

Guselkumab (Morbus Crohn)

Addendum zum Projekt A25-75
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey, spanning the width of the page. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered within the bar.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A25-131

Version: 1.0

Stand: 31.10.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2128

DOI: 10.60584/A25-131

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Guselkumab (Morbus Crohn) – Addendum zum Projekt A25-75

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.10.2025

Interne Projektnummer

A25-131

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-131>

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); Addendum zum Projekt A25-75 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-131>.

Schlagwörter

Guselkumab, Morbus Crohn, Nutzenbewertung, NCT03466411

Keywords

Guselkumab, Crohn Disease, Benefit Assessment, NCT03466411

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Frings
- Lukas Gockel
- Charlotte Guddat
- Daniela Preukschat

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung einer konventionellen Therapie	4
2.1.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen	4
2.1.1.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	4
2.1.1.2 Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit	4
2.1.1.3 Ergebnisse	6
2.1.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
2.1.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	8
2.1.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	10
2.2 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung eines Biologikums.....	11
2.2.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen	11
2.2.1.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	11
2.2.1.2 Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit	11
2.2.1.3 Ergebnisse	11
2.2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
2.2.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	13
2.2.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	17
2.3 Zusammenfassung.....	18
3 Literatur	20
Anhang A 90-Tage-Kortikosteroidfreiheit + anhaltende Remission (PRO2)	22
A.1 Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie.....	22
A.2 Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab	5
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie)	7
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie).....	9
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie).....	10
Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)	12
Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)	15
Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)	17
Tabelle 8: Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	19
Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie)	22
Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NRI	Non-Response-Imputation
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PRO2	Patient-reported Outcome 2
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
WPAI-CD	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Crohn's Disease

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.10.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-75 (Guselkumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Im Stellungnahmeverfahren [2] legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Daten vor, die über die Angaben im Dossier [3] hinausgehen. Der Auftrag umfasst die Bewertung der folgenden im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier:

- Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Crohn’s Disease (WPAI-CD) Item 6
- Patient Global Impression of Change (PGIC) und Patient Global Impression of Severity (PGIS) mit Schwellenwert ≥ 1
- 90-Tage-Kortikosteroidfreiheit + anhaltende Remission (erhoben mittels Patient-reported Outcome 2 [PRO2])
- relevante Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Guselkumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn wurden die doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) GALAXI 1 [4-7] sowie die gepoolten Daten der RCTs GALAXI 2 [5-8] und GALAXI 3 [5-7,9], im Folgenden als GALAXI 2 / 3 bezeichnet, herangezogen. In den RCTs wurde jeweils Guselkumab mit Ustekinumab verglichen. Eine ausführliche Beschreibung der GALAXI-Studien findet sich in der Dossierbewertung A25-75 [1].

Durch den pU nachgereichte Informationen und Auswertungen

Endpunkt Symptomatik (PGIC und PGIS)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels PGIC und PGIS, wurden die Responderanalysen zur Verbesserung um ≥ 1 Punkt für die Nutzenbewertung herangezogen. Für die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 waren jedoch keine Responderanalysen zur Verbesserung um ≥ 1 Punkt prädefiniert und durchgeführt worden. Für die Nutzenbewertung lagen daher für GALAXI 2 / 3 keine Auswertungen für diese Operationalisierung vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU die fehlenden Auswertungen zur Verbesserung um ≥ 1 Punkt für GALAXI 2 / 3 sowie die entsprechenden Metaanalysen der GALAXI-Studien nachgereicht, sodass diese für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)

Das Item 6 des WPAI-CD misst auf einer Skala von 0 bis 10 die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten (außerhalb der Arbeit), die in den letzten 7 Tagen aufgrund von Morbus Crohn auftraten [10]. Die Aktivitätsbeeinträchtigung, erhoben mittels WPAI-CD Item 6, wurde in der Dossierbewertung A25-75 als relevanter Endpunkt eingeschlossen. Wie in der Dossierbewertung beschrieben fehlten in den Modulen 4 A bzw. 4 B des Dossiers Angaben für die relevanten Teilpopulationen. Die mit den Stellungnahmen separat für die Teilpopulationen vorgelegten Responderanalysen zu Woche 48 (Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite) können für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Endpunkt Remission: 90-Tage-Kortikosteroidfreiheit + anhaltende Remission (PRO2)

In seinem Dossier legte der pU verschiedene Operationalisierungen für den Endpunkt Remission vor. Die Operationalisierung der kortikosteroidfreien Remission (PRO2), definiert als Stuhlfrequenz ≤ 3 und abdominale Schmerzen ≤ 1 zu Woche 48 (jeweils erfasst durch den Crohn's Disease Activity Index [CDAI]) bei gleichzeitiger Kortikosteroidfreiheit für eine Dauer von mindestens 90 Tagen vor Woche 48, wurde als patientenrelevant in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU Auswertungen für eine weitere Operationalisierung der Remission, als 90-Tage-Kortikosteroidfreiheit + anhaltende Remission

(PRO2), vorgelegt. Hierbei handelt es sich um eine Verknüpfung der anhaltenden Remission (Remission bei $\geq 80\%$ aller Erhebungen zwischen Woche 12 und 48, was mindestens 8 von 10 Erhebungen entspricht, immer einschließlich einer Remission zu Woche 48) mit der Kortikosteroidfreiheit von mindestens 90 Tagen vor Woche 48.

Für die Nutzenbewertung ist in der Regel von Interesse, ob sich eine Patientin oder ein Patient zu einem relevanten Zeitpunkt in Remission befindet. Dieser Zeitpunkt entspricht mindestens der Mindeststudiendauer, welche im vorliegenden Anwendungsgebiet 24 Wochen beträgt. Dies schließt eine Betrachtung eines symptomfreien Zeitraums nicht grundsätzlich aus. In der vom pU mit der Stellungnahme nachgereichten Operationalisierung 90-Tage Kortikosteroidfreiheit + anhaltende Remission (PRO2) wurde jedoch ein Zeitraum beginnend bereits in Woche 12 (Woche 12 bis Woche 48) für die Beurteilung der anhaltenden Remission (PRO2) herangezogen. Dies erscheint nicht sachgerecht, da nicht ausgeschlossen ist, dass Patientinnen und Patienten auch nach Woche 12 bzw. Woche 20 (sofern die 2 symptomatischen Visiten der durch den pU definierten 80 % Regel [siehe oben] zu Beginn des betrachteten Zeitraums berücksichtigt werden) noch eine Remission erreichen können. Dies zeigt sich auch in den vom pU vorgelegten Daten, in denen auch nach Woche 12 noch ein relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten in den Gesamtpopulationen der GALAXI-Studien die symptomatische Remission erreicht. Zudem ist unklar, weshalb in der vom pU nachgereichten Operationalisierung nur zu 8 von 10 Visiten (80 %) zwischen den Wochen 12 bis 48 eine Remission vorliegen musste (immer einschließlich einer Remission zu Woche 48) und es gibt keine Hinweise, dass diese Vorgabe in einem Zusammenhang mit der Wahl des frühen Zeitpunktes (Woche 12) steht. Grundsätzlich wäre es durch diese Definition z. B. möglich, dass neben Patientinnen und Patienten, die an allen Visiten keine Symptomatik aufweisen, auch solche Patientinnen und Patienten für den Endpunkt als in Remission gewertet werden, welche an einzelnen Visiten bzw. sogar an 2 benachbarten Visiten, und somit über einen relevanten Zeitraum von bis zu 12 Wochen, symptomatisch waren. Die vom pU nachgereichte Operationalisierung 90-Tage Kortikosteroidfreiheit + anhaltende Remission (PRO2) wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Mit der kortikosteroidfreien Remission (PRO2) legte der pU im Dossier Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung für den patientenrelevanten Endpunkt Remission vor, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde. Diese Auswertungen werden nach wie vor als relevant erachtet.

Subgruppenanalysen

In der Dossierbewertung A25-75 [1] ist erläutert, dass der Einfluss der unvollständig beobachteten Patientinnen und Patienten bzw. der mittels Non-Response-Imputation (NRI) ersetzten Werte auf die Subgruppeneffekte bzw. Interaktionstestungen nicht abschätzbar ist. Der pU legt mit seiner Stellungnahme keine neuen Informationen vor, die die in der Dossierbewertung A25-75 beschriebene Kritik entkräften. Es ist weiterhin unklar, wie sich die

hohen Anteile der unvollständig beobachteten Patientinnen und Patienten bzw. der mittels NRI ersetzten Werte innerhalb der Subgruppen verteilen. Analog zu den bereits in der Dossierbewertung A25-75 herangezogenen Endpunkten können auch die Subgruppenanalysen für die mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Sensitivitätsanalysen

Der pU legt mit der Stellungnahme für die Endpunkte mit statistisch signifikantem Ergebnis aus einer Metanalyse unter Verwendung des Verfahrens nach Mantel und Haenszel nun auch jeweils das Ergebnis einer Metaanalyse, die auf den stratifizierten Studienergebnissen basiert, unter Verwendung des inverse-Varianz-Verfahrens vor. Somit liegen solche Ergebnisse nur für einen Teil der herangezogenen Endpunkte in der Fragestellung 2 vor. Daher wird fragestellungs- und endpunktübergreifend das Ergebnis der Metanalyse unter Verwendung des Verfahrens nach Mantel und Haenszel dargestellt.

Nachfolgend werden die durch den pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden (WPAI-CD Item 6, PGIC und PGIS) getrennt nach Fragestellung 1 und 2 der Nutzenbewertung dargestellt. Die Ergebnisse der neu vorgelegten Operationalisierung 90-Tage-Kortikosteroidfreiheit + anhaltende Remission (PRO2) werden auftragsgemäß in Anhang A dargestellt.

2.1 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung einer konventionellen Therapie

2.1.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.1.1.1 Eingeschlossene Endpunkte

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sind in der Dossierbewertung A25-75 [1] beschrieben.

2.1.1.2 Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

In der Dossierbewertung A25-75 [1] wurde das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 1 zeigt das Verzerrungspotenzial für GALAXI 1 und GALAXI 2 / 3 auf Endpunktebene.

Tabelle 1: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab

Studie		Endpunkte												
	Studienebene	Gesamtmortalität ^a	Kortikosteroidfreie klinische 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	N ^c	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^c	N ^e	H ^c	–
GALAXI 2 / 3	N	N ^c	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^c	N ^e	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 bzw. sich zwischen den Armen unterscheidenden Anteils mittels NRI ersetzter Werte
e. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (Dossierbewertung A25-75 Abschnitt I 4.2.2).

H: hoch; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; N: niedrig; NRI: Non-Response-Imputation; 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

Das Verzerrungspotenzial der nachgereichten Ergebnisse für die Endpunkte Symptomatik (PGIC und PGIS) und Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6) wird aufgrund des hohen bzw. sich zwischen den Armen unterscheidenden Anteils mittels NRI ersetzter Werte jeweils als hoch eingestuft. Für alle weiteren Endpunkte legt der pU mit seiner Stellungnahme keine neuen Informationen vor, die die in der Dossierbewertung A25-75 beschriebenen Einschätzung des Verzerrungspotenzials ändern. Das Verzerrungspotenzial wird daher für diese Endpunkte weiterhin als hoch bewertet.

In der Dossierbewertung A25-75 wurden Unsicherheiten aufgrund einer nicht vollständig fachinformationskonformen Dosierung von Guselkumab und Ustekinumab beschrieben, welche in die Einschätzung zur Aussagesicherheit der Ergebnisse aus GALAXI 1 und 2 / 3 einfließen (siehe Dossierbewertung Abschnitte I 3.2 und I 4.2.2). Dies führte sowohl bei der Betrachtung von Ergebnissen auf Ebene der einzelnen Studien als auch bei den Ergebnissen

der Metaanalyse zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit auf maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen.

Aufgrund der im Stellungnahmeverfahren und der mündlichen Anhörung gewonnen Erkenntnisse wird die Abweichung in der Dosierung von Guselkumab und Ustekinumab in den GALAXI-Studien im Vergleich zur ursprünglichen Dossierbewertung als weniger gravierend eingeschätzt. Daher kann auf Basis der GALAXI-Studien bei Betrachtung der Einzelstudien maximal ein Anhaltspunkt (hohes Verzerrungspotenzial bzw. eingeschränkte Ergebnissicherheit für alle Endpunkte) und bei metaanalytischer Zusammenfassung maximal ein Hinweis, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.1.1.3 Ergebnisse

Tabelle 2 fasst die nachgereichten 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.

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität) – 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 (zu Woche 48)					
Symptomatik – Verbesserung					
PGIC ^b					
GALAXI 1	29	25 (86,2)	26	24 (92,3)	0,93 [0,78; 1,12]; 0,464
GALAXI 2 / 3	140	120 (85,7)	140	116 (82,9)	1,04 [0,94; 1,15]; 0,471
Gesamt ^c					1,02 [0,93; 1,11]; 0,721
PGIS ^d					
GALAXI 1	29	18 (62,1)	26	15 (57,7)	1,08 [0,71; 1,66]; 0,718
GALAXI 2 / 3	140	92 (65,7)	140	94 (67,1)	0,98 [0,83; 1,16]; 0,809
Gesamt ^c					0,99 [0,85; 1,16]; 0,927
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6) ^e					
GALAXI 1	29	19 (65,5)	26	18 (69,2)	0,95 [0,66; 1,37]; 0,790
GALAXI 2 / 3	140	85 (60,7)	140	91 (65,0)	0,94 [0,79; 1,12]; 0,481
Gesamt ^c					0,94 [0,80; 1,10]; 0,426
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); fehlende Werte wurde mittels NRI ersetzt. b. definiert als jegliche Verbesserung („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“, oder „leicht verbessert“) gegenüber Studienbeginn c. 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. d. definiert als jegliche Verbesserung der Symptomschwere auf einer fünfstufigen Skala („keine Symptome“, „mild“, „moderat“, „schwer“ und „sehr schwer“) gegenüber Studienbeginn e. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10). KI: Konfidenzintervall; 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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle mit der Stellungnahme nachgereichten Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen,

ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.1.2 des vorliegenden Addendums).

Morbidität

Für die vom pU nachgelieferten Auswertungen zu den Endpunkten Symptomatik (PGIC und PGIS) und Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6) 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.

2.1.2 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 [11].

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.

2.1.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.1.1 dargestellten Ergebnissen und den Ergebnissen der Dossierbewertung A25-75 [1] wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Ustekinumab
(Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie) (mehrsseitige 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)	85,7–86,2 vs. 82,9–92,3 ^c RR: 1,02 [0,93; 1,11]; p = 0,721	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (PGIS – Verbesserung zu Woche 48)	62,1–65,7 vs. 57,7–67,1 ^c RR: 0,99 [0,85; 1,16]; p = 0,927	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 – Verbesserung zu Woche 48)	60,7–65,5 vs. 65,0 vs. 69,2 ^c 0,94 [0,80; 1,10]; p = 0,426	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

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
PROMIS-29 körperlicher Summenscore (PHS – Verbesserung zu Woche 48) ^d	50,7 vs. 42,1 RR: 0,99 [0,94; 1,55]; p = 0,151	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
PROMIS-29 psychischer Summenscore (MHS – Verbesserung zu Woche 48) ^d	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 ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. minimale und maximale Ereignisanteile pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien d. geeignete Daten nur in GALAXI 2 / 3; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der Dossierbewertung A25-75 [1] 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		

2.1.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 4 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–

Unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen und der in der Dossierbewertung A25-75 herangezogenen Ergebnisse zeigen sich in der relevanten Teilpopulation für Fragestellung 1 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.

2.2 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung eines Biologikums

2.2.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.1.1 Eingeschlossene Endpunkte

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sind in der Nutzenbewertung A25-75 [1] beschrieben.

2.2.1.2 Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Aspekte, die das Verzerrungspotenzial und die Aussagesicherheit betreffen, unterscheiden sich zwischen Fragestellung 1 bzw. Fragestellung 2 nicht und sind in Abschnitt 2.1.1.2 des vorliegenden Addendums beschrieben.

2.2.1.3 Ergebnisse

Tabelle 5 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.

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)

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 (zu Woche 48)					
Symptomatik – Verbesserung					
PGIC ^b					
GALAXI 1	32	24 (75,0)	37	23 (62,2)	1,21 [0,88; 1,67]; 0,245
GALAXI 2 / 3	157	120 (76,4)	160	101 (63,1)	1,21 [1,04; 1,40]; 0,013
Gesamt ^c					1,21 [1,06; 1,38]; 0,005
PGIS ^d					
GALAXI 1	32	20 (62,5)	37	18 (48,6)	1,28 [0,84; 1,97]; 0,251
GALAXI 2 / 3	157	101 (64,3)	160	73 (45,6)	1,40 [1,13; 1,72]; 0,002
Gesamt ^c					1,39 [1,15; 1,67]; 0,001
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6) ^e					
GALAXI 1	32	22 (68,8)	37	20 (54,1)	1,27 [0,87; 1,86]; 0,214
GALAXI 2 / 3	157	96 (61,1)	160	83 (51,9)	1,17 [0,97; 1,43]; 0,107
Gesamt ^c					1,20 [1,01; 1,42]; 0,043
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); fehlende Werte wurde mittels NRI ersetzt. b. definiert als jegliche Verbesserung („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“, oder „leicht verbessert“) gegenüber Studienbeginn c. 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. d. definiert als jegliche Verbesserung der Symptomschwere auf einer fünfstufigen Skala („keine Symptome“, „mild“, „moderat“, „schwer“ und „sehr schwer“) gegenüber Studienbeginn e. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10). KI: Konfidenzintervall; 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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle mit der Stellungnahme nachge-reichten Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.1.2 des vorliegenden Addendums).

Morbidität

Symptomatik (PGIC)

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels PGIC) 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.

Symptomatik (PGIS)

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels PGIS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Guselkumab. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)

Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI-CD Item 6) 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.

2.2.2 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 [11].

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.

2.2.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2.1 dargestellten Ergebnissen und den Ergebnissen der Dossierbewertung A25-75 [1] wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 6).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Symptomatik (PGIC)

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels PGIC) liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwer / schwerwiegend erlauben. Daher wird der Endpunkt Symptomatik (PGIC) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.

Symptomatik (PGIS)

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels PGIS) wird davon ausgegangen, dass sich im Studienverlauf eine Verbesserung zeigt. Zu Studienbeginn wiesen die Patientinnen und Patienten in der für die Fragestellung 2 relevanten Teilpopulationen aus GALAXI 1 und GALAXI 2 / 3 im Mittel einen Wert von 3,6 auf und liegen somit im Mittel zwischen den Antwortkategorien „moderat“ und „schwer“. Darüber hinaus liegen keine Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor. Daher wird der Endpunkt Symptomatik (PGIC) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)

Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6) wird davon ausgegangen, dass sich im Studienverlauf eine Verbesserung zeigt. Zu Studienbeginn wiesen die Patientinnen und Patienten der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulationen aus GALAXI 1 und GALAXI 2 / 3 im Mittel einen WPAI-Score von 52 % bis 56 % auf und liegen im Mittel somit in der Mitte des Skalenbereichs von 0 % bis 100 %. Der pU legt keine weiteren Informationen dazu vor, ab welchem Schwellenwert eine Einstufung als schwer / schwerwiegend besteht. Daher wird der Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums) (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	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 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)	75,0–76,4 vs. 62,2–63,1 ^c RR: 1,21 [1,06; 1,38]; RR: 0,83 [0,72; 0,94] ^d ; p = 0,005	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Symptomatik (PGIS – Verbesserung zu Woche 48)	62,5–64,3 vs. 45,6–48,6 ^c RR: 1,39 [1,15; 1,67]; RR: 0,72 [0,60; 0,87] ^d ; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
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

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Guselkumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6 – Verbesserung zu Woche 48)	61,1–68,8 vs. 51,9–54,1 ^c RR: 1,20 [1,01; 1,42]; RR 0,83 [0,70; 0,99] ^d ; p = 0,043	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
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: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
PROMIS-29 körperlicher Summenscore (PHS – Verbesserung zu Woche 48) ^f	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) ^f	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 ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI 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. geeignete Daten nur in GALAXI 2 / 3; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der Dossierbewertung A25-75 [1]		

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums) (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		

2.2.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 7 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / schwere Symptome ▪ Symptomatik (PGIS): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ IBDQ-Gesamtscore: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity	

Unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen und der in der Dossierbewertung A25-75 herangezogenen Ergebnisse zeigen sich in der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 2 positive Effekte für Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt Symptomatik (PGIS) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit geringem Ausmaß. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für den Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)-Gesamtscore ebenfalls ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit geringem Ausmaß.

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 Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Ustekinumab.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten und die in der mündlichen Anhörung dargelegten Informationen ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Guselkumab aus der Dossierbewertung A25-75 für Fragestellung 2. Während in der Dossierbewertung A25-75 aufgrund des positiven Effekts in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (IBDQ-Gesamtscore) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bestand, zeigt sich im vorliegenden Addendum aufgrund der positiven Effekte in der Symptomatik (PGIS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (IBDQ-Gesamtscore) ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Für Fragestellung 1 ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A25-75.

Die nachfolgende Tabelle 8 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Guselkumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A25-75 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 8: Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
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 ^{c, d}	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 ^{c, d}	Hinweis auf 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. 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. c. 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. d. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL: Interleukin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Guselkumab (Morbus Crohn); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 10.10.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-75>.
2. Johnson & Johnson. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2072: Guselkumab (Morbus Crohn); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung 2025. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1231/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Johnson & Johnson. Guselkumab (Tremfya); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online] [online]. 2025 [Zugriff: 03.06.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1231/#dossier>.
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. 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>.
6. 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>.
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. 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.
9. 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.
10. 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>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Anhang A 90-Tage-Kortikosteroidfreiheit + anhaltende Remission (PRO2)

A.1 Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie)

Endpunktkategorie	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Morbidität (zu Woche 48)					
90-Tage-Kortikosteroidfreiheit + anhaltende PRO2 Remission ^b					
GALAXI 1	29	12 (41,4)	26	12 (46,2)	0,89 [0,51; 1,57]; 0,698
GALAXI 2 / 3	140	59 (42,1)	140	62 (44,3)	0,96 [0,73; 1,25]; 0,738
Gesamt ^c					0,94 [0,74; 1,20]; 0,635
a. RR, KI und p-Wert auf Studienebene: CMH-Methode; stratifiziert nach ▫ GALAXI 1: CDAI-Score zu Studienbeginn (≤ 300 oder > 300) und laut Angabe in der Stellungnahme Kortikosteroide zu Studienbeginn (ja / nein) ▫ 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); fehlende Werte wurde mittels NRI ersetzt. b. Remission (PRO2) war prädefiniert als tagesdurchschnittliche SF ≤ 3 und tagesdurchschnittliche AP ≤ 1. Gleichzeitig galt, dass beide Werte nicht schlechter sein durften als zu Studienbeginn. Eine anhaltende Remission war definiert als Remission bei ≥ 80 % aller Erhebungen zwischen Woche 12 und 48 einschließlich, was mindestens 8 von 10 Erhebungen entspricht, immer einschließlich einer Remission zu Woche 48. Für die 90-Tage-Kortikosteroidfreiheit + anhaltende PRO2 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 anhaltende Remission (PRO2) wiesen im Interventionsarm vs. Vergleichsarm in GALAXI 1 48,3 % vs. 46,2 % und in GALAXI 2 / 3 44,3 % vs. 45,7 % der Patientinnen und Patienten auf. Für die Steroidfreiheit 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 %. c. 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. AP: abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Response-Imputation; PRO2: Patient-reported Outcome 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

A.2 Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums

Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Guselkumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)

Endpunktkategorie	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab vs. Ustekinumab
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Studie					
Morbidität (zu Woche 48)					
90-Tage-Kortikosteroidfreiheit + Anhaltende PRO2 Remission ^b					
GALAXI 1	32	13 (40,6)	37	10 (27,0)	1,44 [0,72; 2,86]; 0,298
GALAXI 2 / 3	157	70 (44,6)	160	46 (28,8)	1,54 [1,14; 2,08]; 0,005
Gesamt ^c					1,54 [1,17; 2,03]; 0,002
a. RR, KI und p-Wert auf Studienebene: CMH-Methode; stratifiziert nach ▫ GALAXI 1: CDAI-Score zu Studienbeginn (≤ 300 oder > 300) und laut Angabe in der Stellungnahme Kortikosteroide zu Studienbeginn (ja / nein) ▫ 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); fehlende Werte wurde mittels NRI ersetzt b. Remission (PRO2) war prädefiniert als tagesdurchschnittliche SF ≤ 3 und tagesdurchschnittliche AP ≤ 1. Gleichzeitig galt, dass beide Werte nicht schlechter sein durften als zu Studienbeginn. Eine anhaltende Remission war definiert als Remission bei ≥ 80 % aller Erhebungen zwischen Woche 12 und 48 einschließlich, was mindestens 8 von 10 Erhebungen entspricht, immer einschließlich einer Remission zu Woche 48. Für die 90-Tage-Kortikosteroidfreiheit + anhaltende PRO2 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 anhaltende Remission (PRO2) wiesen im Interventionsarm vs. Vergleichsarm in GALAXI 1 40,6 % vs. 27,0 % und in GALAXI 2 / 3 45,9 % vs. 31,9 % der Patientinnen und Patienten auf. Für die Steroidfreiheit 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 % c. 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. AP: abdominale Schmerzen; 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; PRO2: Patient-reported Outcome 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					