

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 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, 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, b, c}
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^d		
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab^e oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab
2	Patientinnen und Patienten, 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 Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab^e oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab
<p>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 C Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt; bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass Guselkumab eine Langzeittherapie darstellt (Induktion und Erhaltung). Somit werden Wirkstoffe, die ausschließlich für eine initiale Reduktion der Krankheitsaktivität gemäß Leitlinie in Erwägung gezogen werden, nicht weiter betrachtet. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie infrage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist.</p> <p>e. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden – sofern zur besseren Lesbarkeit erforderlich – folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen verwendet:

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

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte

klinische Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung einer konventionellen Therapie

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie VEGA zum Vergleich von Guselkumab mit Golimumab herangezogen. Die Studie VEGA ist eine abgeschlossene, doppelblinde RCT mit insgesamt 3 Armen. In der Studie wurde die Kombinationstherapie Guselkumab + Golimumab mit den jeweiligen Monotherapien Guselkumab bzw. Golimumab verglichen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur der Vergleich der Monotherapien von Guselkumab gegenüber Golimumab relevant. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die naiv gegenüber TNF- α -Inhibitoren waren und eine Unverträglichkeit, ein unzureichendes Ansprechen oder einen Verlust des Ansprechens gegenüber einer konventionellen Therapie mit oralen oder intravenösen Kortikosteroiden oder Immunmodulatoren (6-Mercaptopurin [6-MP] oder Azathioprin [AZA]) aufwiesen. Die bestätigte Diagnosestellung einer Colitis ulcerosa musste mindestens 3 Monate vor Studieneinschluss erfolgt sein. Der Schweregrad der Erkrankung wurde anhand des Mayo-Scores bestimmt, welcher zu Studienbeginn mindestens 6 Punkte im Gesamtscore mit mindestens 2 Punkten im Endoskopie-Subscore betragen musste.

In der Studie VEGA wurden insgesamt 143 Patientinnen und Patienten in die relevanten Behandlungsarme eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig dem Interventionsarm (N = 71) oder dem Kontrollarm (N = 72) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Merkmal Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja vs. nein). Um die Verblindung über die gesamte Studiendauer aufrecht zu erhalten, wurde in beiden Armen zusätzlich ein Placebo eingesetzt.

Die Behandlungsdauer betrug 38 Wochen oder bis zur Initiierung einer nicht erlaubten Begleitmedikation, einer Kolektomie, bis zur Entwicklung einer opportunistischen Infektion, dem Auftreten weiterer spezifischer unerwünschter Ereignisse (UEs), bis zu einem Therapieabbruch nach prüfärztlicher Entscheidung oder auf Patientenwunsch.

Primärer Endpunkt der Studie VEGA war das klinische Ansprechen zu Woche 12, gemessen an einer Verbesserung des Mayo-Scores im Vergleich zu Baseline um $\geq 30\%$ und ≥ 3 Punkte einhergehend mit einer Verringerung des Subscores für rektale Blutungen um ≥ 1 Punkt oder eines Subscores für rektale Blutungen von 0 oder 1 Punkt. Sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Datenschnitte

Für die Studie VEGA wurden 3 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt vom 04/2020: präspezifizierte Interimsanalyse zu Woche 12
- 2. Datenschnitt vom 01.12.2020: präspezifizierte primäre Analyse der Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Woche 38
- 3. Datenschnitt vom 15.11.2021: präspezifizierte finale Analyse der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen zu Woche 50

Daten zur Morbidität, sowie patientenberichteten Endpunkten wurden nur bis Woche 38 erhoben. Demgegenüber erfolgte die finale Nachbeobachtung für Sicherheit und Verträglichkeit bis 16 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation, was einer Gesamtbeobachtung von 50 Wochen entspricht. Für die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird der 2. Datenschnitt und für die Kategorie der Nebenwirkungen der 3. Datenschnitt herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da die Erstellung des SAP möglicherweise unter Kenntnis der Daten erfolgte. Daraus ergibt sich für die Ergebnisse aller Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial.

Für den Endpunkt symptomatische Remission liegen keine geeigneten Daten vor, daher entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt.

Neben dem hohen endpunktübergreifenden sowie dem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial besteht für die Ergebnisse der Studie VEGA folgende Unsicherheit mit Auswirkung auf die Aussagesicherheit:

- nicht vollständig fachinformationskonforme Verabreichung der Studienmedikation im Interventions- und Kontrollarm

Insgesamt können aufgrund der genannten Unsicherheiten in der Studie VEGA für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatische Remission

Für den Endpunkt symptomatische Remission liegen keine geeigneten Daten vor, da die vorgelegte Operationalisierung des Endpunkts relevante Aspekte der Symptomatik, insbesondere abdominale Schmerzen, nicht umfasst. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Darmsymptome (IBDQ), systemische Symptome (IBDQ), Fatigue (PROMIS Fatigue SF 7a)

Für die Endpunkte Darmsymptome (erhoben mittels Inflammatory Bowel Disease Questionnaire [IBDQ]), systemische Symptome (erhoben mittels IBDQ) und Fatigue (erhoben mittels Patient-reported Outcomes Measurement Information System Fatigue Short Form 7a [PROMIS Fatigue SF 7a]) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

PGIC

Für den Endpunkt Patient Global Impression of Change (PGIC) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Guselkumab. Der Unterschied ist jedoch für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegend / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

IBDQ-Gesamtscore

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

PROMIS-29

Für den körperlichen Summenscore und psychischen Summenscore des PROMIS-29 liegen keine Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Körperliche Funktionsfähigkeit, Angst, Depressivität, Erschöpfung, Beeinträchtigung durch Schmerzen und Schmerzintensität

Für die Domänen körperliche Funktionsfähigkeit, Angst, Depressivität, Erschöpfung, Beeinträchtigung durch Schmerzen und Schmerzintensität zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schlafbeeinträchtigung und Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten

Für die Domänen Schlafbeeinträchtigung und Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen (UEs)

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (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 Golimumab, 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 positive Effekte von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab in den Domänen Schlafbeeinträchtigung sowie Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten des PROMIS-29. Den körperlichen und psychischen Summenscore des PROMIS-29 hat der pU im vorliegenden Dossier nicht vorgelegt. Die beobachteten positiven Effekte von Guselkumab auf die 2 einzelnen Domänen des PROMIS-29 bilden lediglich Teilaspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab. Insgesamt sind

diese Effekte jedoch nicht ausreichend um die Ableitung eines geringen Zusatznutzens für das umfassende Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Datensituation zu begründen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung eines Biologikums

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurde für die Fragestellung 2 keine relevante Studie identifiziert. Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Guselkumab beschreibt der pU supportiv in Modul 4 C die zulassungsbegründenden Studien QUASAR Induction Study 1, QUASAR Induction Study 2 und QUASAR Maintenance Study. In diesen Studien wurde Guselkumab gegenüber Placebo verglichen. Es liegt somit kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Einen Zusatznutzen beansprucht der pU nicht.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3: Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^d			
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab ^e oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, 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 Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab ^e oder Mirikizumab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab	Zusatznutzen nicht belegt
<p>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 C Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt; bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass Guselkumab eine Langzeittherapie darstellt (Induktion und Erhaltung). Somit werden Wirkstoffe, die ausschließlich für eine initiale Reduktion der Krankheitsaktivität gemäß Leitlinie in Erwägung gezogen werden, nicht weiter betrachtet. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie infrage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist.</p> <p>e. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor</p>			

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