosis, die seit ≥ 3 Wochen vor Studienbeginn stabil ist oder seit ≥ 3 Wochen abgesetzt; Woche 0 bis 48: kein Therapiebeginn i. seit ≥ 2 Wochen vor Studienbeginn durchgeführt oder seit ≥ 2 Wochen abgesetzt; Woche 0 bis 48: kein Therapiebeginn 5-ASA: 5-Aminosalicylsäure; AZA: Azathioprin; IL-23p19: Interleukin-23, p19-Untereinheit; IL-12/23p40: Interleukin-12/23, p40 Untereinheit; i. v.: intravenös; 6-MP: 6-Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor	

Die vom pU vorgelegten Studien sind Teil eines noch laufenden, globalen Phase-2 / 3 Studienprogramms. Die Studie GALAXI 1 ist eine Dosisfindungsstudie und die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sind parallel durchgeführte Phase-3 Studien mit identischem Design. Unterschiede zwischen den Studien werden nachfolgend bei der gemeinsamen Studienbeschreibung genannt. Jeweils im Anschluss an die Erhebung zum Ende der verblindeten Behandlungsphase von 48 Wochen konnten die Patientinnen und Patienten, die nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfers von einer Weiterbehandlung mit der zugeteilten Studienmedikation profitierten, in eine Langzeit-Extensionsstudie übergehen und bis zu 4 Jahre lang weiterbehandelt werden.

Die Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 sind doppelblinde, multizentrische RCTs zum Vergleich von Guselkumab in verschiedenen Dosierungen mit Ustekinumab und Placebo bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn. Die Einschlusskriterien waren in den 3 Studien identisch.

Die initiale Diagnosestellung eines Morbus Crohn musste mindestens 3 Monate vor Studieneinschluss erfolgt sein.

Der Schweregrad der Erkrankung bzw. die Krankheitsaktivität wurde anhand folgender Kriterien zu Studienbeginn definiert:

- Crohn's Disease Activity Index (CDAI)-Score ≥ 220 bis ≤ 450 und
- eine durchschnittliche tägliche Stuhlfrequenz (Stool Frequency, SF) > 3 mit flüssigen oder sehr weichen Stühlen (erhoben mittels Skala des Crohn's Disease Activity Index [CDAI] zur Stuhlfrequenz [CDAI-SF]) oder ein durchschnittlicher täglicher abdominaler Schmerzwert (Abdominal Pain, AP) > 1 (erhoben mittels Skala des CDAI zu abdominalen Schmerzen [CDAI-AP]; Skala von 0 = keine, 1 = leichte, 2 = mittelstarke, 3 = starke Schmerzen) und
- Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) von ≥ 6 bei Erkrankung des Kolons oder Ileokolons oder SES-CD von ≥ 4 bei isolierter Erkrankung des Ileums.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird auf Grundlage der Einschlusskriterien davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten in den GALAXI-Studien zu Studienbeginn ein mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn bestand.

Für eine Studienteilnahme mussten die Patientinnen und Patienten mit mindestens einer konventionellen Therapie (d. h. Kortikosteroide, Immunsuppressiva) oder mindestens einer Therapie mit Biologika (z. B. TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor) vorbehandelt sein.

Die Nichteignung einer konventionellen Therapie war dabei anhand des Vorliegens von mindestens einem der folgenden Kriterien definiert:

- unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit auf
 - Kortikosteroide (einschließlich Prednison, Budesonid und Beclomethasondipropionat) oder
 - Immunsuppressiva Azathioprin (AZA), 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Methotrexat (MTX)
- kortikosteroidabhängige Erkrankung (d. h. Kortikosteroide sind nicht abzusetzen, ohne dass die Symptome des Morbus Crohn zurückkehren)

Die Patientinnen und Patienten konnten bereits eine Biologikatherapie (d. h. TNF-Antagonist oder Vedolizumab) erhalten haben, ohne jedoch eine Unverträglichkeit oder ein unzureichendes Ansprechen gezeigt zu haben.

Die Nichteignung einer Therapie mit Biologika war definiert als primäres Nichtansprechen (d. h. kein anfängliches Ansprechen) oder sekundäres Nichtansprechen (d. h. Verlust des Ansprechens unter kontinuierlicher Therapie) oder Unverträglichkeit mindestens einer Therapie mit Biologika (d. h. Adalimumab, Infliximab, Certolizumab pegol, Vedolizumab).

Patientinnen und Patienten, die eine Vorthherapie mit einem Interleukin(IL)-12/23- oder IL-23-Wirkstoff erhalten hatten, waren von der Studie ausgeschlossen. Eine Ausnahme stellten Patientinnen und Patienten dar, die eine minimale Exposition gegenüber Ustekinumab in der zugelassenen Dosierung erhalten hatten und sowohl das erforderliche Auswaschkriterium erfüllt hatten als auch kein Versagen oder keine Unverträglichkeit gegenüber Ustekinumab gezeigt hatten.

Patientinnen und Patienten, die bereits seit mindestens 2 Wochen vor Studienbeginn mit Kortikosteroiden in einer stabilen Dosis behandelt wurden, durften an der Studie teilnehmen (Details zur Dosierung und zum Schema zur Reduktion der Kortikosteroide nach Randomisierung sind in Tabelle 7 angegeben).

Die Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 wurden unter einem gemeinsamen Registereintrag und Studienprotokoll durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte in allen 3 Studien jeweils stratifiziert nach CDAI-Score (≤ 300 vs. > 300) und Nichteignung eines Biologikums (ja vs. nein). In den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 wurde zusätzlich nach SES-CD (≤ 12 vs. > 12) und Kortikosteroidtherapie zu Studienbeginn (ja vs. nein) stratifiziert. Der Stratifizierungsfaktor Nichteignung eines Biologikums unterteilt die Studienpopulationen in die relevanten Teilpopulationen für Fragestellung 1 (nein: Nichteignung einer konventionellen Therapie) und Fragestellung 2 (ja: Nichteignung eines Biologikums) der vorliegenden Dossierbewertung. In der 5-armigen Studie GALAXI 1 wurden 3 verschiedene Dosierungsschemata von Guselkumab untersucht. In den 4-armigen Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 wurden 2 verschiedene Dosierungsschemata von Guselkumab untersucht. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist jeweils die Intervention mit Guselkumab in der Induktionsdosierung von 200 mg als intravenöse Infusion in den Wochen 0, 4 und 8 und anschließender Erhaltungsdosierung von 100 mg als subkutane Injektion in den Wochen 16, 24, 32 und 40 im Vergleich zu Ustekinumab relevant.

In der Studie GALAXI 1 wurden insgesamt 360 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1:1 zufällig einer Behandlung mit Guselkumab (je Studienarm N = 73), Ustekinumab (N = 71) oder Placebo (N = 70) zugeteilt. Die für Fragestellung 1 bzw. 2 relevanten Teilpopulationen mit Nichteignung einer konventionellen Therapie bzw. Biologikatherapie umfassen 35 bzw. 38 Patientinnen und Patienten des für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Guselkumab-Arms und 30 bzw. 41 Patientinnen und Patienten des Ustekinumab-Arms.

In den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 wurden insgesamt 523 bzw. 525 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:2:2:1 zufällig einer Behandlung mit Guselkumab, Ustekinumab (jeweils N = 150) oder Placebo (N = 77 bzw. N = 76) zugeteilt. In der Studie GALAXI 2 umfassen die Teilpopulationen mit Nichteignung einer konventionellen Therapie bzw. Biologika 70 bzw. 79 Patientinnen und Patienten des für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Guselkumab-Arms und 68 bzw. 82 Patienten des Ustekinumab-Arms. In der Studie GALAXI 3 umfassen die Teilpopulationen mit Nichteignung einer konventionellen Therapie bzw. Biologika 70 bzw. 78 Patientinnen und Patienten des für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Guselkumab-Arms und 72 bzw. 78 Patientinnen und Patienten des Ustekinumab-Arms.

Eine Kortikosteroidtherapie (Prednison ≤ 40 mg/Tag oder Äquivalent), die seit mindestens 2 Wochen vor Studienbeginn in stabiler Dosis bestand, sollte bis Woche 12 in dieser Dosis fortgesetzt werden. Ab Woche 12 mussten alle Patientinnen und Patienten unter Kortikosteroidtherapie die Dosis gemäß einem festgelegten Schema ausschleichen (Details siehe Tabelle 7), außer wenn dies aus medizinischen Gründen nicht möglich war. Bei Wiederauftreten klinischer Symptome während der Dosisreduktion konnte diese unterbrochen werden und auch eine Dosiserhöhung war vorübergehend möglich. In entsprechenden Fällen sollte die Dosisreduktion innerhalb von 4 Wochen fortgesetzt werden. Bis zu Woche 48 sollte kein Therapiebeginn mit Kortikosteroiden erfolgen. Wenn der Therapiebeginn aus medizinischen Gründen notwendig war, wurde dies nicht als Abweichung vom Protokoll betrachtet.

Die Behandlungsdauer im Rahmen der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 betrug 48 Wochen oder bis zur Behandlung mit einer in der Studie nicht erlaubten Medikation oder anderen Therapie oder bis zu inakzeptabler Toxizität oder bis zu einem Therapieabbruch nach prüfärztlicher Entscheidung oder auf Patientenwunsch.

Der primäre Endpunkt war in der Studie GALAXI 1 die CDAI-Änderung zu Woche 12. In den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 waren die beiden ko-primären Endpunkte:

- CDAI-Ansprechen (definiert als ≥ 100 Punkte Reduktion im Vergleich zum Behandlungsbeginn oder CDAI-Score < 150) zu Woche 12 und CDAI-Remission (definiert als CDAI-Score < 150) zu Woche 48
- CDAI-Ansprechen zu Woche 12 und endoskopisches Ansprechen zu Woche 48

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

Limitationen der GALAXI-Studien

Die Ergebnisse der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 werden zur Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen jedoch Limitationen vor, die im Folgenden beschrieben werden.

Fehlende Eskalationsmöglichkeit der Intervention

Der pU legt nur für das regelhaft einzusetzende Behandlungsregime Daten vor. Die Intervention wurde in den GALAXI-Studien mit einer intravenösen Gabe von 200 mg Guselkumab in den Wochen 0, 4 und 8 induziert. Gemäß Fachinformation wird neben dem vom pU gewählten Dosierungsschema ein weiteres Dosierungsschema mit 400 mg als subkutane Injektion in den Wochen 0, 4 und 8 empfohlen [11-13]. Ab Woche 16 erhielten die Patientinnen und Patienten in den GALAXI-Studien als Erhaltungstherapie 100 mg Guselkumab subkutan alle 8 Wochen ohne Eskalationsmöglichkeit. Gemäß Fachinformation beträgt nach Abschluss der Induktion die empfohlene Erhaltungsdosis 100 mg, die ab Woche 16 alle 8 Wochen als subkutane Injektion verabreicht wird. Bei Patientinnen und Patienten, die nach ärztlicher Beurteilung keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen nach der Induktionsbehandlung zeigen, kann jedoch eine deutlich höhere Erhaltungsdosis von 200 mg als subkutane Injektion ab Woche 12 und danach alle 4 Wochen in Betracht gezogen werden [11-13]. In den GALAXI-Studien war daher Guselkumab bei Patientinnen und Patienten im relevanten Interventionsarm potenziell unterdosiert. Inwieweit diese Abweichung von der Fachinformation Auswirkungen auf die in den Studien beobachteten Effekte der patientenrelevanten Endpunkte hat, ist unklar. Diese Unsicherheit wird bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2.2).

Vergleichstherapie nicht vollständig fachinformationskonform verabreicht

Die Vergleichstherapie mit Ustekinumab wurde in den GALAXI-Studien mit einer gewichtsabhängigen intravenösen Induktionsdosis gemäß Fachinformation induziert [14]. In Woche 8 nach der Induktion begann die Erhaltungstherapie mit der ersten subkutanen Gabe von Ustekinumab. Anschließend erhielten die Patientinnen und Patienten Ustekinumab subkutan alle 8 Wochen. Gemäß Fachinformation soll die erste subkutane Verabreichung von Ustekinumab 8 Wochen nach der intravenösen Dosis erfolgen und anschließend wird eine Dosierung alle 12 Wochen empfohlen [15,16]. Patientinnen und Patienten, die bei einer Behandlung alle 12 Wochen ihr Ansprechen verlieren, können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle 8 Wochen profitieren. Basierend auf der klinischen Beurteilung können diese Patientinnen und Patienten anschließend alle 8 oder alle 12 Wochen die nächste Dosis erhalten. In den GALAXI-Studien war daher Ustekinumab bei Patientinnen und Patienten im relevanten Vergleichsarm potenziell überdosiert. Inwieweit diese Abweichung von der Fachinformation Auswirkungen auf die in den Studien beobachteten Effekte der patientenrelevanten Endpunkte hat, ist unklar. Diese Unsicherheit wird bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2.2).

Fehlende Unabhängigkeit der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3

GALAXI 2 und GALAXI 3 sind vom Studiendesign her identisch und untersuchen dieselben primären und sekundären Endpunkte mit demselben statistischen Analyseplan. Für die primären Endpunkte sind sie separat gepowert. Die gemeinsame Auswertung (d. h. das Poolen) von GALAXI 2 und GALAXI 3 war präspezifiziert. Der pU gibt als Begründung für die Durchführung von 2 Wiederholungsstudien im Studienprotokoll das Ziel an, eine unabhängige Bestätigung der klinischen Wirksamkeit in 2 unabhängigen Patientenproben zu erhalten, was von einigen Gesundheitsbehörden gefordert werde. Dem steht entgegen, dass die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 zeitgleich in überwiegend denselben Studienzentren durchgeführt wurden. Das bedeutet, dass Patientinnen und Patienten in denselben Zentren mit denselben Prüferärztinnen und Prüferärzten auf 2 Studien aufgeteilt wurden. Der pU gibt in Modul 4 A/B an, dass es sich bei den Studienpopulationen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 um eine gemeinsame Stichprobe handelt. Diese Einschätzung wird geteilt. Bei den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt sich somit nicht um unabhängige Studien. Der pU legt primär Metaanalysen vor, in denen das jeweilige Ergebnis der Studie GALAXI 1 und das einer Auswertung gepoolter Daten aus den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 berücksichtigt werden. Im Folgenden wird für gepoolte Daten der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 die Bezeichnung GALAXI 2 / 3 verwendet. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse aus den gepoolten Daten GALAXI 2 / 3 entspricht zunächst der Aussagesicherheit der Ergebnisse aus 1 Studie (siehe Abschnitt I 4.2.2).

Abbruch einer Vortherapie mit einem Biologikum ohne Therapieversagen

In die für Fragestellung 1 relevante Teilpopulationen aus GALAXI 1 und GALAXI 2 / 3 wurden auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine Vortherapie mit einem Biologikum erhalten hatten, ohne dass es zu einem Therapieversagen gekommen war. Es ist unklar, warum die Therapie mit dem jeweiligen Biologikum bei diesen Patientinnen und Patienten abgebrochen wurde und ob eine Indikation zum Therapiewechsel vorlag. Da der Anteil entsprechender Patientinnen und Patienten studienübergreifend in beiden Armen jeweils ähnlich gering ist (siehe Tabelle 8), bleibt dies für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Primäre Analysepopulation in der Studie GALAXI 1

In der Studie GALAXI 1 kam es zu einer dringend gebotenen Sicherheitsmaßnahme aufgrund einer toxischen Hepatitis im Behandlungsarm, in dem eine Induktion mit 1200 mg Guselkumab intravenös verabreicht wurde. Alle 51 (14 %) der 360 randomisierten Patientinnen und Patienten, die zu diesem Zeitpunkt ihre Induktionsbehandlung noch nicht abgeschlossen hatten, mussten die jeweilige Studienbehandlung abbrechen. Dies betrifft fragestellungsübergreifend 16 % des für die Nutzenbewertung relevanten Guselkumab-Arms und 11 % des Ustekinumab-Arms. Durch den Ausschluss all derjenigen Patientinnen und Patienten, die erst weniger als 8 Wochen zuvor in die Studie eingeschlossen worden waren, ergibt sich keine Verzerrung,

sondern lediglich eine Verringerung der Präzision. Daher werden für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität die vom pU vorgelegten Auswertungen basierend auf der primären Analysepopulation herangezogen. Für den Endpunkt Gesamtmortalität und die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen werden die vom pU vorgelegten Auswertungen basierend auf den randomisierten Patientinnen und Patienten herangezogen. Da der Unterschied zwischen den beiden Populationen ausreichend gering ist, hat die Betrachtung der unterschiedlichen Analysepopulationen in der vorliegenden Situation keine Konsequenzen.

I 4 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung einer konventionellen Therapie

I 4.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 1)

Zu fragestellungsübergreifenden Charakteristika der Studien siehe Abschnitt I 3.2.

I 4.1.1 Patientencharakteristika

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung von konventioneller Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	GALAXI 1		GALAXI 2 / 3	
	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab	Ustekinumab
	N ^a = 29	N ^a = 26	N ^b = 140	N ^b = 140
Alter [Jahre]				
MW (SD)	40 (15)	36 (11)	37 (13)	36 (13)
Median [Q1; Q3]	38 [28; 53]	36 [27; 42]	33,5[27; 43] ^c	34 [26; 43,5] ^d
Geschlecht [w / m], %	34 / 66	27 / 73	48 / 52	44 / 56
Region, n (%)				
Asien	4 (14)	1 (4)	20 (14)	12 (9)
Osteuropa	22 (76)	25 (96)	99 (71)	101 (72)
Nordamerika	1 (3)	0 (0)	11 (8)	8 (6)
Rest der Welt	2 (7)	0 (0)	10 (7)	19 (14)
Zeit seit Diagnose des Morbus Crohn [Jahre]				
Median [Q1; Q3]	4,2 [1,9; 9,8]	4,5 [2,0; 10,6]	3,3 [0,9; 8,1]	3,0 [1,0; 7,6]
Krankheitslokalisation ^e , n (%)				
Ileum isoliert	7 (24)	3 (12)	33 (24)	29 (21)
Kolon isoliert	15 (52)	14 (54)	61 (44)	53 (38)
Ileokolon	7 (24)	9 (35)	46 (33)	58 (41)
Fisteln, n (%)	7 (24)	7 (27)	31 (22)	33 (24)
≥ 1 offene oder ableitende Fistel	2 (7 ^f)	5 (19 ^f)	21 (15 ^f)	12 (9 ^f)
SES-CD-Gesamtscore, MW (SD)	12,0 (6,8)	13,4 (8,3)	11,9 (7,0)	12,1 (7,3)
CDAI-Gesamtscore, MW (SD)	301,4 (52,5)	315,1 (60,0)	298,2 (55,1)	290,2 (51,8)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung von konventioneller Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	GALAXI 1		GALAXI 2 / 3	
	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab	Ustekinumab
	N ^a = 29	N ^a = 26	N ^b = 140	N ^b = 140
PRO2-Komponenten, n (%)				
Stuhlfrequenz (CDAI-SF)				
pro Tag MW (SD)	4,6 (2,6)	5,5 (2,3)	4,7 (2,3)	4,8 (2,5)
> 3 pro Tag, n (%)	20 (69)	23 (88)	107 (76)	105 (75)
abdominale Schmerzen (CDAI-AP)				
MW (SD)	2,2 (0,5)	2,1 (0,5)	2,1 (0,5)	2,0 (0,5)
> 1, n (%)	29 (100)	25 (96)	136 (97)	137 (98)
Stuhlfrequenz > 3 pro Tag (CDAI-SF) und abdominale Schmerzen (CDAI-AP) > 1	20 (69)	22 (85)	103 (74)	102 (73)
IBDQ, MW (SD)				
IBDQ Gesamtscore	124,6 (36,4)	129,3 (28,7)	127,4 (34,5) ^g	129,4 (29,3) ^g
IBDQ Darmsymptome	39,9 (11,0)	39,3 (9,7)	40,3 (9,7) ^g	40,6 (9,1) ^g
IBDQ systemische Symptome	17,0 (6,2)	17,0 (5,4)	17,5 (5,5) ^g	17,4 (5,6) ^g
PROMIS-29, MW (SD)				
körperlicher Summenscore (PHS)	k. A.	k. A.	43,8 (8,2) ^g	44,7 (7,6) ^g
psychischer Summenscore (MHS)	k. A.	k. A.	43,0 (8,3) ^g	42,8 (7,3) ^g
PROMIS Fatigue SF 7a, MW (SD)	58,5 (9,3)	58,2 (7,1)	58,4 (8,3)	58,8 (7,9)
EQ-5D VAS, MW (SD)	48,0 (15,6)	54,7 (20,6)	52,5 (18,1) ^g	53,4 (17,4) ^g
PGIS, MW (SD)	3,4 (0,5)	3,4 (0,7)	3,4 (0,7) ^g	3,5 (0,6) ^g
Unzureichendes Ansprechen, Unverträglichkeit oder Abhängigkeit von Kortikosteroiden, n (%)	21 (72)	14 (54)	115 (82)	110 (79)
Unzureichendes Ansprechen	14 (48)	7 (27)	71 (51)	88 (63)
Unverträglichkeit	1 (3)	4 (15)	15 (11)	13 (9)
Abhängigkeit	13 (45)	7 (27)	60 (43)	44 (31)
Unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit von Immunsuppressiva, n (%)	17 (59)	19 (73)	79 (56)	69 (49)
Unzureichendes Ansprechen	14 (48)	17 (65)	70 (50)	59 (42)
Unverträglichkeit	9 (31)	3 (12)	22 (16)	20 (14)
Vorthherapie mit einem Biologikum ohne Therapieversagen, n (%)	4 (14)	7 (27)	17 (12)	15 (11)
Therapieabbruch, n (%)	4 (14) ^h	2 (8) ^h	14 (10) ^{i, j}	15 (11) ^{i, j}
Studienabbruch, n (%)	2 (7) ^k	0 (0) ^k	9 (6) ^{l, m}	9 (6) ^{l, m}

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung von konventioneller Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	GALAXI 1		GALAXI 2 / 3	
	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab	Ustekinumab
	N ^a = 29	N ^a = 26	N ^b = 140	N ^b = 140
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der Teilpopulation A, deren Behandlung in der Induktionsphase nicht infolge der Sicherheitsmaßnahme abgebrochen wurde (primäre Analysepopulation; siehe Abschnitt I 3.2). Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. c. Median [Q1; Q3] in GALAXI 2: 35 [28; 51]; in GALAXI 3: 33 [26; 42] d. Median [Q1; Q3] in GALAXI 2: 34 [26; 42]; in GALAXI 3: 34 [26; 45] e. basierend auf zentraler Bewertung f. eigene Berechnung g. In Modul 4 A finden sich unterschiedliche Angaben zu den Ausgangswerten. Die Werte in der Tabelle entsprechen Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.3 und basieren auf den Patientinnen und Patienten, für die bei der Erhebung zu Studienbeginn Werte vorlagen. Dies waren in GALAXI 2 / 3 für IBDQ, PROMIS-29 und EQ-5D VAS je 138 vs. 138 und für PGIS 138 vs. 139 Patientinnen und Patienten. h. Gründe für einen Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die primäre Analysepopulation) in GALAXI 1: UEs (7 % vs. 4 %), Verschlechterung der Erkrankung (3 % vs. 0 %), Patientenwunsch (3 % vs. 4 %). i. eigene Berechnung; in GALAXI 2 haben im Interventions- vs. Vergleichsarm 3 (4 %) vs. 8 (12 %) und in GALAXI 3 11 (16 %) vs. 7 (10 %) der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm die Therapie abgebrochen. j. Gründe für einen Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten der Teilpopulation A) in GALAXI 2: Patientenwunsch (1 % vs. 6 %), Fehlende Wirksamkeit (1 % vs. 1 %), Verschlechterung der Erkrankung (0 % vs. 3 %), UEs (0 % vs. 1 %), Lost to Follow-up (1 % vs. 0 %); in GALAXI 3: UEs (7 % vs. 1 %), Patientenwunsch (4 % vs. 1 %), Schwangerschaft (0 % vs. 3 %), Verschlechterung der Erkrankung (1 % vs. 0 %), Morbus-Crohn-bedingte Operation (0 % vs. 1 %), sonstige Gründe (1 % vs. 1 %). k. Grund für einen Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war (Prozentangaben beziehen sich auf primäre Analysepopulation) in GALAXI 1: Patientenwunsch (7 % vs. 0 %). l. eigene Berechnung; in GALAXI 2 haben im Interventions- vs. Vergleichsarm 2 (3 %) vs. 5 (7 %) und in GALAXI 3 7 (10 %) vs. 4 (6 %) der Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Vergleichsarm die Studie abgebrochen. m. Gründe für einen Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten der Teilpopulation A) in GALAXI 2: Patientenwunsch (1 % vs. 7 %), Lost to Follow-up (1 % vs. 0 %); in GALAXI 3: Patientenwunsch (6 % vs. 4 %), Lost to Follow-up (1 % vs. 1 %), sonstige Gründe (3 % vs. 0 %). AP: abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MHS: Mental Health Summary score; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PHS: Physical Health Summary score (körperlicher Summenscore); PRO2: Patient-reported Outcome 2; PROMIS: Patient-reported Outcomes Measurement Information System; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SF 7a: Short Form 7a; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; w: weiblich				

Die Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation mit Nichteignung einer konventionellen Therapie waren im Median 33,5 bis 38 Jahre alt. Sie hatten eine Morbus Crohn Diagnose im Median seit 3 bis 4,5 Jahren. Das Geschlechterverhältnis war in GALAXI 2 / 3 weitestgehend ausgeglichen; in GALAXI 1 war der Männeranteil höher. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten stammte aus Osteuropa. Patientinnen und Patienten aus Asien, Nordamerika und Ländern der Kategorie *Rest der Welt*, wozu Deutschland zählt, machten insgesamt einen geringen Anteil aus. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten hatte eine tagesdurchschnittliche Stuhlfrequenz >3 (mittels CDAI-SF) und fast alle berichteten mindestens mittelstarke abdominale Schmerzen (> 1 mittels CDAI-AP, Wertebereich 0 = keine bis 3 = starke Schmerzen). In GALAXI 1 und GALAXI 2 / 3 hatte bei 72 % bzw. 82 % in der mit Guselkumab behandelten Gruppe und bei 54 % bzw. 79 % in der Vergleichsgruppe eine Vorthherapie mit Kortikosteroiden versagt. Eine Vorthherapie mit Immunsuppressiva hatte in GALAXI 1 und GALAXI 2 / 3 bei 59 % bzw. 56 % in der mit Guselkumab behandelten Gruppe und bei 73 % bzw. 49 % in der Vergleichsgruppe versagt. Ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten hatte eine Vorthherapie mit einem Biologikum erhalten, ohne dass es zu einem Therapieversagen gekommen war. Die Anteile der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch bzw. Studienabbruch waren in GALAXI 2 / 3 in beiden Studienarmen ähnlich hoch (im Mittel 10 % bzw. 11 % mit Therapieabbruch und 6 % mit Studienabbruch). In GALAXI 1 brachen mehr Patientinnen und Patienten in der mit Guselkumab behandelten Gruppe die Therapie vorzeitig ab als in der Vergleichsgruppe (14 % vs. 8 %), was sich auch bei den Studienabbrüchen (7 % vs. 0 %) zeigte. Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren studienübergreifend unerwünschte Ereignisse (UEs) und Patientenwunsch. Der häufigste Grund für einen Studienabbruch war studienübergreifend Patientenwunsch.

Insgesamt werden die demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten als hinreichend vergleichbar eingeschätzt.

I 4.1.2 Begleitbehandlungen

Begleittherapien mit Kortikosteroiden und / oder Immunsuppressiva zu Studienbeginn und im Studienverlauf sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Angaben zu Begleittherapien mit Kortikosteroiden und / oder Immunsuppressiva – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie)

Studie Zeitpunkt Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie n (%)	
	Guselkumab	Ustekinumab
GALAXI 1	N = 29	N = 26
Begleittherapien zu Studienbeginn	25 (86)	26 (100)
orale Kortikosteroide	15 (52)	13 (50)
orale Kortikosteroide (ausgenommen Budesonid / Beclomethason)	11 (38)	10 (38)
Budesonid	4 (14)	3 (12)
Beclomethason	0 (0)	0 (0)
Immunsuppressiva	6 (21)	15 (58)
Azathioprin oder 6-Mercaptopurin	6 (21)	15 (58)
Methotrexat	0 (0)	0 (0)
Begleittherapien während der Studie	k. A.	k. A.
GALAXI 2 / 3	N = 140	N = 140
Begleittherapien zu Studienbeginn	118 (84)	111 (79)
orale Kortikosteroide	65 (46)	63 (45)
orale Kortikosteroide (ausgenommen Budesonid / Beclomethason)	38 (27)	36 (26)
Budesonid	29 (21)	27 (19)
Beclomethason	0 (0)	0 (0)
Immunsuppressiva	45 (32)	40 (29)
Azathioprin oder 6-Mercaptopurin	45 (32)	40 (29)
Methotrexat	0 (0)	0 (0)
Begleittherapien während der Studie	k. A.	k. A.
k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die Patientinnen und Patienten der GALAXI-Studien erhielten zu Studienbeginn überwiegend eine Begleittherapie. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die Kortikosteroide erhielten, ist zwischen beiden Studien und den Studienarmen ausgeglichen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine Begleittherapie mit Immunsuppressiva erhielten, war in der Vergleichsgruppe der Studie GALAXI 1 mit 58 % höher als im Interventionsarm mit 21 % und höher als in GALAXI 2 / 3 (32 % vs. 29 %). Angaben zu Begleittherapien während der Studie liegen nicht vor. Es gab jedoch Vorgaben im Protokoll zur Begleitbehandlung (siehe Tabelle 7).

I 4.1.3 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
GALAXI 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 2 / 3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die GALAXI-Studien jeweils als niedrig eingestuft.

I 4.1.4 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt aus, dass mindestens 70 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten weißer Hautfarbe seien und die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien auch im deutschen Versorgungskontext Gültigkeit haben. Die Therapiealgorithmen der deutschen, europäischen und internationalen Leitlinien wiesen eine hohe Vergleichbarkeit auf. Es könne somit von einer Vergleichbarkeit im Versorgungsstandard von Morbus Crohn Patientinnen und Patienten ausgegangen werden. Insgesamt sei somit sichergestellt, dass die Studienteilnehmenden die Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext adäquat abbilden, und die Ergebnisse übertragbar seien. Die Subgruppenanalysen für das Merkmal „Region“ wiesen zudem nicht auf eine relevante Effektmodifikation hin. Das 8-wöchige Dosierungsintervall von Ustekinumab bilde die Behandlungsrealität des überwiegenden Anteils an Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn in Deutschland ab.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - kortikosteroidfreie Remission, erhoben mittels Patient-reported Outcome 2 (PRO2)
 - Darmsymptome, erhoben mittels Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) Subscore Darmsymptome
 - systemische Symptome, erhoben mittels IBDQ Subscore systemische Symptome
 - Fistelfreiheit
 - Fatigue, erhoben mittels Patient-reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Fatigue Short Form 7a (Fatigue SF 7a))
 - Symptomatik, erhoben mittels Patient Global Impression of Change (PGIC) und Patient Global Impression of Severity (PGIS)
 - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
 - Aktivitätsbeeinträchtigung, erhoben mittels Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Crohn's Disease (WPAI-CD) Item 6
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels IBDQ
 - erhoben mittels PROMIS-29
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - Infektionen, operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC], UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen (ja / nein).

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

Studie	Endpunkte												
	Gesamtmortalität ^a	Kortikosteroidfreie Remission (PRO2)	Darmsymptome, systemische Symptome (IBDQ)	Fistelfreiheit	Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a)	Symptomatik (PGIC, PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ, PROMIS-29)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen ^b	Weitere spezifische UEs
GALAXI 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	ja ^d	ja	ja	ja	nein ^e
GALAXI 2 / 3	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	nein ^e
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe die folgenden Textabschnitte zu den jeweiligen Endpunkten d. In GALAXI 1 liegen für den PROMIS-29 keine geeigneten Auswertungen vor; zur Begründung siehe den folgenden Textabschnitt zum Summernscore des PROMIS-29. e. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in den relevanten Studien aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert. IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient global Impression of Severity; PRO2: Patient-reported Outcome 2; PROMIS: Patient-reported Outcomes Measurement Information System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF 7a: Short Form 7a; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Crohn's Disease													

Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Kortikosteroidfreie Remission (PRO2)

Im Modul 4 A legt der pU zur Remission mehrere Operationalisierungen vor:

- Remission zu Woche 48
- anhaltende Remission (Remission bei $\geq 80\%$ aller Erhebungen zwischen Woche 12 und 48 einschließlich, was mindestens 8 von 10 Erhebungen entspricht, immer einschließlich einer Remission zu Woche 48)
- punktuell kortikosteroidfreie Remission zu Woche 48

- kortikosteroidfreie Remission zu Woche 48 mit Kortikosteroidfreiheit von mindestens 90 Tagen vor Woche 48

Remission wird dabei mittels PRO2 erfasst. Der PRO2 umfasst die 2 Skalen des CDAI zu Stuhlfrequenz (CDAI-SF) und zu abdominalen Schmerzen (CDAI-AP; auf einer Skala mit 0 = keine, 1 = leichte, 2 = mittelstarke, 3 = starke Schmerzen), die jeweils mittels Patiententagebuch erfasst werden. Gemäß Prädefinition bei der Studienplanung gilt als Remission mittels PRO2 eine tagesdurchschnittliche Stuhlfrequenz (CDAI-SF) ≤ 3 und gleichzeitige tagesdurchschnittliche abdominale Schmerzen (CDAI-AP) ≤ 1 (je über einen Zeitraum von 7 Tagen gemittelt). Dabei dürfen beide Werte jeweils nicht schlechter sein als zu Studienbeginn. Gemäß Angabe des pU in Modul 4 A entsprechen die verwendeten Schwellenwerte den STRIDE-II Empfehlungen der präferierten Operationalisierung der Remission [17]. Die Operationalisierung einer Remission anhand dieser Kriterien entspricht einer weitgehenden Symptombefreiheit der Patientinnen und Patienten und ist somit augenscheinlich valide.

Die im Modul 4 vorgelegte Operationalisierung zur Remission mittels PRO2 zu Woche 48 bei gleichzeitiger Kortikosteroidfreiheit für eine Dauer von mindestens 90 Tagen vor Woche 48 (kurz: kortikosteroidfreie Remission (PRO2)) als adäquat angesehen und herangezogen. Dies wird im Folgenden begründet:

Durch die aktuelle S3-Leitlinie wird die kortikosteroidfreie Remission (d. h. ohne Einnahme systemischer Kortikosteroide oder von oralem Budesonid) als ein wichtiges Therapieziel beschrieben [18]. Das Erreichen einer kortikosteroidfreien Remission wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als patientenrelevant betrachtet. Systemische Kortikosteroide sollen gemäß aktuellen Leitlinien aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen in der Langzeittherapie grundsätzlich nicht zur Remissionserhaltung eingesetzt werden und ihr Einsatz in der klinischen Praxis soll auf ein Minimum reduziert werden [18,19]. Somit stellt das Erreichen einer Remission bei gleichzeitiger Freiheit von systemischen Kortikosteroiden vor dem Gesichtspunkt der Vermeidung von erst langfristig auftretenden Nebenwirkungen einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die 90-Tage kortikosteroidfreie Remission wird darüber hinaus als Operationalisierung für eine nachhaltigere Remission betrachtet. Bei den Operationalisierungen Remission zu Woche 48, anhaltende Remission und punktuell kortikosteroidfreie Remission werden dagegen auch Patientinnen und Patienten als Responder betrachtet, die eine Remission nur unter Kortikosteroiden erreichen oder diese zumindest während der 90 Tage vor Woche 48 erhalten haben. Auf Grundlage des in den GALAXI-Studien angewandten Dosisreduktionsschemas zum Ausschleichen der Kortikosteroide (siehe Abschnitt I 3.2) wird zudem davon ausgegangen, dass eine kortikosteroidfreie Remission für die meisten Patientinnen und Patienten grundsätzlich erreichbar war. Auch der hohe Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine kortikosteroidfreie Remission zu Woche 48 erreichten (siehe Abschnitte I 4.2.3 und I 5.2.3)

deutet darauf hin, dass dies ein im Anwendungsgebiet erreichbarer Endpunkt ist. Der prädefinierte 90-tägige Zeitraum einer Kortikosteroidfreiheit als Voraussetzung für eine kortikosteroidfreie Remission wird dabei als adäquat angesehen. Tritt innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen von Kortikosteroiden ein Krankheitsschub auf, wird gemäß aktuellen Leitlinien davon ausgegangen, dass es sich um einen kortikosteroidabhängigen Verlauf der Erkrankung handelt [18,19]. Die Ergebnisse zum Endpunkt Remission (PRO2) werden ergänzend dargestellt.

Es ist anzumerken, dass für Patientinnen und Patienten, für die Daten zu Woche 48 vorliegen, einzelne Werte zur Berechnung des tagesdurchschnittlichen Mittelwertes fehlen können. Im statistischen Analyseplan der Studie GALAXI 1 ist beschrieben, dass, sofern einzelne Tage (bis zu 2 der 7 Tage) zur Berechnung des Mittelwertes fehlen, diese durch den Mittelwert der bekannten Werte ersetzt wurden. Beim Vorliegen von weniger als 5 Werten wurde der Mittelwert nicht berechnet und als fehlend angegeben. Für wie viele Patientinnen und Patienten Werte für einzelne Tage fehlen, ist unklar. Dies führt zu einer zusätzlichen Unsicherheit für diesen Endpunkt, welche über die im Abschnitt zum Verzerrungspotenzial beschriebene Unsicherheit aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte hinausgeht (siehe Abschnitt I 4.2.2).

Gemäß Studienplanung war eine Remission primär mittels CDAI prädefiniert. In den CDAI gehen jedoch neben den in PRO2 enthaltenen patientenrelevanten Komponenten (Stuhlfrequenz und abdominale Schmerzen) auch Parameter ein, die nicht unmittelbar für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderungen darstellen (z. B. Untersuchungen: Hämatokrit, Körpergewicht). Die Definition einer Remission mittels CDAI ist daher nicht geeignet für die Nutzenbewertung.

Der pU legt darüber hinaus weiteren präspezifizierte Operationalisierungen zu Stuhlfrequenz (erhoben mittel Bristol Stool Form Scale) und abdominalen Schmerzen (erhoben mittels Abdominal Pain Numerical Rating Scale) vor. Diese Operationalisierungen werden nicht zur Bewertung herangezogen, da Stuhlfrequenz und abdominale Schmerzen bereits im Endpunkt kortikosteroidfreie Remission hinreichend adäquat berücksichtigt sind. Unbenommen dessen zeigt sich in diesen Auswertungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Guselkumab und Ustekinumab.

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

Der pU legt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität Auswertungen zu IBDQ-Gesamtscore und PROMIS-29 (siehe unten) vor, wobei der IBDQ auch Symptomskalen zu Darmsymptomen und systemischen Symptomen umfasst. Als Responsekriterien wendet der pU die post hoc

festgelegten Schwellenwerte einer Verbesserung um $\geq 28,8$ Punkte für den IBDQ-Gesamtscore, ≥ 9 Punkte für Darmsymptome und $\geq 4,5$ Punkte für systemische Symptome an, was jeweils genau 15 % der Skalenspannweite entspricht. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [20] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc spezifizierten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Da die in die GALAXI-Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Beginn der Studie symptomatisch (CDAI-SF > 3 oder CDAI-AP > 1) waren und eine zusätzliche Behandlung mit Guselkumab somit prinzipiell eine Verbesserung der Symptomatik bewirken kann, sind sowohl für den IBDQ als auch für den PROMIS Fatigue SF 7a und den PROMIS-29 die Auswertungen zur Verbesserung relevant. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum IBDQ entsprechen somit den Vorgaben des Methodenpapiers und werden zur Nutzenbewertung herangezogen.

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

Fistelfreiheit

Der Endpunkt Fistelfreiheit ist operationalisiert als vollständige Abwesenheit offener oder ableitender Fisteln, unabhängig davon, ob diese schon zu Studienbeginn vorlagen oder im Studienverlauf neu aufgetreten sind. Die post hoc für die Nutzenbewertung spezifizierten Auswertungen zu dieser Operationalisierung sind adäquat.

Zusätzlich waren in GALAXI 1 und GALAXI 2 / 3 Auswertungen zu den Operationalisierungen Fistelansprechen (Verringerung der Anzahl offener oder ableitender Fisteln um ≥ 50 % zu Woche 48 im Vergleich zu Studienbeginn bei Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Fistel zu Studienbeginn) und vollständiges Fistelansprechen (vollständige Abwesenheit offener oder ableitender Fisteln zu Woche 48 bei Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Fistel zu Studienbeginn) präspezifiziert.

Die präspezifizierten Operationalisierungen Fistelansprechen und vollständiges Fistelansprechen sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da in diese nur Patientinnen und Patienten eingehen, bei denen bereits zu Studienbeginn offene oder ableitende Hautfisteln vorlagen. Die entsprechenden Auswertungen berücksichtigen somit keine Patientinnen und Patienten, bei denen offene oder ableitende Hautfisteln erst im Studienverlauf aufgetreten sind. Wie in Tabelle 8 und Tabelle 16 dargestellt, lagen offene oder

ableitende Hautfisteln zu Studienbeginn nur bei einem geringen Anteil von < 20 % der Patientinnen und Patienten vor. Diese Auswertungen sind somit nicht adäquat. Daher wird in der vorliegenden Datensituation die post hoc vorgelegte, adäquate Operationalisierung Fistelfreiheit herangezogen.

Mittels Patient-reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) erhobene Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität (PROMIS Fatigue SF 7a und PROMIS-29)

Das Patient-reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) ist ein valides, generisches System, das aus domänenspezifischen Instrumenten zur selbst- und fremdberichteten Beurteilung der physischen, mentalen und sozialen Gesundheit besteht. In den GALAXI-Studien wurden jeweils folgende patientenberichtete PROMIS-Fragebogen eingesetzt: PROMIS-29 v2.0 zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und PROMIS Fatigue Short Form 7a (SF 7a) zur Erhebung von Fatigue. Für GALAXI 2 / 3 liegen zudem Auswertungen zu Fatigue anhand des PROMIS Fatigue SF 5a vor.

PROMIS Fatigue SF 7a wird für die Nutzenbewertung herangezogen

Der PROMIS Fatigue SF 7a ist ein generischer Fragebogen zur indikationsübergreifenden Erfassung von Fatigue. Der Fragebogen umfasst insgesamt 7 Items. Er wird durch das PROMIS-Manual unter den verfügbaren PROMIS-Fragebogen zur selbstberichteten Erfassung von Fatigue bei Erwachsenen bevorzugt empfohlen und wurde konzipiert, um die gesamte Spanne der Ausprägungen von Fatigue abzudecken [21,22].

Beim PROMIS Fatigue SF 5a handelt es sich gemäß pU um einen individuell zusammengestellten Fragebogen aus den Items 1–5 des PROMIS Fatigue SF 7a. Gemäß pU erfolgte die Ergänzung des PROMIS Fatigue SF 5a im Amendment 1 des Statistischen Analyseplans der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 als Reaktion auf eine Nachfrage der Zulassungsbehörden, ob Veränderungen beim PROMIS Fatigue SF 7a durch spezifische Items getrieben seien. Die Auswertungen seien daher ergänzend zum PROMIS Fatigue SF 7a zu betrachten.

Die Erstellung des PROMIS Fatigue SF 5a erfolgte ohne Patienteneinbindung und ohne Validierung oder psychometrische Testung in der Zielpopulation. Bei dem PROMIS Fatigue SF 7a handelt es sich hingegen um ein umfassend validiertes Instrument, für das u. a. auch eine Untersuchung der Validität im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte [23]. Daher wird für den Endpunkte Fatigue in der vorliegenden Nutzenbewertung der PROMIS Fatigue SF 7a herangezogen.

Für den PROMIS Fatigue SF 7a legt der pU in Modul 4 A und Modul 4 B seines Dossiers Responderanalysen zu den folgenden Responsekriterien vor:

- GALAXI 1: $\geq 8,07$ Punkte (post hoc)
- GALAXI 2 / 3: ≥ 9 Punkte (prädefiniert)

Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [20] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Der Wertebereich des PROMIS Fatigue SF 7a beträgt 29,4 bis 83,2 [21], woraus sich eine Skalenspannweite von 53,8 ergibt. Somit entspricht das für die Studie GALAXI 1 post hoc angewandte Responsekriterium von 8,07 Punkten genau 15 % der Skalenspannweite. Das in GALAXI 2 / 3 prädefinierte Responsekriterium von 9 Punkten entspricht 16,7 % der Skalenspannweite. In der vorliegenden Datensituation werden die Ergebnisse aus GALAXI 1 und GALAXI 2 / 3 für den PROMIS Fatigue SF 7a in eigener Berechnung metaanalytisch zusammengefasst.

Summenscores des PROMIS-29 werden zur Bewertung herangezogen

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

Die Darstellung der Ergebnisse des PROMIS-29 v2.0 ist gemäß PROMIS-Manual sowohl in Form von 7 Domänenscores plus NRS als auch in Form von 2 Summenscores, des körperlichen Summenscores (Physical Health Summary Score, PHS) und des psychischen Summenscores (Mental Health Summary Score, MHS) möglich. In beide Summenscores fließen jeweils alle 7 Domänen und die NRS ein, jedoch mit unterschiedlicher Gewichtung [24,25]. Für beide Summenscores entspricht ein hoher Wert einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für die Nutzenbewertung werden die 2 Summenscores herangezogen. Diese waren im statistischen Analyseplan der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 prädefiniert und bilden die gesundheitsbezogene Lebensqualität umfänglicher ab als die separate Betrachtung der einzelnen Domänen. Die Ergebnisse der 7 Domänenscores sowie der NRS zur Schmerzintensität werden zusätzlich dargestellt.

Bei den Summenscores des PROMIS-29 handelt es sich um normierte Werte, die keine feste Skalenspannweite haben. Das Vorgehen zur Bestimmung der Skalenspannweite in der besonderen Situation von normierten Werten ist in Anhang E der Dossierbewertung A21-86 zu Osimertinib ausführlich beschrieben [26]. Bezogen auf den PROMIS-29 v2.0 erfolgt die Berechnung der Summenscores PHS und MHS basierend auf den im PROMIS-Manual genannten Koeffizienten [24], die sich aus einer Stichprobe von 3000 Personen aus der Normalbevölkerung der USA ergeben und 2018 von Hays et al. beschrieben wurden [25]. Wie im PROMIS-Manual beschrieben, sind die Koeffizienten teilweise negativ. Der Einbezug von

negativen Koeffizienten führt dazu, dass die Minima und Maxima des PCS und MCS nicht berechnet werden können, indem allen Items jeweils der beste oder der schlechteste Wert zugeordnet wird. Dem in Modul 4 A und Modul 4 B beschriebenen Vorgehen zur Berechnung der Skalenspannweiten des PHS und MHS, das allen 7 Domänen und der NRS jeweils die besten oder schlechtesten Werte zuordnet, wird daher nicht gefolgt. Stattdessen wird, analog zu dem in Dossierbewertung A21-86 beschriebenen Vorgehen [26], für die beiden Summenscores des PROMIS-29 v2.0 die Skalenspannweite der empirischen Minima und Maxima aus der Stichprobe von Hays et al. 2018 [25] für die Bestimmung der Skalenspannweiten und der daraus abgeleiteten Responsekriterien von 15 % der jeweiligen Spannweite verwendet. Daraus ergeben sich die folgenden Responsekriterien:

- PHS: Wertebereich 21,6 bis 62,4 Punkte; Spannweite 40,8 Punkte; 15 % = 6,12 Punkte
- MHS: Wertebereich 19,5 bis 62,3 Punkte; Spannweite 42,8 Punkte; 15 % = 6,42 Punkte

Für die Studie GALAXI 1 liegen im Dossier des pU keine Auswertungen des PROMIS-29 in Form der 2 Summenscores PHS und MHS und somit keine geeigneten Daten vor. Für GALAXI 2 / 3 legt der pU in Modul 4 A und Modul 4 B seines Dossiers Auswertungen zu Responderanalysen für eine Verbesserung zu Woche 48 um die jeweils präspezifizierten Schwellenwerte ≥ 7 Punkte und ≥ 9 Punkte vor. Dies entspricht für PHS und MHS jeweils den folgenden Anteilen der Skalenspannweite basierend auf den empirischen Minima und Maxima in der Stichprobe von Hays et al. 2018 [25]:

- PHS: 7 Punkte = 17,2 % Skalenspannweite; 9 Punkte = 22,1 % Skalenspannweite
- MHS: 7 Punkte = 16,4 % Skalenspannweite; 9 Punkte = 21,0 % Skalenspannweite

Zudem war auch eine Verbesserung um ≥ 5 Punkte ein präspezifiziertes Responsekriterium, das jedoch unterhalb 15 % der Skalenspannweite liegt. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [20] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zur Verbesserung um ≥ 7 Punkte und ≥ 9 Punkte entsprechen somit diesen Vorgaben. Das prädefinierte Responsekriterium einer Verbesserung um ≥ 7 Punkte stellt eine geeignete Annäherung für ein Responsekriterium unter Verwendung von 15 % der Skalenspannweite dar und wird in der vorliegenden Datensituation für die Nutzenbewertung herangezogen.

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

Gemäß den jeweiligen PROMIS-Manualen [21,24] sind die Rohwerte des jeweiligen Instruments zur Auswertung in T-Scores zu konvertieren. Hierzu sind 2 Arten des Scorings beschrieben. Zum einen ein sogenanntes „Response Pattern Scoring“, das über den

HealthMeasures Scoring Service online [27] und kostenfrei über Tools berechnet werden kann. Es nutzt die jeweiligen Item-Level-Parameter für jedes Item und jede Antwort. Zum anderen ist eine manuelle Konvertierung des Rohwerts in einen T-Score möglich. Hierzu stellt PROMIS für alle Short Forms Konvertierungstabellen online zur Verfügung. Sowohl das manuelle Scoring mittels Konvertierungstabellen als auch die Nutzung des „Response Pattern Scoring“ über den HealthMeasures Scoring Service nutzen das T-Scoring. Gemäß den PROMIS-Manualen sollte die Nutzung der „Response Pattern Scoring“ bevorzugt werden, da es akkurater misst und besser mit fehlenden Werten für einzelne Items umgeht. Gemäß Angabe des pU erfolgte die Konvertierung der Rohwerte in T-Scores manuell anhand der in den PROMIS-Manualen zur Verfügung gestellten Konvertierungstabellen. Der Vorteil des von HealthMeasures Scoring Service online zur Verfügung gestellten Tools, dass besser mit fehlenden Werten umgegangen wird, ist gemäß pU im vorliegenden Fall nicht relevant, da das Ausfüllen aller PROMIS-Fragebogen in den GALAXI-Studien über ein digitales Tool erfolgte, das das Überspringen einzelner Items nicht zulässt. Somit liegen gemäß pU auf Level der Einzelitems keine fehlenden Werte vor. Diese Argumentation des pU ist nachvollziehbar und es wird daher davon ausgegangen, dass die manuelle Konvertierung der Rohwerte in T-Scores anstelle von Nutzung des „Response Pattern Scoring“ sich in der vorliegenden Situation nicht auswirkt.

Symptomatik (PGIC und PGIS)

Die Skalen PGIC und PGIS bestehen jeweils aus einer einzigen Frage, mittels derer die Patientinnen und Patienten die Veränderung bzw. Schwere der Symptomatik des Morbus Crohn bewerten konnten. Mit dem PGIC sollten die Patientinnen und Patienten die Veränderung der Erkrankungsschwere auf einer siebenstufigen Skala (von 1 bis 7: „sehr stark verbessert“, „stark verbessert“, „leicht verbessert“, „keine Änderung“, „leicht verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „sehr stark verschlechtert“) gegenüber Studienbeginn bewerten. Mit dem PGIS sollten die Patientinnen und Patienten die gegenwärtige Erkrankungsschwere auf einer fünfstufigen Skala (von 1 bis 5: „keine“, „mild“, „moderat“, „schwer“, „sehr schwer“) bewerten. Die jeweilige konkrete Frage liegt in den Studienunterlagen der GALAXI-Studien vor und ist augenscheinlich.

Für den PGIC legt der pU in seinem Dossier Responderanalysen basierend auf der Studie GALAXI 1 vor, bei denen die Skalenwerte von 1 („sehr stark verbessert“) bis 3 („leicht verbessert“) als Verbesserung gewertet werden. Diese Auswertung jeglicher Verbesserung ist adäquat. Für den PGIS legt der pU in seinem Dossier Responderanalysen basierend auf der Studie GALAXI 1 vor, bei denen eine Verbesserung um mindestens 1 Punkt als Verbesserung gewertet wird (entspricht prädefiniert > 15 % der Skalenspannweite). Auch diese Auswertung ist adäquat [20]. Sowohl PGIC als auch PGIS wurden in allen GALAXI-Studien erhoben. Für die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 wurden jedoch keine Responderanalysen zur Verbesserung

um mindestens 1 Punkt prädefiniert und durchgeführt. Somit liegen für GALAXI 2 / 3 keine Auswertungen für diese Operationalisierung vor.

Der pU legt in Modul 4 Metaanalysen zu dem prädefinierten Responsekriterium Verbesserung um mindestens 2 Punkte sowohl für den PGIC als auch für den PGIS vor. Diese Responseschwelle liegt jedoch deutlich höher als die für GALAXI 1 prädefinierte Responseschwelle Verbesserung um mindestens 1 Punkt. Leichte aber spürbare Verbesserungen werden unter Verwendung der Responseschwelle Verbesserung um mindestens 2 Punkte bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Die Responderanalysen mit dem Kriterium Verbesserung um mindestens 1 Punkt berücksichtigen dagegen jegliche durch die Patientin oder den Patienten berichteten Verbesserung und bilden eine Verbesserung der Symptomatik somit adäquat und umfänglich ab. Die Responderanalysen zur Verbesserung um mindestens 1 Punkt werden daher für die Nutzenbewertung herangezogen.

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)

Der WPAI-CD ist ein Fragebogen zur Messung der Beeinträchtigung von Arbeitsproduktivität und Aktivitäten außerhalb der Arbeit aufgrund von Morbus Crohn [28]. Während sich die ersten 5 Items auf Arbeitsproduktivität beziehen, erhebt Item 6 Einschränkungen täglicher Aktivitäten außerhalb der Arbeit aufgrund von Morbus Crohn. Diese Frage misst die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten in den letzten 7 Tagen auf einer Skala von 0 bis 10 und ist augenscheinvalide.

In den Studienberichten der GALAXI-Studien liegen Auswertungen zu WPAI-CD Item 6 vor, in die nahezu alle Patientinnen und Patienten der jeweiligen Studie eingehen. Daher erscheinen die Ergebnisse zu WPAI-CD Item 6 grundsätzlich verwertbar. Die in den Studienberichten vorliegenden Auswertungen beziehen sich jedoch auf die Gesamtpopulation der jeweiligen Studie, während für die Fragestellungen der Dossierbewertung Auswertungen benötigt werden, die sich auf die jeweils relevante Teilpopulation beziehen. Der pU legt in Modul 4 A und Modul 4 B des Dossiers jedoch keine Auswertungen zum WPAI-CD vor und begründet dies nicht. Somit liegen für WPAI-CD Item 6 keine geeigneten Daten vor.

Mukosaheilung

Die Mukosaheilung wurde in den GALAXI-Studien mittels bildgebender Verfahren (Video-Ileokoloskopie) erfasst und definiert als das vollständige Fehlen von Ulzerationen in allen ileokolonischen Darmsegmenten. Dieser Endpunkt ist jedoch nicht per se patientenrelevant, da ein Zusammenhang zu unmittelbar spürbarer Symptomatik nicht zwingend besteht. Inwiefern eine endoskopische Beurteilung als Surrogat für Morbidität herangezogen werden kann und für welchen patientenrelevanten Endpunkt die Mukosaheilung ein Surrogat darstellt, bleibt unklar. Der pU hat im Dossier keine Surrogatvalidierung vorgelegt. Der Endpunkt Mukosaheilung wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Morbus-Crohn-bedingte Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen

Der pU legt in Modul 4 A und Modul 4 B Auswertungen zu den folgenden Endpunkten vor:

- Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache (definiert als Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation aufgrund jeglicher Ursache; nur GALAXI 1)
- Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation aufgrund von Morbus Crohn (nur GALAXI 2 / 3)
- medizinische Intervention aufgrund von Morbus Crohn (nur GALAXI 1)
- Operation aufgrund von Morbus Crohn (GALAXI 1 und GALAXI 2 / 3)
- Hospitalisierung aufgrund von Morbus Crohn (nur GALAXI 2 / 3)

Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme, Operationen und ähnliche Ereignisse aufgrund von Morbus Crohn können grundsätzlich geeignete Operationalisierungen für schwere Symptomatik von Morbus Crohn darstellen.

In Modul 4 A und Modul 4 B ist jedoch nicht beschrieben, welche Ereignisse in diese Endpunkte eingehen. Aus dem elektronischen Prüfbogen (eCRF) geht hervor, dass in die vorliegende Operationalisierung des Endpunkts Eingriffe deutlich unterschiedlicher Schweregrade eingehen können. Einerseits fallen darunter schwerwiegende Eingriffe (wie eine Darmresektion), die mit einem schweren Krankheitsverlauf und potenziell schweren Folgekomplikationen assoziiert sind. Andererseits gehören dazu auch weniger schwerwiegende Eingriffe (wie ein operativer Fistelverschluss), die zur Behandlung akuter Symptome erfolgen. Die Zusammenfassung derart unterschiedlicher Ereignisse ist nicht sinnvoll. Die im eCRF aufgeführten Ereignisse konnten dabei auch durch weitere Ereignisse, die nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes in Zusammenhang mit Morbus Crohn stehen, ergänzt werden. Es lag somit keine prädefinierte Liste an Ereignisse, die in diese Auswertungen eingehen sollten, vor. Daher werden die vorgelegten Auswertungen nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Der Endpunkt Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache wird ergänzend dargestellt (siehe I Anhang B.1).

Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Der pU legt zu den Endpunkten UEs, SUEs und schweren UEs jeweils Analysen mit und ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse vor. Der pU gibt zur Definition erkrankungsbezogener Ereignisse eine Liste mit Preferred Terms (PTs) an, die neben dem PT Morbus Crohn weitere unspezifische PTs (z. B. Erbrechen) enthält. Die PTs Fisteln, Abszesse,

Stenosen / Obstruktionen, und intestinale Perforationen werden hingegen nicht als erkrankungsbezogene Ereignisse berücksichtigt. Diese Auswahl erscheint zum einen nicht vollständig und zum anderen bleibt unklar, mit welcher Rationale die PTs vom pU ausgewählt wurden. In der vorliegenden Datensituation können die Gesamtraten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse dennoch herangezogen werden, weil die Unterschiede zwischen den Gesamtraten mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse größtenteils durch das PT Morbus Crohn zu erklären sind (siehe I Anhang C).

Operationalisierung des Endpunkts Infektionen

Der Endpunkt Infektionen war in den GALAXI-Studien ein präspezifiziertes unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (UESI) und operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC] gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA], UEs). Zur Nutzenbewertung wird die Operationalisierung des Endpunkts als SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs) herangezogen.

I 4.2.2 Verzerrungspotenzial

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

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

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtmortalität ^a	Kortikosteroidfreie Remission (PRO2)	Darmsymptome, systemische Symptome (IBDQ)	Fistelfreiheit	Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a)	Symptomatik (PGIC, PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ, PROMIS-29)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen ^b	Weitere spezifische UEs
GALAXI 1	N	H ^c	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	– ^e	H ^d	H ^c	N ^f	H ^c	–
GALAXI 2 / 3	N	H ^c	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	– ^e	H ^d	H ^c	N ^f	H ^c	–

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
b. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)
c. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
d. aufgrund des hohen Anteils ($\geq 10\%$) bzw. sich zwischen den Armen unterscheidenden Anteils (> 5 Prozentpunkte) mittels Non-Responder-Imputation (NRI) ersetzter Werte
e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung
f. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe folgenden Fließtext).

H: hoch; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; N: niedrig; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient global Impression of Severity; PRO2: Patient-reported Outcome 2; PROMIS: Patient-reported Outcomes Measurement Information System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF 7a: Short Form 7a; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

In den GALAXI-Studien weisen die Ergebnisse zu allen Endpunkten mit Ausnahme von Abbruch wegen UEs ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

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

In der Teilpopulation der Fragestellung 1 wurden in GALAXI 1 bei 11 % der Patientinnen und Patienten und in GALAXI 2 / 3 je nach Endpunkt bei 10 % bis 12 % der Patientinnen und Patienten fehlende Werte ersetzt. In der Teilpopulation der Fragestellung 2 lagen in GALAXI 1 die Anteile von Patientinnen und Patienten mit ersetzten Werten bei 17 % und in GALAXI 2 / 3

je nach Endpunkt zwischen 18 % und 21 %. Die Annahme des pU, dass bei Patientinnen und Patienten ohne Wert zu Woche 48 kein Ereignis zu erwarten ist, ist jedoch nicht ausreichend überprüfbar. Insgesamt sind die Analysen auf Basis von Ersetzung mittels NRI aufgrund des hohen Anteils ersetzter Werte mit Unsicherheit behaftet.

Bei den Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtmortalität und den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen außer Abbruch wegen UEs ist der Grund für das hohe Verzerrungspotenzial, dass jeweils unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegen, da die Beobachtung nach Beendigung der Therapie abgebrochen wurde und daher möglicherweise verkürzt ist. In der Teilpopulation der Fragestellung 1 brachen in GALAXI 1 14 % vs. 8 % und in GALAXI 2 / 3 10 % vs. 11 % die Therapie frühzeitig ab; in der Teilpopulation der Fragestellung 2 waren es 16 % vs. 16 % bzw. 15 % vs. 20 %.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt, da ein hoher Anteil von Therapieabbrüchen aus anderen Gründen als UEs vorliegt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Wie viele UEs dies betrifft, ist nicht abschätzbar.

Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Kortikosteroidtherapie

Gemäß Studienplanung der GALAXI-Studien sollten Patientinnen und Patienten, bei denen während der Studie eine Einnahme von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva initiiert wurde oder eine Kortikosteroidtherapie über das individuelle Niveau zu Studienbeginn hinaus erfolgte, in allen Wirksamkeitsendpunkten als Non-Responder gewertet werden. Eine Initiierung einer Kortikosteroidtherapie oder eine Erhöhung der Dosis von Kortikosteroiden können im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch Teil der Therapiestrategie sein und führten in den GALAXI-Studien auch nicht zwangsläufig zum Abbruch der Studienmedikation. Angaben zur Dosierung der Kortikosteroide während der Studien liegen nicht vor. Insgesamt wurde bei 1 Patient der Studie GALAXI 3 wegen eingeleiteter verbotener Medikation die Therapie abgebrochen. In Modul 4 A/B seines Dossiers legt der pU abweichend von dieser Präspezifikation Auswertungen vor, in die Patientinnen und Patienten mit Neueinleitung oder Dosiserhöhung von Kortikosteroiden gegenüber Studienbeginn mit den tatsächlich erhobenen Werten und somit ohne Imputation eingehen. Dieses Vorgehen ist adäquat.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Neben den hier beschriebenen verzerrenden Aspekten sind die in Abschnitt I 3.2 diskutierten Unsicherheiten hinsichtlich der Dosierung von Guselkumab und Ustekinumab sowie die

fehlende Unabhängigkeit der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 zu beachten. Daher können auf Basis der GALAXI-Studien sowohl bei metaanalytischer Zusammenfassung als auch bei Betrachtung der Einzelstudien maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

I 4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Guselkumab mit Ustekinumab bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Der Forest Plot der selbst berechneten Metaanalyse findet sich in I Anhang D.1.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
Endpunkt					
Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Mortalität (bis Woche 48)					
Gesamtmortalität ^b					
GALAXI 1	35	0 (0)	30	0 (0)	–
GALAXI 2 / 3	140	0 (0)	140	0 (0)	–
Gesamt					–
Morbidität (zu Woche 48)					
kortikosteroidfreie Remission (PRO2) ^c					
GALAXI 1	29	15 (51,7)	26	17 (65,4)	0,79 [0,50; 1,25]; 0,315
GALAXI 2 / 3	140	88 (62,9)	140	90 (64,3)	0,98 [0,82; 1,17]; 0,813
Gesamt ^d					0,95 [0,80; 1,12]; 0,516
Remission (PRO2 ^c) (ergänzend dargestellt)					
GALAXI 1	29	18 (62,1)	26	17 (65,4)	0,94 [0,64; 1,41]; 0,780
GALAXI 2 / 3	140	93 (66,4)	140	93 (66,4)	1,00 [0,85; 1,18]; 0,983
Gesamt ^d					0,99 [0,85; 1,16]; 0,916
Darmsymptome (IBDQ – Verbesserung ^e)					
GALAXI 1	29	22 (75,9)	26	19 (73,1)	1,04 [0,76; 1,42]; 0,806
GALAXI 2 / 3	140	95 (67,9)	140	96 (68,6)	0,99 [0,85; 1,16]; 0,928
Gesamt ^d					1,00 [0,87; 1,15]; 0,978
systemische Symptome (IBDQ – Verbesserung ^f)					
GALAXI 1	29	19 (65,5)	26	18 (69,2)	0,95 [0,66; 1,37]; 0,790
GALAXI 2 / 3	140	92 (65,7)	140	83 (59,3)	1,11 [0,93; 1,33]; 0,250
Gesamt ^d					1,08 [0,92; 1,27]; 0,366
Fistelfreiheit ^g					
GALAXI 1	29	23 (79,3)	26	22 (84,6)	0,94 [0,73; 1,20]; 0,601
GALAXI 2 / 3	140	112 (80,0)	140	120 (85,7)	0,93 [0,84; 1,04]; 0,203
Gesamt ^d					0,93 [0,85; 1,03]; 0,173
Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a – Verbesserung ^h)					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 8,07 Punkte)	29	16 (55,2)	26	13 (50,0)	1,11 [0,68; 1,83]; 0,680
GALAXI 2 / 3 (Verbesserung um ≥ 9 Punkte)	140	63 (45,0)	140	61 (43,6)	1,04 [0,80; 1,35]; 0,790
Gesamt					1,05 [0,84; 1,33]; 0,651 ⁱ

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
Endpunkt					
Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Symptomatik – Verbesserung					
PGIC ^j					
GALAXI 1	29	25 (86,2)	26	24 (92,3)	0,93 [0,78; 1,12]; 0,464
GALAXI 2 / 3				keine geeigneten Daten ^k	
PGIS ^l					
GALAXI 1	29	18 (62,1)	26	15 (57,7)	1,08 [0,70; 1,66]; 0,718
GALAXI 2 / 3				keine geeigneten Daten ^k	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung ^m)					
GALAXI 1	29	20 (69,0)	26	12 (46,2)	1,50 [0,93; 2,42]; 0,099
GALAXI 2 / 3	140	78 (55,7)	140	81 (57,9)	0,97 [0,79; 1,19]; 0,758
Gesamt ^d					1,03 [0,86; 1,25]; 0,721
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)				keine geeigneten Daten ^k	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (zu Woche 48)					
IBDQ-Gesamtscore – Verbesserung ⁿ					
GALAXI 1	29	18 (62,1)	26	18 (69,2)	0,90 [0,63; 1,30]; 0,589
GALAXI 2 / 3	140	92 (65,7)	140	87 (62,1)	1,06 [0,89; 1,26]; 0,503
Gesamt ^d					1,03 [0,88; 1,21]; 0,729
Darmsymptome ^e					
GALAXI 1	29	22 (75,9)	26	19 (73,1)	1,04 [0,76; 1,42]; –
GALAXI 2 / 3	140	95 (67,9)	140	96 (68,6)	0,99 [0,85; 1,16]; –
Gesamt ^d					1,00 [0,87; 1,15]; –
systemische Symptome ⁱ					
GALAXI 1	29	19 (65,5)	26	18 (69,2)	0,95 [0,66; 1,37]; –
GALAXI 2 / 3	140	92 (65,7)	140	83 (59,3)	1,11 [0,93; 1,33]; –
Gesamt ^d					1,08 [0,92; 1,27]; –
emotionale Funktion ⁿ					
GALAXI 1	29	16 (55,2)	26	15 (57,7)	0,97 [0,65; 1,46]; –
GALAXI 2 / 3	140	81 (57,9)	140	80 (57,1)	1,02 [0,83; 1,24]; –
Gesamt ^d					1,00 [0,83; 1,21]; –

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
Endpunkt					
Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
soziale Funktion ⁿ					
GALAXI 1	29	16 (55,2)	26	19 (73,1)	0,76 [0,51; 1,13]; –
GALAXI 2 / 3	140	87 (62,1)	140	89 (63,6)	0,98 [0,82; 1,17]; –
Gesamt ^d					0,94 [0,79; 1,10]; –
PROMIS-29 – Verbesserung ^o					
körperlicher Summenscore (PHS)					
GALAXI 1			keine geeigneten Daten ^k		
GALAXI 2 / 3	140	71 (50,7)	140	59 (42,1)	1,20 [0,94; 1,55]; 0,151
psychischer Summenscore (MHS)					
GALAXI 1			keine geeigneten Daten ^k		
GALAXI 2 / 3	140	74 (52,9)	140	75 (53,6)	0,99 [0,80; 1,23]; 0,945
körperliche Funktionsfähigkeit					
GALAXI 1	29	14 (48,3)	26	7 (26,9)	1,81 [0,87; 3,74]; –
(Verbesserung um ≥ 5,10 Punkte)					
GALAXI 2 / 3	140	68 (48,6)	140	55 (39,3)	1,24 [0,95; 1,62]; –
(Verbesserung um ≥ 7 Punkte)					
Angst					
GALAXI 1	29	17 (58,6)	26	8 (30,8)	1,92 [1,00; 3,67]; –
(Verbesserung um ≥ 6,20 Punkte)					
GALAXI 2 / 3	140	53 (37,9)	140	51 (36,4)	1,04 [0,77; 1,41]; –
(Verbesserung um ≥ 7 Punkte)					
Depressivität					
GALAXI 1	29	15 (51,7)	26	7 (26,9)	1,96 [1,00; 3,84]; –
(Verbesserung um ≥ 5,76 Punkte)					
GALAXI 2 / 3	140	53 (37,9)	140	46 (32,9)	1,17 [0,85; 1,60]; –
(Verbesserung um ≥ 7 Punkte)					

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Erschöpfung					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 6,32 Punkte)	29	15 (51,7)	26	11 (42,3)	1,23 [0,70; 2,16]; –
GALAXI 2 / 3 (Verbesserung um ≥ 7 Punkte)	140	71 (50,7)	140	70 (50,0)	1,02 [0,81; 1,28]; –
Schlafbeeinträchtigung					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 6,20 Punkte)	29	11 (37,9)	26	9 (34,6)	1,10 [0,55; 2,21]; –
GALAXI 2 / 3 (Verbesserung um ≥ 7 Punkte)	140	50 (35,7)	140	37 (26,4)	1,36 [0,95; 1,94]; –
Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 5,51 Punkte)	29	16 (55,2)	26	13 (50,0)	1,11 [0,68; 1,82]; –
GALAXI 2 / 3 (Verbesserung um ≥ 7 Punkte)	140	64 (45,7)	140	73 (52,1)	0,88 [0,70; 1,12]; –
Beeinträchtigung durch Schmerzen					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 5,10 Punkte)	29	21 (72,4)	26	16 (61,5)	1,18 [0,82; 1,71]; –
GALAXI 2 / 3 (Verbesserung um ≥ 7 Punkte)	140	78 (55,7)	140	81 (57,9)	0,97 [0,79; 1,18]; –
Schmerzintensität					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 3 Punkte)	29	18 (62,1)	26	16 (61,5)	1,01 [0,67; 1,53]; –
GALAXI 2 / 3 (Verbesserung um ≥ 3 Punkte)	140	75 (53,6)	140	82 (58,6)	0,91 [0,75; 1,12]; –
Gesamt ^d					0,93 [0,77; 1,12]; –

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
Endpunkt					
Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Nebenwirkungen (bis Woche 48)^p					
UEs (ergänzend dargestellt)					
GALAXI 1	35	24 (68,6)	30	22 (73,3)	–
GALAXI 2 / 3	140	98 (70,0)	140	98 (70,0)	–
SUEs					
GALAXI 1	35	3 (8,6)	30	2 (6,7)	1,28 [0,23; 7,21]; 0,777
GALAXI 2 / 3	140	11 (7,9)	140	13 (9,3)	0,82 [0,38; 1,80]; 0,627
Gesamt ^d					0,91 [0,45; 1,83]; 0,788
Abbruch wegen UEs					
GALAXI 1	35	2 (5,7)	30	1 (3,3)	1,70 [0,16; 17,72]; 0,657
GALAXI 2 / 3	140	6 (4,3)	140	6 (4,3)	1,01 [0,34; 3,03]; 0,988
Gesamt ^d					1,11 [0,41; 3,00]; 0,839
Infektionen ^q					
GALAXI 1	35	11 (31,4)	30	13 (43,3)	0,72 [0,38; 1,37]; 0,324
GALAXI 2 / 3	140	62 (44,3)	140	57 (40,7)	1,09 [0,83; 1,44]; 0,528
Gesamt ^d					1,02 [0,79; 1,31]; 0,900
a. RR, KI und p-Wert auf Studienebene: CMH-Methode; stratifiziert nach ▫ GALAXI 1: CDAI-Score zu Studienbeginn (≤ 300 oder > 300) ▫ GALAXI 2 / 3: CDAI-Score zu Studienbeginn (≤ 300 oder > 300), SES-CD-Score zu Studienbeginn (≤ 12 oder > 12) und Behandlung mit Kortikosteroiden zu Studienbeginn (ja/nein); in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden fehlende Werte mittels NRI ersetzt. b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. c. prädefiniert als tagesdurchschnittliche SF ≤ 3 und tagesdurchschnittliche AP ≤ 1 zu Woche 48. Gleichzeitig galt, dass beide Werte zu Woche 48 nicht schlechter sein durften als zu Studienbeginn. Für die kortikosteroidfreie Remission galt zusätzlich, dass die Patientin bzw. der Patient mindestens für eine Dauer von 90 Tagen vor Woche 48 nicht mit Kortikosteroiden behandelt worden sein durfte. Eine tagesdurchschnittliche SF ≤ 3 zu Woche 48 wiesen im Interventionsarm vs. Vergleichsarm in GALAXI 1 69,0 % vs. 73,1 % und in GALAXI 2 / 3 77,9 % vs. 75,7 % Patientinnen und Patienten auf. Einen tagesdurchschnittlichen AP ≤ 1 zu Woche 48 wiesen im Interventionsarm vs. Vergleichsarm in GALAXI 1 72,4 % vs. 84,6 % und in GALAXI 2 / 3 72,9 % vs. 76,4 % Patientinnen und Patienten auf. Für Steroidfreiheit für die Dauer von mindestens 90 Tage vor Woche 48 liegen keine Angaben für die relevante Teilpopulation vor. Bezogen auf Patientinnen und Patienten der primären Analysepopulation der jeweiligen Studie, die zu Studienbeginn mit oralen Kortikosteroiden (einschließlich Budesonid / Beclomethason) behandelt wurden, bestand Steroidfreiheit für mindestens 90 Tage vor Woche 48 wie folgt (Guselkumab vs. Ustekinumab), GALAXI 1: 67 % vs. 62 %; GALAXI 2: 70 % vs. 57 %; GALAXI 3: 69 % vs. 72 %.					

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
Endpunkt					
Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
d. Metaanalyse, Modell mit festem Effekt (Verfahren nach Mantel und Haenszel); Metaanalyse des pU basiert nicht auf den angegebenen Studienergebnissen aus der jeweiligen CMH-Auswertung mit Stratifizierung, sondern auf den unstratifizierten Vierfeldertafeln für GALAXI 1 sowie GALAXI 2 / 3. e. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 10 bis 70). f. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 5 bis 35). g. definiert als vollständige Abwesenheit von offenen oder ableitenden Fisteln zu Woche 48 h. Eine Abnahme des Scores um $\geq 8,07$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 29,4 bis 83,2). i. Metaanalyse, eigene Berechnung: Modell mit festem Effekt (inverse Varianz) j. definiert als jegliche Verbesserung („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“ oder „leicht verbessert“). k. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung l. definiert als jegliche Verbesserung der Symptomschwere auf einer fünfstufigen Skala („keine Symptome“, „mild“, „moderat“, „schwer“ und „sehr schwer“) gegenüber Studienbeginn m. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). n. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skalen: 32 bis 224 [Gesamtscore] bzw. 12 bis 84 [emotionale Funktion] bzw. 5 bis 35 [soziale Funktion]). o. Eine Zunahme des PHS um $\geq 6,12$ Punkte bzw. des MHS um $\geq 6,42$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 21,6 bis 62,4 für PHS und 19,5 bis 62,3 für MHS; ermittelt anhand der Stichprobe von Hays et al. 2018 [25]). Für den PHS und den MHS des PROMIS-29 v2.0 sind 7 Punkte jeweils eine geeignete Annäherung für ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung). p. Gesamtrate ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung) q. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) AP: abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; k. A.: keine Angabe; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MHS: Mental Health Summary Score; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Response-Imputation; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PHS: Physical Health Summary Score; PRO2: Patient-reported Outcome 2; PROMIS: Patient-reported Outcomes Measurement Information System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SF 7a: Short Form 7a; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.2).

Mortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. In GALAXI 1 und GALAXI 2 / 3 traten jeweils keine Todesfälle auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Kortikosteroidfreie Remission (PRO2), Darmsymptome (IBDQ), systemische Symptome (IBDQ), Fistelfreiheit, Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a), Symptomatik (PGIC, PGIS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte kortikosteroidfreie Remission (erhoben mittels PRO2), Darmsymptome und systemische Symptome (erhoben jeweils mittels IBDQ), Fistelfreiheit, Fatigue (erhoben mittels PROMIS Fatigue SF 7a), Symptomatik (erhoben mittels PGIC bzw. PGIS) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)

Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI-CD Item 6) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

IBDQ-Gesamtscore

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

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

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels PROMIS-29) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen (UEs)

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

I 4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter ($\leq$ Median / $>$ Median)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn (≤ 300 / > 300)

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

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Der Einfluss der unvollständig beobachteten Patientinnen und Patienten bzw. der mittels NRI ersetzten Werte auf Subgruppeneffekte bzw. Interaktionstestungen ist nicht abschätzbar. Aufgrund der jeweils hohen Anteile sind die Subgruppenanalysen nicht interpretierbar.

Ungeachtet dessen zeigt sich lediglich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperlicher Summenscore, PROMIS-29), für den nur ein Ergebnis aus GALAXI 2 / 3 vorliegt, eine Effektmodifikation durch das Merkmal CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [20].

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

I 4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 4.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung von konventioneller Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0–0 vs. 0–0 ^c RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
kortikosteroidfreie Remission zu Woche 48 (PRO2)	51,7–62,9 vs. 64,3–65,4 ^c RR: 0,95 [0,80; 1,12]; p = 0,516	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Darmsymptome (IBDQ – Verbesserung zu Woche 48)	67,9–75,9 vs. 68,6–73,1 ^c RR: 1,00 [0,87; 1,15]; p = 0,978	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
systemische Symptome (IBDQ – Verbesserung zu Woche 48)	65,5–65,7 vs. 59,3–69,2 ^c RR: 1,08 [0,92; 1,27]; p = 0,366	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fistelfreiheit	79,3–80,0 vs. 84,6–85,7 ^c RR: 0,93 [0,85; 1,03]; p = 0,173	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a – Verbesserung zu Woche 48)	45,0–55,2 vs. 43,6–50,0 ^c RR: 1,05 [0,84; 1,33]; p = 0,651	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (PGIC – Verbesserung zu Woche 48) ^d	86,2 vs. 92,3 RR: 0,93 [0,78; 1,12]; p = 0,464	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (PGIS – Verbesserung zu Woche 48) ^d	62,1 vs. 57,7 RR: 1,08 [0,70; 1,66]; p = 0,718	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung zu Woche 48)	55,7–69,0 vs. 46,2–57,9 ^c RR: 1,03 [0,86; 1,25]; p = 0,721	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)	keine geeigneten Daten ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
IBDQ-Gesamtscore (Verbesserung zu Woche 48)	62,1–65,7 vs. 62,1–69,2 ^c RR: 1,03 [0,88; 1,21]; p = 0,729	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
PROMIS-29 körperlicher Summenscore (PHS – Verbesserung zu Woche 48) ^f	50,7 vs. 42,1 RR: 0,99 [0,94; 1,55]; p = 0,151	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung von konventioneller Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
PROMIS-29 psychischer Summenscore (MHS – Verbesserung zu Woche 48) ^f	52,9 vs. 53,6 RR: 0,99 [0,80; 1,23]; p = 0,945	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	7,9–8,6 vs. 6,7–9,3 ^c RR: 0,91 [0,45; 1,83]; p = 0,788	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch wegen UEs	4,3–5,7 vs. 3,3–4,3 ^c RR: 1,11 [0,41; 3,00]; p = 0,839	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Infektionen (UEs)	31,4–44,3 vs. 40,7–43,3 ^c RR: 1,02 [0,79; 1,31]; p = 0,900	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. minimale und maximale Ereignisanteile pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien d. geeigneten Daten nur in GALAXI 1; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung e. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung f. geeigneten Daten nur in GALAXI 2 / 3; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MHS: Mental Health Summary Score; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PHS: Physical Health Summary Score; PRO2: Patient-reported Outcome 2; PROMIS: Patient-reported Outcomes Measurement Information System; RR: relatives Risiko; SF 7a: Short Form 7a; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease		

I 4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung von konventioneller Therapie)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Daten zum Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6) fehlen.	
WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease	

Für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung zeigen sich in der relevanten Teilpopulation weder positive noch negative Effekte von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Ustekinumab. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

I 5 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung eines Biologikums

I 5.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 2)

Zu fragestellungsübergreifenden Charakteristika der Studien siehe Abschnitt I 3.2.

I 5.1.1 Patientencharakteristika

Tabelle 16 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	GALAXI 1		GALAXI 2 / 3	
	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab	Ustekinumab
	N ^a = 32	N ^a = 37	N ^b = 157	N ^b = 160
Alter [Jahre]				
MW (SD)	41 (13)	36 (13)	35 (12)	39 (13)
Median [Q1; Q3]	41 [31; 49]	35 [25; 40]	33 [27; 43] ^c	38 [28; 48] ^d
Geschlecht [w / m], %	41 / 59	41 / 59	45 / 55	41 / 59
Region, n (%)				
Asien	4 (13)	5 (14)	49 (31)	42 (26)
Osteuropa	11 (34)	18 (49)	35 (22)	36 (23)
Nordamerika	9 (28)	6 (16)	14 (9)	24 (15)
Rest der Welt	8 (25)	8 (22)	59 (38)	58 (36)
Zeit seit Diagnose des Morbus Crohn [Jahre]				
Median [Q1; Q3]	8,7 [5,3; 16,6]	6,3 [3,4; 10,4]	6,9 [3,3; 12,2]	6,2 [3,4; 11,0]
Krankheitslokalisation ^e , n (%)				
Ileum isoliert	10 (31)	8 (22)	30 (19)	31 (19)
Kolon isoliert	12 (38)	15 (41)	58 (37)	37 (42)
Ileokolon	10 (31)	14 (38)	69 (44)	62 (39)
Fisteln, n (%)	11 (34)	16 (43)	53 (34)	41 (26)
≥ 1 offene oder ableitende Fistel	5 (16 ^f)	5 (14 ^f)	24 (15 ^f)	14 (9 ^f)
SES-CD-Gesamtscore, MW (SD)	13,2 (9,0)	16,3 (9,0)	13,9 (7,8)	13,0 (6,9)
CDAI-Gesamtscore, MW (SD)	307,4 (62,0)	312,1 (63,3)	294,1 (53,2)	294,9 (51,4)
PRO2-Komponenten, n (%)				
Stuhlfrequenz (CDAI-SF)				
pro Tag MW (SD)	6,2 (3,4)	5,5 (2,7)	4,6 (2,3)	5,0 (2,5)
> 3 pro Tag, n (%)	27 (84)	33 (89)	116 (74)	124 (78)
abdominale Schmerzen (CDAI-AP)				
MW (SD)	1,9 (0,6)	1,9 (0,5)	2,0 (0,6)	2,0 (0,6)
> 1, n (%)	28 (88)	35 (95)	145 (92)	146 (91)

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	GALAXI 1		GALAXI 2 / 3	
	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab	Ustekinumab
	N ^a = 32	N ^a = 37	N ^b = 157	N ^b = 160
Stuhlfrequenz > 3 pro Tag (CDAI-SF) und abdominale Schmerzen (CDAI-AP) > 1	23 (72)	31 (84)	104 (66)	110 (69)
IBDQ, MW (SD)				
IBDQ Gesamtscore	128,9 (32,0) ^g	133,1 (33,6) ^g	123,3 (30,2) ^g	127,3 (31,9) ^g
IBDQ Darmsymptome	41,0 (9,7) ^g	40,8 (10,5) ^g	39,0 (9,3) ^g	39,7 (9,5) ^g
IBDQ systemische Symptome	17,2 (5,9) ^g	18,1 (6,8) ^g	16,7 (5,4) ^g	16,8 (5,5) ^g
PROMIS-29 zu Studienbeginn, MW (SD)				
körperlicher Summenscore (PHS)	k. A.	k. A.	43,0 (8,5) ^g	44,0 (7,8) ^g
psychischer Summenscore (MHS)	k. A.	k. A.	42,3 (7,1) ^g	42,7 (7,8) ^g
PROMIS Fatigue SF 7a, MW (SD)	58,3 (8,6) ^g	58,2 (7,7) ^g	59,6 (7,6) ^g	58,5 (7,6) ^g
EQ-5D VAS, MW (SD)	51,7 (18,5) ^g	49,4 (20,5) ^g	49,8 (19,7) ^g	51,5 (18,8) ^g
PGIS, MW (SD)	3,7 (0,8) ^g	3,6 (0,8) ^g	3,7 (0,7) ^g	3,5 (0,7) ^g
Primäres oder sekundäres Nichtansprechen oder Unverträglichkeit von anti-TNFs, n (%)	30 (94)	37 (100)	152 (97)	151 (94)
Primäres oder sekundäres Nichtansprechen oder Unverträglichkeit von Vedolizumab, n (%)	6 (19)	5 (14)	25 (16)	33 (21)
Therapieabbruch, n (%)	5 (16) ^h	6 (16) ^h	24 (15) ^{i, j}	32 (20) ^{i, j}
Studienabbruch, n (%)	2 (6) ^k	2 (5) ^k	16 (10) ^{l, m}	14 (9) ^{l, m}
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der Teilpopulation B, deren Behandlung in der Induktionsphase nicht infolge der Sicherheitsmaßnahme abgebrochen wurde (primäre Analysepopulation). Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. c. Median [Q1; Q3] in GALAXI 2: 33 [28; 43]; in GALAXI 3: 33 [25; 44] d. Median [Q1; Q3] in GALAXI 2: 38 [27; 48]; in GALAXI 3: 38 [29; 48] e. basierend auf zentraler Bewertung f. eigene Berechnung g. In Modul 4 B finden sich unterschiedliche Angaben zu den Ausgangswerten. Die Werte in der Tabelle entsprechen Modul 4 B Abschnitt 4.3.1.3 und basieren auf den Patientinnen und Patienten, für die bei der Erhebung zu Studienbeginn Werte vorlagen. Dies waren in GALAXI 1 für IBDQ, PROMIS Fatigue SF 7a und EQ-5D VAS je 31 vs. 36 und für PGIS 31 vs. 37 Patientinnen und Patienten und in GALAXI 2 / 3 für IBDQ, PROMIS-29 und PROMIS Fatigue SF 7a je 155 vs. 155, für EQ-5D VAS 154 vs. 153 und für PGIS 156 vs. 155 Patientinnen und Patienten. h. Gründe für einen Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die primäre Analysepopulation) in GALAXI 1: Verschlechterung der Erkrankung (3 % vs. 8 %), UEs (3 % vs. 3 %), Fehlende Wirksamkeit (3 % vs. 0 %), Patientenwunsch (3 % vs. 0 %), Lost to Follow-up (3 % vs. 0 %), Schwangerschaft (0 % vs. 3 %), sonstige Gründe (0 % vs. 3 %).				

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	GALAXI 1		GALAXI 2 / 3	
	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab	Ustekinumab
	N ^a = 32	N ^a = 37	N ^b = 157	N ^b = 160
i. eigene Berechnung; in GALAXI 2 haben im Interventions- vs. Vergleichsarm 12 (15 %) vs. 12 (15 %) und in GALAXI 3 12 (15 %) vs. 20 (26 %) der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm die Therapie abgebrochen.				
j. Gründe für einen Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten der Teilpopulation B) in GALAXI 2: Patientenwunsch (4 % vs. 5 %), fehlende Wirksamkeit (4 % vs. 2 %), Verschlechterung der Erkrankung (3 % vs. 2 %), UEs (3 % vs. 2 %), Schwangerschaft (1 % vs. 0 %), sonstige Gründe (1 % vs. 0 %); in GALAXI 3: fehlende Wirksamkeit (4 % vs. 8 %), Verschlechterung der Erkrankung (1 % vs. 6 %), UEs (3 % vs. 4 %), Patientenwunsch (4 % vs. 3 %), Schwangerschaft (3 % vs. 0 %), Initiierung einer verbotenen Begleitbehandlung (0 % vs. 1 %), sonstige Gründe (1 % vs. 1 %).				
k. Gründe für einen Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die primäre Analysepopulation) in GALAXI 1: Patientenwunsch (3 % vs. 3 %), Lost-to-Follow-up (3 % vs. 0 %), sonstige Gründe (0 % vs. 3 %).				
l. eigene Berechnung; in GALAXI 2 haben im Interventions- vs. Vergleichsarm 6 (8 %) vs. 5 (6 %) und in GALAXI 3 10 (13 %) vs. 9 (12 %) der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm die Studie abgebrochen.				
m. Gründe für einen Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten der Teilpopulation B) in GALAXI 2: Patientenwunsch (6 % vs. 5 %), Lost-to-Follow-up (0 % vs. 1 %), sonstige Gründe (1 % vs. 0 %); in GALAXI 3: Patientenwunsch (13 % vs. 12 %).				
AP: abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MHS: Mental Health Summary Score (psychischer Summenscore); MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PHS: Physical Health Summary Score (körperlicher Summenscore); PGIC: Patient's Global Impression of Change; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; PRO2: Patient-reported Outcome 2; PROMIS: Patient-reported Outcomes Measurement Information System; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SF 7a: Short Form 7a; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; w: weiblich				

Die Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation mit Nichteignung eines Biologikums waren im Median 33 bis 41 Jahre alt. Sie hatten eine Morbus Crohn Diagnose im Median seit 6,2 bis 8,7 Jahren. Die Patientinnen und Patienten aus der Kategorie *Rest der Welt* (einschließlich Deutschland) waren studienübergreifend am zahlreichsten; ihr Anteil betrug 22 % bis 38 %. Patientinnen und Patienten aus Osteuropa machten studienübergreifend einen geringeren Anteil aus und die wenigsten stammten aus Nordamerika. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten (74 % bis 89 %) hatte eine tagesdurchschnittliche Stuhlfrequenz > 3 (mittels CDAI-SF) und fast alle berichteten abdominale Schmerzen > 1 (mittels CDAI-AP, Wertebereich 0 = keine bis 3 = starke Schmerzen).

Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten hatte eine Vortherapie mit anti-TNFs versagt; der Anteil mit Versagen einer Therapie mit Vedolizumab betrug 14 % bis 21 %.

Die Anteile der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch und Studienabbruch waren in GALAXI 1 und GALAXI 2 / 3 in beiden Studienarmen jeweils ähnlich hoch (15 % bis 20 % mit Therapieabbruch und 5 % bis 6 % mit Studienabbruch). Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren studienübergreifend fehlende Wirksamkeit, Verschlechterung der Erkrankung und Patientenwunsch; der häufigste Grund für einen Studienabbruch war studienübergreifend Patientenwunsch.

Insgesamt werden die demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten als hinreichend vergleichbar eingeschätzt.

I 5.1.2 Begleitbehandlungen

Begleittherapien mit Kortikosteroiden und / oder Immunsuppressiva zu Studienbeginn oder im Studienverlauf sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Angaben zu Begleittherapien mit Kortikosteroiden und / oder Immunsuppressiva – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)

Studie Zeitpunkt Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie n (%)	
	Guselkumab	Ustekinumab
GALAXI 1	N = 32	N = 37
Begleittherapien zu Studienbeginn	19 (59)	27 (73)
orale Kortikosteroide	9 (28)	13 (35)
orale Kortikosteroide (ausgenommen Budesonid / Beclomethason)	7 (22)	10 (27)
Budesonid	2 (6)	3 (8)
Beclomethason	0 (0)	0 (0)
Immunsuppressiva	9 (28)	11 (30)
Azathioprin oder 6-Mercaptopurin	7 (22)	10 (27)
Methotrexat	2 (6)	1 (3)
Begleittherapien während der Studie	k. A.	k. A.
GALAXI 2 / 3	N = 157	N = 160
Begleittherapien zu Studienbeginn	95 (61)	104 (65)
orale Kortikosteroide	46 (29)	47 (29)
orale Kortikosteroide (ausgenommen Budesonid / Beclomethason)	39 (25)	38 (24)
Budesonid	7 (4)	9 (6)
Beclomethason	0 (0)	0 (0)
Immunsuppressiva	44 (28)	48 (30)
Azathioprin oder 6-Mercaptopurin	41 (26)	44 (28)
Methotrexat	3 (2)	4 (3)
Begleittherapien während der Studie	k. A.	k. A.
k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Mehr als die Hälfte der Studienpopulationen erhielt zu Studienbeginn eine Begleittherapie. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine Begleittherapie mit Kortikosteroiden und Immunsuppressiva erhielten, beträgt jeweils rund 30 % und ist zwischen beiden Studien und den Studienarmen ausgeglichen. Angaben zu Begleittherapien während der Studie liegen nicht vor. Es gab jedoch Vorgaben im Protokoll zur Begleitbehandlung (siehe Tabelle 7)

I 5.1.3 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist in Tabelle 10 in Abschnitt I 4.1.3 für beide Studien beschrieben und wird als niedrig eingestuft.

I 5.1.4 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Einschätzung des pU zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt I 4.1.4 wiedergegeben.

I 5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

Die patientenrelevanten Endpunkte, die in die Bewertung eingehen sollten, sind für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 identisch und sind Abschnitt I 4.2.1 zu entnehmen. Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

I 5.2.2 Verzerrungspotenzial

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial unterscheidet sich nicht zwischen Fragestellung 1 und Fragestellung 2 und ist daher Abschnitt I 4.2.2 zu entnehmen. Auf Basis der GALAXI-Studien können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

I 5.2.3 Ergebnisse

Tabelle 18 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Guselkumab mit Ustekinumab bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Der Forest Plot der selbst berechneten Metaanalyse findet sich in I Anhang D.2.

Tabelle 18: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
Endpunkt					
Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Mortalität (bis Woche 48)					
Gesamtmortalität ^b					
GALAXI 1	38	0 (0)	41	0 (0)	–
GALAXI 2 / 3	157	0 (0)	160	0 (0)	–
Gesamt					–
Morbidität (zu Woche 48)					
kortikosteroidfreie Remission (PRO2) ^c					
GALAXI 1	32	17 (53,1)	37	15 (40,5)	1,34 [0,76; 2,34]; 0,311
GALAXI 2 / 3	157	87 (55,4)	160	73 (45,6)	1,21 [0,97; 1,50]; 0,085
Gesamt ^d					1,23 [1,01; 1,50]; 0,044
Remission (PRO2 ^c) (ergänzend dargestellt)					
GALAXI 1	32	17 (53,1)	37	15 (40,5)	1,31 [0,79; 2,19]; 0,294
GALAXI 2 / 3	157	91 (58,0)	160	81 (50,6)	1,14 [0,93; 1,40]; 0,197
Gesamt ^d					1,17 [0,97; 1,41]; 0,104
Darmsymptome (IBDQ – Verbesserung ^e)					
GALAXI 1	32	19 (59,4)	37	23 (62,2)	0,95 [0,65; 1,40]; 0,808
GALAXI 2 / 3	157	101 (64,3)	160	84 (52,5)	1,22 [1,01; 1,47]; 0,043
Gesamt ^d					1,17 [0,99; 1,38]; 0,067
systemische Symptome (IBDQ – Verbesserung ^f)					
GALAXI 1	32	18 (56,3)	37	22 (59,5)	0,95 [0,63; 1,43]; 0,790
GALAXI 2 / 3	157	89 (56,7)	160	83 (51,9)	1,09 [0,89; 1,33]; 0,429
Gesamt ^d					1,06 [0,89; 1,27]; 0,505
Fistelfreiheit ^g					
GALAXI 1	32	22 (68,8)	37	25 (67,6)	1,02 [0,73; 1,42]; 0,919
GALAXI 2 / 3	157	117 (74,5)	160	117 (73,1)	1,02 [0,89; 1,16]; 0,802
Gesamt ^d					1,02 [0,90; 1,15]; 0,764
Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a – Verbesserung ^h)					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 8,07 Punkte)	32	14 (43,8)	37	14 (37,8)	1,15 [0,65; 2,05]; 0,632
GALAXI 2 / 3 (Verbesserung um ≥ 9 Punkte)	157	60 (38,2)	160	47 (29,4)	1,30 [0,95; 1,78]; 0,101
Gesamt					1,26 [0,96; 1,66]; 0,096 ⁱ

Tabelle 18: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
Endpunkt					
Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Symptomatik – Verbesserung					
PGIC ^j					
GALAXI 1	32	24 (75,0)	37	23 (62,2)	1,21 [0,88; 1,67]; 0,245
GALAXI 2 / 3			keine geeigneten Daten ^k		
PGIS ^l					
GALAXI 1	32	20 (62,5)	37	18 (48,6)	1,28 [0,84; 1,97]; 0,251
GALAXI 2 / 3			keine geeigneten Daten ^k		
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS – Verbesserung ^m)					
GALAXI 1	32	19 (59,4)	37	20 (54,1)	1,10 [0,72; 1,67]; 0,659
GALAXI 2 / 3	157	83 (52,9)	160	79 (49,4)	1,07 [0,86; 1,33]; 0,544
Gesamt ^d					1,08 [0,89; 1,30]; 0,453
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)	keine geeigneten Daten ^j				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Woche 48)					
IBDQ-Gesamtscore – Verbesserung ⁿ					
GALAXI 1	32	20 (62,5)	37	22 (59,5)	1,05 [0,72; 1,53]; 0,802
GALAXI 2 / 3	157	97 (61,8)	160	76 (47,5)	1,29 [1,05; 1,59]; 0,015
Gesamt ^d					1,25 [1,04; 1,49]; 0,016
Darmsymptome ^e					
GALAXI 1	32	19 (59,4)	37	23 (62,2)	0,95 [0,65; 1,40]; –
GALAXI 2 / 3	157	101 (64,3)	160	84 (52,5)	1,22 [1,01; 1,47]; –
Gesamt ^d					1,17 [0,99; 1,38]; –
systemische Symptome ^f					
GALAXI 1	32	18 (56,3)	37	22 (59,5)	0,95 [0,63; 1,43]; –
GALAXI 2 / 3	157	89 (56,7)	160	83 (51,9)	1,09 [0,89; 1,33]; –
Gesamt ^d					1,06 [0,89; 1,27]; –
emotionale Funktion ⁿ					
GALAXI 1	32	17 (53,1)	37	23 (62,2)	0,85 [0,56; 1,29]; –
GALAXI 2 / 3	157	87 (55,4)	160	65 (40,6)	1,36 [1,08; 1,73]; –
Gesamt ^d					1,24 [1,01; 1,52]; –

Tabelle 18: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
Endpunkt					
Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
soziale Funktion ⁿ					
GALAXI 1	32	20 (62,5)	37	23 (62,2)	1,00 [0,69; 1,46]; –
GALAXI 2 / 3	157	96 (61,1)	160	78 (48,8)	1,24 [1,02; 1,52]; –
Gesamt ^d					1,20 [1,01; 1,43]; –
PROMIS-29 – Verbesserung ^o					
körperlicher Summenscore (PHS)					
GALAXI 1			keine geeigneten Daten ⁿ		
GALAXI 2 / 3	157	57 (36,3)	160	56 (35,0)	1,04 [0,77; 1,41]; 0,810
psychischer Summenscore (MHS)					
GALAXI 1			keine geeigneten Daten ⁿ		
GALAXI 2 / 3	157	73 (46,5)	160	61 (38,1)	1,22 [0,93; 1,58]; 0,150
körperliche Funktionsfähigkeit					
GALAXI 1	32	12 (37,5)	37	11 (29,7)	1,25 [0,65; 2,42]; –
(Verbesserung um ≥ 5,10 Punkte)					
GALAXI 2 / 3	157	55 (35,0)	160	52 (32,5)	1,08 [0,79; 1,48]; –
(Verbesserung um ≥ 7 Punkte)					
Angst					
GALAXI 1	32	8 (25,0)	37	16 (43,2)	0,58 [0,28; 1,17]; –
(Verbesserung um ≥ 6,20 Punkte)					
GALAXI 2 / 3	157	53 (33,8)	160	55 (34,4)	0,98 [0,72; 1,34]; –
(Verbesserung um ≥ 7 Punkte)					
Depressivität					
GALAXI 1	32	11 (34,4)	37	17 (45,9)	0,75 [0,41; 1,36]; –
(Verbesserung um ≥ 5,76 Punkte)					
GALAXI 2 / 3	157	49 (31,2)	160	44 (27,5)	1,14 [0,81; 1,60]; –
(Verbesserung um ≥ 7 Punkte)					

Tabelle 18: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Erschöpfung					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 6,32 Punkte)	32	20 (62,5)	37	18 (48,6)	1,29 [0,84; 1,98]; –
GALAXI 2 / 3 (Verbesserung um ≥ 7 Punkte)	157	71 (45,2)	160	61 (38,1)	1,18 [0,91; 1,54]; –
Schlafbeeinträchtigung					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 6,20 Punkte)	32	11 (34,4)	37	12 (32,4)	1,06 [0,54; 2,08]; –
GALAXI 2 / 3 (Verbesserung um ≥ 7 Punkte)	157	40 (25,5)	160	41 (25,6)	1,00 [0,68; 1,46]; –
Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 5,51 Punkte)	32	14 (43,8)	37	20 (54,1)	0,81 [0,49; 1,34]; –
GALAXI 2 / 3 (Verbesserung um ≥ 7 Punkte)	157	64 (40,8)	160	60 (37,5)	1,08 [0,82; 1,43]; –
Beeinträchtigung durch Schmerzen					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 5,10 Punkte)	32	18 (56,3)	37	20 (54,1)	1,04 [0,68; 1,58]; –
GALAXI 2 / 3 (Verbesserung um ≥ 7 Punkte)	157	76 (48,4)	160	71 (44,4)	1,09 [0,85; 1,39]; –
Schmerzintensität					
GALAXI 1 (Verbesserung um ≥ 3 Punkte)	32	16 (50,0)	37	18 (48,6)	1,03 [0,62; 1,68]; –
GALAXI 2 / 3 (Verbesserung um ≥ 3 Punkte)	157	82 (52,2)	160	70 (43,8)	1,19 [0,94; 1,50]; –
Gesamt ^d					1,16 [0,94; 1,43]; –

Tabelle 18: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
Endpunkt					
Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Nebenwirkungen (bis Woche 48)^p					
UEs (ergänzend dargestellt)					
GALAXI 1	38	28 (73,7)	41	32 (78,0)	–
GALAXI 2 / 3	156	117 (75,0)	160	120 (75,0)	–
SUEs					
GALAXI 1	38	3 (7,9)	41	4 (9,8)	0,78 [0,19; 3,21]; 0,734
GALAXI 2 / 3	156	12 (7,7)	160	17 (10,6)	0,72 [0,35; 1,48]; 0,379
Gesamt ^d					0,74 [0,39; 1,39]; 0,350
Abbruch wegen UEs					
GALAXI 1	38	1 (2,6)	41	1 (2,4)	1,00 [0,07; 14,85]; 1,000
GALAXI 2 / 3	156	9 (5,8)	160	7 (4,4)	1,38 [0,53; 3,56]; 0,512
Gesamt ^d					1,29 [0,52; 3,20]; 0,583
Infektionen ^q					
GALAXI 1	38	12 (31,6)	41	13 (31,7)	0,98 [0,52; 1,88]; 0,962
GALAXI 2 / 3	156	65 (41,7)	160	69 (43,1)	0,97 [0,76; 1,26]; 0,844
Gesamt ^d					0,97 [0,76; 1,23]; 0,808
a. RR, KI und p-Wert auf Studienebene: CMH-Methode; stratifiziert nach ▫ GALAXI 1: CDAI-Score zu Studienbeginn (≤ 300 oder > 300) ▫ GALAXI 2 / 3: CDAI-Score zu Studienbeginn (≤ 300 oder > 300), SES-CD-Score zu Studienbeginn (≤ 12 oder > 12) und Behandlung mit Kortikosteroiden zu Studienbeginn (ja/nein); in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden fehlende Werte mittels NRI ersetzt b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. c. prädefiniert als tagesdurchschnittliche SF ≤ 3 und tagesdurchschnittliche AP ≤ 1 zu Woche 48. Gleichzeitig galt, dass beide Werte zu Woche 48 nicht schlechter sein durften als zu Studienbeginn. Für die kortikosteroidfreie Remission galt zusätzlich, dass die Patientin bzw. der Patient mindestens für eine Dauer von 90 Tagen vor Woche 48 nicht mit Kortikosteroiden behandelt worden sein durfte. Eine tagesdurchschnittliche SF ≤ 3 zu Woche 48 wiesen im Interventionsarm vs. Vergleichsarm in GALAXI 1 62,5 % vs. 56,8 % und in GALAXI 2 / 3 71,3 % vs. 61,9 % Patientinnen und Patienten auf. Einen tagesdurchschnittlichen AP ≤ 1 zu Woche 48 wiesen im Interventionsarm vs. Vergleichsarm in GALAXI 1 75,0 % vs. 48,6 % und in GALAXI 2 / 3 65,0 % vs. 62,5 % Patientinnen und Patienten auf. Für Steroidfreiheit für die Dauer von mindestens 90 Tage vor Woche 48 liegen keine Angaben für die relevante Teilpopulation vor. Bezogen auf Patientinnen und Patienten der primären Analysepopulation der jeweiligen Studie, die zu Studienbeginn mit oralen Kortikosteroiden (einschließlich Budesonid / Beclomethason) behandelt wurden, bestand Steroidfreiheit für mindestens 90 Tage vor Woche 48 wie folgt (Guselkumab vs. Ustekinumab), GALAXI 1: 67 % vs. 62 %; GALAXI 2: 70 % vs. 57 %; GALAXI 3: 69 % vs. 72 %					

Tabelle 18: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
Endpunkt					
Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
d. Metaanalyse, Modell mit festem Effekt (Verfahren nach Mantel und Haenszel); Metaanalyse des pU basiert nicht auf den angegebenen Studienergebnissen aus der jeweiligen CMH-Auswertung mit Stratifizierung, sondern auf den unstratifizierten Vierfeldertafeln für GALAXI 1 sowie GALAXI 2 / 3. e. Eine Zunahme des Scores um ≥ 9 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 10 bis 70). f. Eine Zunahme des Scores um $\geq 4,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 5 bis 35). g. definiert als vollständige Abwesenheit von offenen oder ableitenden Fisteln zu Woche 48 h. Eine Abnahme des Scores um $\geq 8,07$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 29,4 bis 83,2). i. Metaanalyse, eigene Berechnung: Modell mit festem Effekt (inverse Varianz) j. definiert als jegliche Verbesserung („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“ oder „leicht verbessert“). k. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung l. definiert als jegliche Verbesserung der Symptomschwere auf einer fünfstufigen Skala („keine Symptome“, „mild“, „moderat“, „schwer“ und „sehr schwer“) gegenüber Studienbeginn m. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). n. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skalen: 32 bis 224 [Gesamtscore] bzw. 12 bis 84 [emotionale Funktion] bzw. 5 bis 35 [soziale Funktion]). o. Eine Zunahme des PHS um $\geq 6,12$ Punkte bzw. des MHS um $\geq 6,42$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 21,6 bis 62,4 für PHS und 19,5 bis 62,3 für MHS; ermittelt anhand der Stichprobe von Hays et al. 2018 [25]). Für den PHS und den MHS des PROMIS-29 v2.0 sind 7 Punkte jeweils eine geeignete Annäherung für ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung). p. Gesamtrate ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung) q. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) AP: abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; k. A.: keine Angabe; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MHS: Mental Health Summary Score; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Response-Imputation; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PHS: Physical Health Summary Score; PRO2: Patient-reported Outcome 2; PROMIS: Patient-reported Outcomes Measurement Information System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SF 7a: Short Form 7a; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.2).

Mortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. In GALAXI 1 und GALAXI 2 / 3 traten jeweils keine Todesfälle auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

kortikosteroidfreie Remission (PRO2)

Für den Endpunkt kortikosteroidfreie Remission (erhoben mittels PRO2) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Guselkumab. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt jedoch nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Darmsymptome (IBDQ), systemische Symptome (IBDQ), Fistelfreiheit, Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a), Symptomatik (PGIC, PGIS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Darmsymptome und systemische Symptome (erhoben jeweils mittels IBDQ), Fistelfreiheit, Fatigue (erhoben mittels PROMIS Fatigue SF 7a), Symptomatik (erhoben mittels PGIC bzw. PGIS) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)

Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI-CD Item 6) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

IBDQ-Gesamtscore

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels IBDQ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Guselkumab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab.

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

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels PROMIS-29) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen (UEs)

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

I 5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter ($\leq$ Median / $>$ Median)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn (≤ 300 / > 300)

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

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Der Einfluss der unvollständig beobachteten Patientinnen und Patienten bzw. der mittels NRI ersetzten Werte auf Subgruppeneffekte bzw. Interaktionstestungen ist nicht abschätzbar. Aufgrund der jeweils hohen Anteile sind die Subgruppenanalysen nicht interpretierbar.

Ungeachtet dessen wurde für die dargestellten Endpunkte gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation identifiziert.

I 5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die

Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [20].

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

I 5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 5.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 19).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

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

Kortikosteroidfreie Remission (PRO2)

Für kortikosteroidfreie Remission (PRO2) lagen in der Teilpopulation mit Nichteignung eines Biologikums zu Studienbeginn die Mittelwerte der täglichen Stuhlfrequenz (CDAI-SF) bei 5 bis 6 und die abdominalen Schmerzen auf einer Skala von 0 bis 3 (CDAI-AP) bei 2 (mittelstark). Der pU legt keine Informationen dazu vor, ab welchem Schwellenwert eine Einstufung als schwer / schwerwiegend besteht. Daher wird der Endpunkt kortikosteroidfreie Remission (PRO2) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung von Biologika) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0–0 vs. 0–0 ^c RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
kortikosteroidfreie Remission zu Woche 48 (PRO2)	53,1–55,4 vs. 40,5–45,6 ^c RR: 1,23 [1,01; 1,50] RR: 0,81 [0,67; 0,99] ^d ; p = 0,044 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen nicht belegt ^e
Darmsymptome (IBDQ – Verbesserung zu Woche 48)	59,4–64,3 vs. 52,5– 62,2 ^c RR: 1,17 [0,99; 1,38]; p = 0,067	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
systemische Symptome (IBDQ – Verbesserung zu Woche 48)	56,3–56,7 vs. 51,9–59,5 ^c RR: 1,06 [0,89; 1,27]; p = 0,505	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fistelfreiheit	68,8–74,5 vs. 67,6–73,1 ^c RR: 1,02 [0,90; 1,15]; p = 0,764	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a – Verbesserung zu Woche 48)	38,2–43,8 vs. 29,4–37,8 ^c RR: 1,26 [0,96; 1,66]; p = 0,096	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (PGIC – Verbesserung zu Woche 48) ^f	75,0 vs. 62,2 RR: 1,21 [0,88; 1,67]; p = 0,245	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (PGIS – Verbesserung zu Woche 48) ^f	62,5 vs. 48,6 RR: 1,28 [0,84; 1,97]; p = 0,251	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung zu Woche 48)	52,9–59,4 vs. 49,4–54,1 ^c RR: 1,08 [0,89; 1,30]; p = 0,453	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)	keine geeigneten Daten ^g	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung von Biologika) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
IBDQ-Gesamtscore (Verbesserung zu Woche 48)	61,8–62,5 vs. 47,5–59,5 ^c RR: 1,25 [1,04; 1,49] RR: 0,80 [0,67; 0,96] ^d ; p = 0,016 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
PROMIS-29 körperlicher Summenscore (PHS – Verbesserung zu Woche 48) ^h	36,3 vs. 35,0 RR: 1,04 [0,77; 1,41]; p = 0,810	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
PROMIS-29 psychischer Summenscore (MHS – Verbesserung zu Woche 48) ^h	46,5 vs. 38,1 RR: 1,22 [0,93; 1,58]; p = 0,150	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	7,7–7,9 vs. 9,8–10,6 ^c RR: 0,74 [0,39; 1,39]; p = 0,350	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch wegen UEs	2,6–5,8 vs. 2,4–4,4 ^c RR: 1,29 [0,52; 3,20]; p = 0,583	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Infektionen (UEs)	31,6–41,7 vs. 31,7–43,1 ^c RR: 0,97 [0,76; 1,23]; p = 0,808	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_0) c. minimale und maximale Ereignisanteile pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. f. geeigneten Daten nur in GALAXI 1; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung g. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung h. geeigneten Daten nur in GALAXI 2 / 3; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung		

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung von Biologika) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; MHS: Mental Health Summary Score; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PHS: Physical Health Summary Score; PRO2: Patient-reported Outcome 2; PROMIS: Patient-reported Outcomes Measurement Information System; RR: relatives Risiko; SF 7a: Short Form 7a; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease		

I 5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 20 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung von Biologika)

Positive Effekte	Negative Effekte
gesundheitsbezogene Lebensqualität ■ IBDQ-Gesamtscore: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
Daten zum Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6) fehlen.	
IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease	

Für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung zeigt sich in der relevanten Teilpopulation ein positiver Effekt für Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab. Für den Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität operationalisiert als Verbesserung im IBDQ-Gesamtscore zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit Ausmaß gering. Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Ustekinumab.

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

I 6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 21 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 21: Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^d
1	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Ustekinumab oder Vedolizumab ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab ^{b, c}	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert. b. Neben einem Wechsel der Wirkstoffklasse, kann auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. c. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. d. In die GALAXI-Studien wurden keine Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine Vortherapie mit einem IL-12/23- oder IL-23-Wirkstoff erhalten hatten. Eine Ausnahme stellten Patientinnen und Patienten dar, die eine minimale Exposition gegenüber Ustekinumab in der zugelassenen Dosierung erhalten hatten und sowohl das erforderliche Auswaschkriterium erfüllt hatten als auch kein Versagen oder keine Unverträglichkeit gegenüber Ustekinumab gezeigt hatten. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf entsprechende Patientinnen und Patienten übertragen werden können. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor			

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

17 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-091 [unveröffentlicht]. 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-362 [unveröffentlicht]. 2022.
4. Janssen Research & Development. 48-Week Clinical Study Report (GALAXI 1; Phase 2). A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. Protocol: CNTO1959CRD3001; Study Phase: 2/3. GALAXI. CNTO 1959 (guselkumab). [unveröffentlicht]. 2023.
5. Janssen Research & Development. EU Clinical Trial Register: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease [online]. 2017 [Zugriff: 20.05.2025]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002195-13/GB>.
6. Janssen Research & Development. ClinicalTrials.gov: A Study of the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease (GALAXI) [online]. 2023 [Zugriff: 20.05.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03466411>.
7. Janssen Research & Development. CTIS: A Study of the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease [online]. 2023 [Zugriff: 20.05.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504736-18-00>.
8. Danese S, Panaccione R, Feagan BG et al. Efficacy and safety of 48 weeks of guselkumab for patients with Crohn's disease: maintenance results from the phase 2, randomised, double-blind GALAXI-1 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024; 9(2): 133-146. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00318-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00318-7).

9. Janssen Research & Development. 48-Week Clinical Study Report (GALAXI 2; Phase 3). A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. GALAXI. A Study of the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. Study Number: CNTO1959CRD3001; Study Phase: 2/3 CNTO1959 (guselkumab). Indication: Crohn's disease. [unveröffentlicht]. 2024.
10. Janssen Research & Development. 48-Week Clinical Study Report (GALAXI 3; Phase 3). A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. GALAXI. A Study of the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. Study Number: CNTO1959CRD3001; Study Phase: 2/3. CNTO1959 (guselkumab). Indication: Crohn's disease. [unveröffentlicht]. 2024.
11. Janssen-Cilag International. Fachinformation. Tremfya 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Tremfya 100 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [Stand: 05/2025]. 2025.
12. Janssen-Cilag International. Fachinformation. Tremfya 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Tremfya 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [Stand: 05/2025]. 2025.
13. Janssen-Cilag International. Fachinformation. Tremfya 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 05/2025]. 2025.
14. Johnson & Johnson. STELARA 130 mg [online]. 03.2025 [Zugriff: 11.06.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Johnson & Johnson. STELARA 45 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, STELARA 90 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [online]. 03.2025 [Zugriff: 11.06.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. Johnson & Johnson. STELARA 45 mg Injektionslösung, STELARA 45 mg/-90 mg Inj.-Lsg. in einer Fertigspritze [online]. 03.2025 [Zugriff: 11.06.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Turner D, Ricciuto A, Lewis A 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.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031>.
18. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D 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. <https://doi.org/10.1055/a-2309-6123>.

19. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis 2024; 18(10): 1531-1555.
<https://doi.org/10.1093/ecco-icc/ijae091>.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL:
https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
21. Health Measures. User Manual and Scoring Instructions; Promis Fatigue [online]. 2024 [Zugriff: 24.05.2025]. URL:
https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/Scoring_Manual_Only/PROMIS_Fatigue_User_Manual_and_Scoring_Instructions_12July2024.pdf.
22. PROMIS. Fatigue measure differences; A brief guide to differences between the PROMIS Fatigue instruments [online]. 2023 [Zugriff: 05.08.2025]. URL:
https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/Differences_Between_PROMIS_Measures/PROMIS_Fatigue_Measure_Differences_05Dec2023.pdf.
23. Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE et al. Qualitative and psychometric evaluation of the PROMIS-Fatigue SF-7a scale to assess fatigue in patients with moderately to severely active inflammatory bowel disease. Journal of Patient-Reported Outcomes 2023; 7(1): 115.
<https://doi.org/10.1186/s41687-023-00645-0>.
24. PROMIS. Adult Profile instruments scoring manual; A brief guide to scoring the PROMIS Profile instruments for Adult respondents [online]. 2025 [Zugriff: 20.05.2025]. URL:
https://www.healthmeasures.net/administrator/components/com_instruments/uploads/PROMIS%20Adult%20Profile%20Scoring%20Manual_15July2025.pdf.
25. Hays RD, Spritzer KL, Schalet BD et al. PROMIS((R))-29 v2.0 profile physical and mental health summary scores. Qual Life Res 2018; 27(7): 1885-1891.
<https://doi.org/10.1007/s11136-018-1842-3>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-86_osimertinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
27. Health Measures. HealthMeasures Scoring Service powered by Assessment CenterSM [online]. 2024 [Zugriff: 29.05.2025]. URL:
https://www.assessmentcenter.net/ac_scoringservice.
28. Reilly MC, Gerlier L, Brabant Y et al. Validity, reliability, and responsiveness of the work productivity and activity impairment questionnaire in Crohn's disease. Clin Ther 2008; 30(2): 393-404. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.02.016>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

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

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

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

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

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

I Anhang B Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache

In den nachfolgenden Tabellen werden die Gesamtraten der Hospitalisierungen separat nach Fragestellung ergänzend dargestellt.

I Anhang B.1 Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache (Fragestellung 1)

Tabelle 22: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Morbidität					
Hospitalisierung ^b (bis Woche 48)					
GALAXI 1	29	4 (13,8)	26	3 (11,5)	1,19 [0,29; 4,81]; 0,807
GALAXI 2 / 3				keine geeigneten Daten ^c	
a. RR, KI und p-Wert auf Studienebene: CMH-Methode; stratifiziert nach CDAI-Score zu Studienbeginn (≤ 300 oder > 300); fehlende Werte wurden mittels NRI ersetzt b. Definiert als Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Response-Imputation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

I Anhang B.2 Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache (Fragestellung 2)

Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)

Endpunktkategorie	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
Endpunkt					
Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Morbidität					
Hospitalisierung ^b (bis Woche 48)					
GALAXI 1	32	4 (12,5)	37	6 (16,2)	0,76 [0,25; 2,36]; 0,637
GALAXI 2 / 3				keine geeigneten Daten ^c	
a. RR, KI und p-Wert auf Studienebene: CMH-Methode; stratifiziert nach CDAI-Score zu Studienbeginn (≤ 300 oder > 300); fehlende Werte wurden mittels NRI ersetzt b. Definiert als Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Response-Imputation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

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

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

I Anhang C.1 Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1)

GALAXI 1

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (GALAXI 1; Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 35	Ustekinumab N = 30
Gesamtrate UEs^c	24 (68,6)	24 (80,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (31,4)	13 (43,3)
Nasopharyngitis	4 (11,4)	5 (16,7)
Infektion der oberen Atemwege	1 (2,9)	4 (13,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (22,9)	7 (23,3)
Untersuchungen	7 (20,0)	3 (10,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6 (17,1)	1 (3,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (11,4)	2 (6,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (8,6)	3 (10,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (8,6)	3 (10,0)
Kopfschmerz	2 (5,7)	3 (10,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (5,7)	4 (13,3)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Gesamtrate einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (GALAXI 1; Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie)

	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 35	Ustekinumab N = 30
Gesamtrate SUEs^{b,c}	3 (8,6)	2 (6,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. c. Gesamtrate einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (GALAXI 1; Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 35	Ustekinumab N = 30
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^b	3 (8,6)	1 (3,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (2,9)	0 (0)
Morbus Crohn	1 (2,9)	0 (0)
Untersuchungen	1 (2,9)	1 (3,3)
Leberenzym erhöht	1 (2,9)	0 (0)
International normalised ratio erhöht	0 (0)	1 (3,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (2,9)	0 (0)
Desmoid tumour	1 (2,9)	0 (0)
a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen. b. Gesamtrate einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

GALAXI 2 / 3

Tabelle 27: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab
(GALAXI 2 / 3; Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 140	Ustekinumab N = 140
Gesamtrate UEs^c	101 (72,1)	104 (74,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	62 (44,3)	57 (40,7)
COVID-19	24 (17,1)	18 (12,9)
Infektion der oberen Atemwege	14 (10,0)	12 (8,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	44 (31,4)	39 (27,9)
Crohn's disease	13 (9,3)	6 (4,3)
Untersuchungen	20 (14,3)	12 (8,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	19 (13,6)	15 (10,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	17 (12,1)	12 (8,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (10,0)	11 (7,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (10,0)	7 (5,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (7,1)	15 (10,7)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Gesamtrate einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (GALAXI 2 / 3; Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 140	Ustekinumab N = 140
Gesamtrate SUEs^c	14 (10,0)	14 (10,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (5,7)	2 (1,4)
a Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Gesamtrate einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (GALAXI 2 / 3; Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 140	Ustekinumab N = 140
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^b	9 (6,4)	8 (5,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (3,6)	3 (2,1)
Morbus Crohn	3 (2,1)	2 (1,4)
Dickdarmentzündung	2 (1,4)	0 (0)
Dünndarmobstruktion	0 (0)	1 (0,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,7)	0 (0)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,7)	0 (0)
Untersuchungen	1 (0,7)	0 (0)
Lymphozytenzahl erniedrigt	1 (0,7)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankheiten	1 (0,7)	0 (0)
Sacroiliitis	1 (0,7)	0 (0)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	1 (0,7)	3 (2,1)
Schwangerschaft	1 (0,7)	3 (2,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	2 (1,4)
Abdominalabszess	0 (0)	1 (0,7)
Infektion einer Intestinalfistel	0 (0)	1 (0,7)
a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
b. Gesamtrate einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang C.2 Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 2)

GALAXI 1

Tabelle 30: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (GALAXI 1; Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 38	Ustekinumab N = 41
Gesamtrate UEs^c	28 (73,7)	36 (87,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (31,6)	13 (31,7)
Nasopharyngitis	4 (10,5)	3 (7,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (23,7)	17 (41,5)
Morbus Crohn	4 (10,5)	11 (26,8)
Diarrhö	4 (10,5)	1 (2,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (21,1)	9 (22,0)
Fieber	4 (10,5)	4 (9,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	8 (21,1)	8 (19,5)
Arthralgie	6 (15,8)	2 (4,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (18,4)	5 (12,2)
Untersuchungen	5 (13,2)	6 (14,6)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (7,9)	5 (12,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (7,9)	5 (12,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (5,3)	7 (17,1)
Anämie	1 (2,6)	5 (12,2)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Gesamtrate einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 31: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (GALAXI 1; Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 38	Ustekinumab N = 41
Gesamtrate SUEs^c	3 (7,9)	7 (17,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (2,6)	4 (9,8)
Crohn's disease	0 (0)	3 (7,3)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Gesamtrate einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 32: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (GALAXI 1; Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 38	Ustekinumab N = 41
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^b	2 (5,3)	5 (12,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (2,6)	4 (9,8)
Morbus Crohn	1 (2,6)	4 (9,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (2,6)	0 (0)
Infektion der oberen Atemwege	1 (2,6)	0 (0)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	0 (0)	1 (2,4)
Schwangerschaft	0 (0)	1 (2,4)
a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen b. Gesamtrate einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

GALAXI 2 / 3

Tabelle 33: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab
(GALAXI 2 / 3; Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)

SOC^b PT^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 156	Ustekinumab N = 160
Gesamtrate UEs^c	124 (79,5)	132 (82,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	65 (41,7)	69 (43,1)
COVID-19	21 (13,5)	22 (13,8)
Infektion der oberen Atemwege	15 (9,6)	11 (6,9)
Nasopharyngitis	6 (3,8)	10 (6,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	55 (35,3)	75 (46,9)
Abdominalschmerz	14 (9,0)	19 (11,9)
Morbus Crohn	13 (8,3)	19 (11,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	29 (18,6)	21 (13,1)
Arthralgie	14 (9,0)	14 (8,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23 (14,7)	37 (23,1)
Fieber	13 (8,3)	21 (13,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (10,9)	22 (13,8)
Anämie	10 (6,4)	12 (7,5)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (10,9)	22 (13,8)
Kopfschmerz	9 (5,8)	13 (8,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	16 (10,3)	20 (12,5)
Untersuchungen	11 (7,1)	12 (7,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (7,1)	17 (10,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (5,8)	13 (8,1)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Gesamtrate einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 34: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (GALAXI 2 / 3; Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Guselkumab N = 156	Ustekinumab N = 160
Gesamtrate SUEs^c	18 (11,5)	21 (13,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (8,3)	13 (8,1)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Gesamtrate einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue

I Anhang D.1 Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue (Fragestellung 1)

Guselkumab vs. Ustekinumab - Fragestellung 1
Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a - Verbesserung)
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

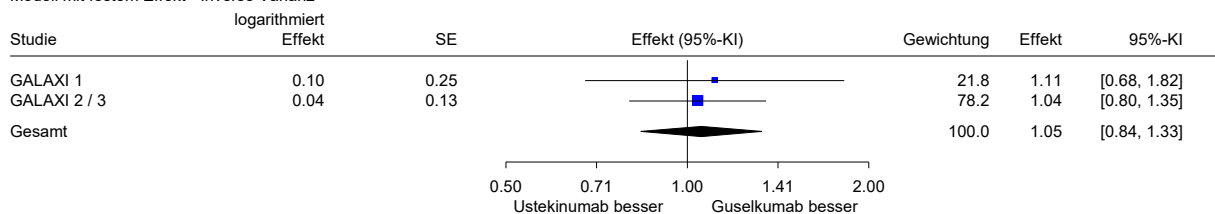


Abbildung 1: Metaanalyse der Ergebnisse aus GALAXI 1 und GALAXI 2 / 3 für den Endpunkt Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a) (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie)

I Anhang D.2 Metaanalyse für den Endpunkt Fatigue (Fragestellung 2)

Guselkumab vs. Ustekinumab - Fragestellung 2
Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a - Verbesserung)
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

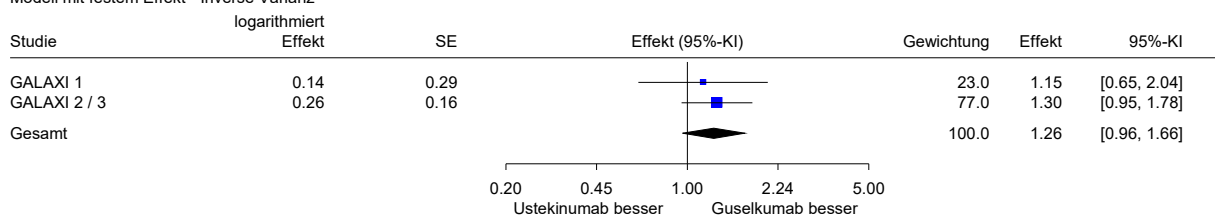


Abbildung 2: Metaanalyse der Ergebnisse aus GALAXI 1 und GALAXI 2 / 3 für den Endpunkt Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a) (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Anwendungsgebiet 1 (Morbus Crohn)“

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

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

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

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

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

Dosierung und Anforderungen an die Behandlungsdauer

Zur Induktion wird eines der folgenden zwei Dosierungsschemata empfohlen:

- *200 mg als intravenöse Infusion in den Wochen 0, 4 und 8. Siehe Fachinformation zu Tremfya 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.*

oder

- *400 mg als subkutane Injektion (verabreicht als 2 aufeinanderfolgende Injektionen zu je 200 mg) in den Wochen 0, 4 und 8. Siehe Fachinformation zu Tremfya 200 mg Injektionslösung.*

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) 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). Einige schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen traten mehrere Tage nach der Behandlung mit Guselkumab auf, darunter Fälle mit Urtikaria und Dyspnoe. Im Falle des Auftretens einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion sollte die Anwendung von Guselkumab unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Erhöhung der hepatischen Transaminasen

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

Bei der Verordnung von Guselkumab q4w bei Psoriasis-Arthritis wird empfohlen, die Leberenzymwerte zu Beginn und anschließend im Rahmen der routinemäßigen Patientenbehandlung zu überprüfen. Wenn Erhöhungen von Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartat-Aminotransferase [AST] beobachtet werden und der Verdacht auf eine

arzneimittelinduzierte Leberschädigung besteht, sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden, bis diese Diagnose ausgeschlossen ist.

Impfungen

Vor dem Einleiten der Therapie sollte die Durchführung aller angebrachten Impfungen in Übereinstimmung mit den aktuellen 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“.

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A/B, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.13
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A/B, Abschnitt 3.3)	II.14
II 2.1 Behandlungsdauer	II.14
II 2.2 Verbrauch.....	II.15
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.15
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.16
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.17
II 2.7 Versorgungsanteile	II.20
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A/B, Abschnitt 3.6)	II.21
II 4 Literatur	II.22

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.13
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.17

II Abbildungsverzeichnis

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

II Abkürzungsverzeichnis

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

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Morbus Crohn stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

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

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

- Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (Tumornekrosefaktor-alpha[TNF- α]-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 2)

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

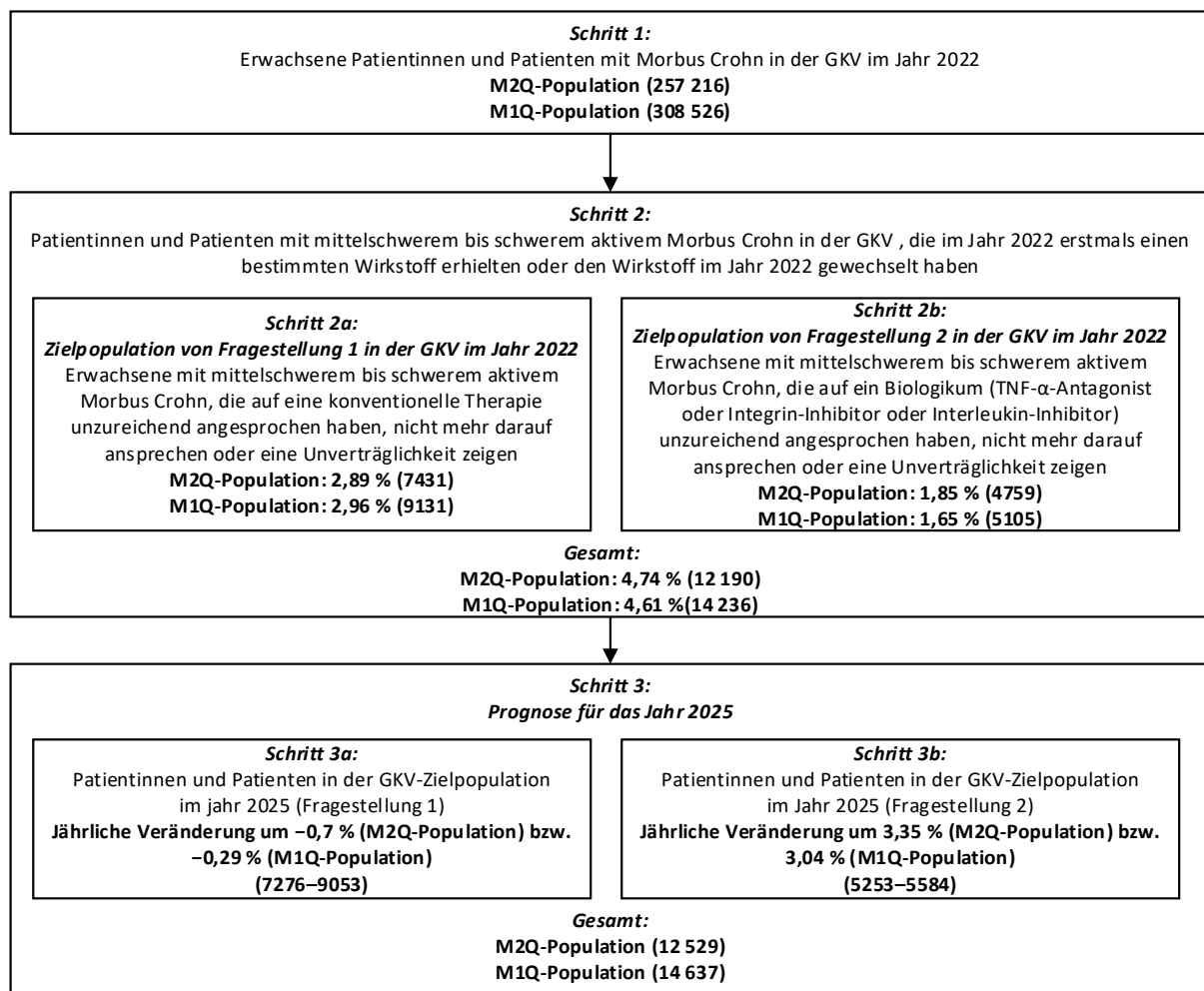
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt, dass für den mittelschweren bis schweren aktivem Morbus Crohn oftmals keine dauerhafte Kontrolle der Erkrankung aufgrund von Wirksamkeitsverlusten und Unverträglichkeiten erreicht werde. Es bestehe daher grundsätzlich ein Bedarf an zusätzlichen langanhaltenden, wirksamen und verträglichen Optionen zur Remissionsinduktion und zur Erhaltung der Remission.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; M1Q: mindestens 1 Quartal; M2Q: mindestens 2 Quartale;

pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha

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

Grundlage für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bildet eine vom pU beauftragte Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig [2]. Die Datenbasis umfasst eine Stichprobe von ca. 4,1 Millionen

Versicherten für die Jahre 2013 bis 2022 aus 15 gesetzlichen Krankenkassen, die laut pU repräsentativ für die gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland sind.

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

In der Routinedatenanalyse wurden als Analysejahre die Kalenderjahre 2017 bis 2022 gewählt. Eingeschlossen wurden dabei Versicherte, die im Analysejahr volljährig und im gesamten Analysezeitraum durchgehend vollversichert waren. Versicherte, die im Analysezeitraum verstarben, wurden ebenfalls eingeschlossen, sofern diese zuvor durchgehend versichert waren. Für das Analysejahr 2022 entspricht dies einer Anzahl von 1 877 271 volljährigen Personen in der DADB. Für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn wurden Diagnosen mit dem Code K50.- (Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis] [Morbus Crohn]) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation (ICD-10-GM) betrachtet. Im Rahmen der Routinedatenanalyse wurden unterschiedliche Falldefinitionen zur Bestimmung der Prävalenz zugrunde gelegt. Für die Herleitung der GKV-Zielpopulation berücksichtigt der pU Versicherte, die

- in mindestens 2 Quartalen (M2Q) eines Analysejahres eine als „gesichert“ gekennzeichnete ambulante Diagnose mit dem Code K50.- erhielten (Untergrenze), oder Versicherte, die
- in mindestens 1 Quartal (M1Q) eines Analysejahres eine als „gesichert“ gekennzeichnete ambulante Diagnose oder stationäre Haupt- oder Nebendiagnose mit dem Code K50.- erhielten (Obergrenze).

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

Für das Analysejahr 2022 wurde auf diese Weise eine Anzahl von 257 216 bis 308 526 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn in der GKV ermittelt. Der Anteil prävalenter erwachsener Patientinnen und Patienten in der GKV wird mit 0,439 % bis 0,526 % angegeben.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn in der GKV, die im Jahr 2022 erstmals einen bestimmten Wirkstoff erhielten oder den Wirkstoff im Jahr 2022 gewechselt haben

Der pU leitet die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn über die Anzahl derjenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 her, die im Analysejahr nach unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit der

vorherigen Therapie erstmals einen bestimmten Wirkstoff erhielten oder die im Analysejahr den Wirkstoff gewechselt haben.

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

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

- mindestens 1 Verordnung eines bestimmten Wirkstoffs (siehe unten) im Analysejahr erhielten und
- in 1, 2 bzw. 3 vorangegangenen Jahren keine Verordnung eines der Wirkstoffe erhielten.

Dabei wurden Verordnungen der folgenden Wirkstoffe betrachtet:

- Adalimumab,
- Infliximab,
- Risankizumab,
- Ustekinumab,
- Vedolizumab und
- Upadacitinib

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

Gemäß DADB-Analyse erhielten 7431 Patientinnen und Patienten der M2Q-Population aus Schritt 1 bei einer verordnungsfreien Vorbeobachtungsdauer von 3 Jahren im Analysejahr 2022 erstmalig eine Verordnung eines der aufgeführten Wirkstoffe (entspricht einem Anteilswert von 2,89 %). Von der M1Q-Population aus Schritt 1 und einer verordnungsfreien Vorbeobachtungsdauer von 1 Jahr erhielten 9131 Patientinnen und Patienten im Jahr 2022 erstmalig eine Verordnung eines Biologikums (entspricht einem Anteilswert von 2,96 %). Der pU bildet hieraus eine Spanne und weist für Fragestellung 1 eine Anzahl von 7431 bis 9131 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2022 aus.

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

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

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

- im Analysejahr mindestens 1 Wechsel von einem der zu Schritt 2a aufgeführten Wirkstoffe zu einem anderen aufwiesen.

Dabei wurden laut pU auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine Verordnung eines zusätzlichen Wirkstoffs oder die 1-malige Verordnung eines neuen Wirkstoffs erhielten.

Der DADB-Analyse entnimmt der pU, dass 4759 Patientinnen und Patienten der M2Q-Population aus Schritt 1 im Jahr 2022 den Wirkstoff wechselten (entspricht einem Anteilswert von 1,85 %). Von der M1Q-Population aus Schritt 1 wechselten 5105 Patientinnen und Patienten im Jahr 2022 den Wirkstoff (entspricht einem Anteilswert von 1,65 %). Somit weist der pU für Fragestellung 2 insgesamt eine Spanne von 4759 bis 5105 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2022 aus.

Schritt 3: Prognose der Zielpopulation im Jahr 2025

Die Zielpopulation im Jahr 2025 prognostiziert der pU anhand der Angaben der DADB-Analyse, indem er aus den Ergebnissen der Analysejahre 2017 bis 2022 jeweils durchschnittliche jährliche Änderungsraten berechnet und diese auf die Ergebnisse für das Analysejahr 2022 anwendet. Anschließend summiert der pU die Patientenzahlen beider Fragestellungen (Schritte 3a und 3b, siehe unten) zu einer Gesamtzahl von 12 529 (M2Q-Population) bis 14 637 (M1Q-Population) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

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

Für die Zielpopulation der Fragestellung 1 berechnet der pU durchschnittliche jährliche Änderungsraten in Höhe von -0,7 % für die Untergrenze (M2Q-Population mit einem Vorbeobachtungszeitraum von 3 Jahren) und -0,29 % für die Obergrenze (M1Q-Population mit einem Vorbeobachtungszeitraum von 1 Jahr). Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 1), ermittelt der pU somit eine Anzahl von 7276 bis 9053 Patientinnen und Patienten in der GKV für das Jahr 2025.

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

Für die Zielpopulation der Fragestellung 2 berechnet der pU durchschnittliche jährliche Änderungsraten in Höhe von 3,35 % für die Untergrenze (M2Q-Population) und 3,04 % für die Obergrenze (M1Q-Population). Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit

mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 2), ermittelt der pU somit eine Anzahl von 5253 bis 5584 Patientinnen und Patienten in der GKV für das Jahr 2025.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

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

Zu Schritt 2a: Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn in der GKV, die im Jahr 2022 erstmals einen bestimmten Wirkstoff erhielten

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

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

Für die Identifikation der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Fragestellungen wurden u. a. Verordnungen des Wirkstoffs Upadacitinib berücksichtigt. Die Zulassung von Upadacitinib für die Behandlung des mittelschweren bis schweren aktivem Morbus Crohn erfolgte jedoch erst im Jahr 2023 und somit nach dem Betrachtungszeitraum der DADB-Analyse [4], sodass im Rahmen der Analyse nur Verordnungen in den bereits zuvor zugelassenen Anwendungsgebieten zu erwarten sind.

Der pU merkt ferner an, dass unklar ist, ob die betrachteten Verordnungen in den Schritten 2a und 2b im Zusammenhang mit der Behandlung von Morbus Crohn stehen. So sind die berücksichtigten Wirkstoffe auch für weitere Autoimmunerkrankungen zugelassen, die parallel zu einem Morbus Crohn diagnostiziert werden können. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass die M2Q-Population, die vom pU als Untergrenze herangezogen wird, sowie insbesondere eine in Modul 3 A/B zusätzlich beschriebene M2Q+-Population (definiert als M2Q-Kriterium oder mindestens 1 stationäre Haupt- oder Nebendiagnose mit dem Code K50.- im Betrachtungsjahr), eine verlässlichere Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn ermöglicht, wohingegen die M1Q-Population eher Fehldiagnosen beinhalten kann.

Es ist insgesamt unklar, inwieweit die Verfügbarkeit neuer Therapieoptionen nach dem Beobachtungszeitraum der DADB-Analyse (wie z. B. Upadacitinib ab dem Jahr 2023) das Verordnungsgeschehen und somit die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation und den jeweiligen Fragestellungen beeinflussen können.

Zudem könnten Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr erstmalig ein Biologikum erhalten haben und im gleichen Jahr das Biologikum gewechselt haben, für beide Fragestellungen gezählt worden sein. Ferner führt der pU aus, dass Patientinnen und Patienten im Analysejahr potenziell aufgrund mangelnder Behandlungsalternativen keinen Wechsel des Biologikums vornahmen, obwohl sie auf das aktuellste Biologikum im Analysejahr nicht ausreichend ansprachen bzw. dieses nicht vertragen haben. Diese Fälle würden durch die Operationalisierung in der DADB-Analyse entweder gar nicht erfasst oder – sofern sie im Analysejahr erstmalig ein Biologikum erhielten – der Fragestellung 1 zugeordnet werden.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Auf Basis der Ergebnisse der DADB-Analyse geht der pU von einem weiteren Anstieg der Prävalenz und einem tendenziellen Rückgang der Inzidenz des Morbus Crohn aus. Für die Prognose der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2030 legt der pU eine jährliche Steigerungsrate von 2,63 % zugrunde. Diese ergibt sich aus dem Mittelwert der separat für die M2Q- bzw. M1Q-Population berechneten durchschnittlichen jährlichen Wachstumsraten der Prävalenz in den Analysejahren 2017 bis 2022. Angewendet auf die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation prognostiziert der pU bis zum Jahr 2030 einen Anstieg auf 14 264 bis 16 664 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Guselkumab	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, davon:	12 529–14 637	Die Angaben des pU sind mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind u. a. ▪ potenzielle Verordnungen der Wirkstoffe für andere Autoimmunerkrankungen, ▪ Verfügbarkeit neuer Therapieoptionen nach Ende des Beobachtungszeitraums und ▪ potenzielle Doppelerfassung von Patientinnen und Patienten in den einzelnen Fragestellungen.
	Erwachsene, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen ^b (Fragestellung 1)	7276–9053	
	Erwachsene, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 2)	5253–5584	
a. Angaben des pU b. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um Patientinnen und Patienten, die noch kein unzureichendes Ansprechen und noch keine Unverträglichkeit auf ein Biologikum gehabt haben. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha			

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

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

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

- Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 1):
 - Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Ustekinumab oder Vedolizumab
- Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 2):
 - Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab

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

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Infliximab macht der pU Angaben für die intravenöse (i. v.) Gabe [5]. Eine subkutane (s. c.) Darreichungsform [6] ist, wie der pU auch anmerkt, ebenfalls verfügbar. Für sie ergeben sich abweichende Kosten. Bei Vedolizumab macht der pU Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten für die i. v. Gabe [7] und die s. c. Gabe [8].

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

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,5,7-10].

Da in den Fachinformationen von Guselkumab sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien [1,5,7-10] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, legt der pU rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde, auch wenn die tatsächliche

Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Für Guselkumab, Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab (i. v.) besteht laut Fachinformationen [1,7,9-11] bei Wirkverlust oder unzureichendem Ansprechen die Möglichkeit, die Dosisfrequenz (und damit die Behandlungshäufigkeit) zu erhöhen. Dies berücksichtigt der pU nicht.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Guselkumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,5,7-10].

Es besteht laut Fachinformationen [1,5,7,9-11] bei Wirkverlust oder unzureichendem Ansprechen die Möglichkeit, die Dosisfrequenz (betrifft Guselkumab, Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab [i. v.]) bzw. die Dosis (betrifft Guselkumab und Infliximab [i. v.]) zu erhöhen. Daraus ergibt sich eine höhere Anzahl an Behandlungstagen sowie ein höherer Verbrauch pro Gabe. Dies berücksichtigt der pU nicht. Er führt dazu aus, dass er lediglich die Standarddosierungen der Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe zugrunde legt.

Der Verbrauch von Infliximab (i. v.) richtet sich gemäß der Fachinformation [5] nach dem Körpergewicht. Zur Berechnung des Verbrauches legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [12] zugrunde.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt ausschließlich für Infliximab (i. v.) und Vedolizumab (i. v.) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Diese bestehen aus Kosten für eine Zusatzpauschale für die ambulante Beobachtung und Betreuung mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden (Gebührenordnungsposition 01510 gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab). Dies ist gemäß den Angaben in den Fachinformationen [5,7] nachvollziehbar und plausibel.

Der pU beschreibt zudem, dass er mit Fokus auf die Erhaltungstherapie auf die Berücksichtigung von zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die nur einmalig vor Therapiebeginn anfallen, verzichtet. Für Adalimumab, Infliximab (i. v.) und Ustekinumab müssen Patientinnen und Patienten jedoch gemäß den Fachinformationen [5,9,10] zum Beispiel hinsichtlich Tuberkulose engmaschig während der Behandlung überwacht werden. Hierfür berücksichtigt der pU keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Der pU berücksichtigt für Infliximab (i. v.) und Vedolizumab (i. v.) Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe. Dafür setzt der pU Kosten in Höhe von 100 € je Zubereitung für die vom ihm herangezogenen Präparate an. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind je applikationsfertiger Einheit zum Stand 01.06.2025 plausibel [13].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

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

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

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

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

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

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

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

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

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Infliximab i. v.	siehe oben	18 141,76	356,85	650,00	19 148,61	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU den Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags nicht berücksichtigt. Bei höherer Dosis können als Obergrenze auch höhere Arzneimittelkosten entstehen. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Ustekinumab		11 798,81	0	0	11 798,81	Die Arzneimittelkosten sind als Untergrenze plausibel. Bei höherer Dosisfrequenz können als Obergrenze auch höhere Arzneimittelkosten entstehen. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Vedolizumab s. c.		14 783,04	0	0	14 783,04	Die Arzneimittelkosten sind für die s. c. Darreichungsform plausibel und für die i. v. Darreichungsform als Untergrenze plausibel. Bei höherer Dosisfrequenz können als Obergrenze auch höhere Arzneimittelkosten entstehen. Die Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die i. v. Darreichungsform plausibel.
Vedolizumab i. v.		14 847,56	356,85	650,00	15 854,41	
Risankizumab		keine Angabe				-

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Upadacitinib	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 2)	keine Angabe				-
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; pU: pharmazeutischer Unternehmer; s. c.: subkutan						

II 2.7 Versorgungsanteile

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

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

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

II 4 Literatur

1. Janssen-Cilag International. Fachinformation. Tremfya 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Tremfya 100 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [Stand: 05/2025]. 2025.
2. Gesundheitsforen Leipzig. STROSA Bericht: 'Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn - Häufigkeit und Biologika-Versorgung der Patienten in Deutschland'. 2025.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Antomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2025.html?nn=732114&cms_dlConfirm=true&cms_calledFromDoc=732114.
4. Europäische Kommission. Union Register of medicinal products for human use; Product information RINVOQ [online]. 2025 [Zugriff: 24.06.2025]. URL: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1404.htm>.
5. Janssen Biologics. Fachinformation. Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 03/2025]. 2024.
6. Celltrion Healthcare Hungary. Remsima 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Remsima 120 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 01.2025 [Zugriff: 03.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Takeda Pharma. Fachinformation. ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 03/2025]. 2025.
8. Takeda Pharma. Fachinformation. ENTYVIO 108 mg Injektionslösung [Stand: 03/2025]. 2025.
9. AbbVie Deutschland. Fachinformation. Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen [Stand: 07/2024]. 2024.
10. Stada Arzneimittel. Fachinformation. Uzpruvo 45 mg / -90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: 02/2025]. 2025.
11. Janssen-Cilag International. Fachinformation. Tremfya 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Tremfya 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [Stand: 05/2025]. 2025.
12. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse). Stand: 27. März 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 04.04.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.

13. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025].

URL: <https://www.gkv->

[spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-)

[01 Rechtlich unverbindliche Lesefassung Anlage 3 zur Hilfstaxe idF 37.EV.pdf](#).