Gemeinsamer Bundesausschuss

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Etrasimod (Colitis ulcerosa, ≥ 16 Jahre)

Vom 2. Oktober 2024

**Inhalt**


**A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3**
**1. Rechtsgrundlage ... 3**
**2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3**
**3. Bürokratiekostenermittlung ... 22**
**4. Verfahrensablauf ... 22**
**5. Beschluss ... 24**
**6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 32**
**B. Bewertungsverfahren ... 32**
**1. Bewertungsgrundlagen ... 32**
**2. Bewertungsentscheidung ... 32**
**2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 32**
**2.2 Nutzenbewertung ... 32**
**C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 33**
**1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahren ... 34**
**2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 38**
**3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 39**
**4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 39**
**5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 41**
**5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG ... 41**
**5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG ... 66**

**5.3 Stellungnahme der Galapagos Biopharma Germany GmbH..... 72**

**5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH..... 87**

**5.5 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG..... 93**

**5.6 Stellungnahme der Dr. Falk Pharma GmbH.....101**

**5.7 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH .....108**

**5.8 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....115**

**5.9 Stellungnahme von Herrn Prof. Dr. Ehehalt, Praxis für Gastroenterologie, Am Facharztzentrum in Heidelberg Nord (FAZN) .....121**

**5.10 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss .. der Bundesärztekammer (www.akdae.de).....125**

**5.11 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) sowie der Gesellschaft für Pädiatrische . Gastroenterologie und Ernährung (GPGE).....136**

**5.12 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. .....156**

**5.13 Stellungnahme von PD Dr. med. Dr. med. habil Irina Blumenstein .....160**

**D. Anlagen .....165**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....165**

**2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....174**

## A. Tragende Gründe und Beschluss

### 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Etrasimod am 15. April 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 12. April 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Etrasimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des

pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Etrasimod nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Etrasimod (Velsipity) gemäß Fachinformation

Velsipity wird angewendet für die Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.

**Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.10.2024):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Etrasimod:**

- Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab

b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Etrasimod:**

1 Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Adalimumab oder Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

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

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Neben dem hier zu bewertenden Arzneimittel sind zur Behandlung der Colitis ulcerosa für Erwachsene folgende Arzneimittel zugelassen: 5-Aminosalizylate (Mesalazin, Olsalazin, Sulfasalazin), Azathioprin, Glukokortikoide, TNF-α-Antagonisten (Adalimumab, Golimumab, Infliximab), Interleukin-Inhibitoren (Mirikizumab, Ustekinumab), der Integrin-Inhibitor Vedolizumab, JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) sowie der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Ozanimod.

Für 16- und 17-Jährige sind hingegen neben dem hier zu bewertenden Arzneimittel zur Behandlung der Colitis ulcerosa nur folgende Wirkstoffe zugelassen: 5-Aminosalizylate (Mesalazin, Sulfasalazin), Azathioprin, Glukokortikoide sowie die TNF-α-Antagonisten Infliximab (nur bei schwerer Colitis ulcerosa) und Adalimumab.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Die operative Resektion stellt eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf dar, die nicht den Regelfall abbildet und für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist.

zu 3. Es liegt eine Entscheidung des G-BA zur Verordnungsfähigkeit von Escherichia coli in der Indikation Colitis ulcerosa vor. Escherichia coli wurde vom Verordnungsausschluss nach Anlage III Nr. 22 der Arzneimittel-Richtlinie ausgenommen. Die Verordnung von Escherichia coli Stamm Nissle 1917 ist nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin erlaubt.

Des Weiteren liegen im Anwendungsgebiet Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Wirkstoffen nach § 35a SGB V zur Behandlung der Colitis ulcerosa vor. Für den Wirkstoff Vedolizumab der Beschluss vom 8. Januar 2015, für den Wirkstoff Tofacitinib der Beschluss vom 21. Februar 2019, für den Wirkstoff Filgotinib der Beschluss vom 19 Mai 2022, für den Wirkstoff Ozanimod der Beschluss vom 16. Juni 2022, für den Wirkstoff Upadacitinib der Beschluss vom 16. Februar 2023 und für den Wirkstoff Mirikizumab der Beschluss vom 18. Januar 2024.

Zudem liegt ein Beschluss zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, Teil A) von 6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vor (Beschluss vom 21. Oktober 2021).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem gemäß § 35a Absatz 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittel-kommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Anhand der etablierten Therapiealgorithmen und zugelassenen Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende Aufteilung der Patientengruppen vorgenommen:

a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen
b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor

oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Eine weitere Differenzierung der Patientenpopulation im Sinne von Personen, die auf jegliche biologische Therapien versagt haben, wird aufgrund fehlender abgrenzender Kriterien sowie fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen.

Für die zu bewertende Indikation der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa liegen umfangreiche publizierte Daten sowie Leitlinien vor.

Die konventionelle Behandlung der Colitis ulcerosa umfasst 5-Aminosalizylate, Azathioprin, Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin. Diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Behandlungssituation nicht mehr in Betracht.

Demnach kommen noch als zugelassene medikamentöse Behandlungsoptionen TNF-α-Antagonisten (Adalimumab, Golimumab, Infliximab), Interleukin-Inhibitoren (Mirikizumab, Ustekinumab), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib), der Integrin-Inhibitor Vedolizumab sowie der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Ozanimod als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie[2] Colitis ulcerosa werden diese Wirkstoffe für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Therapie mit TNF-α-Antagonisten unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr darauf ansprechen, gleichermaßen empfohlen. Eine Priorisierung einzelner Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen wird aufgrund fehlender oder unzureichender Vergleichsdaten nicht vorgenommen.

Vor dem Hintergrund, dass der Einsatz von JAK-Inhibitoren mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert ist[3], haben jedoch Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib in der früheren Behandlungssituation, d.h. nach Versagen oder bei Unverträglichkeit auf eine konventionelle Therapie, aus Sicht des G-BA nicht denselben Stellenwert in der klinischen Versorgung, wie die anderen in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe. Die JAK-Inhibitoren Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe a) bestimmt.

Für Patientinnen und Patienten, die eine weitere Therapieeskalation und damit ein breiteres Spektrum an Therapiemöglichkeiten in dieser schwer einzustellenden Behandlungssituation benötigen, da sie bereits unzureichend auf ein Biologikum angesprochen oder dieses nicht vertragen haben (Patientengruppe b), werden die JAK-Inhibitoren Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der Vortherapie(n) als eine weitere geeignete Therapieoption angesehen und kommen daher für dieses Patientenkollektiv als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

[2] Kucharzik T et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2). Z Gastroenterol 2024; 62: 769–858
[3] siehe Fachinformation zu Xeljanz (Tofacitinib) Stand Oktober 2023, Jyseleca (Filgotinib) Stand Juli 2024, Rinvoq (Upadacitinib) Stand Juli 2024

Nach Versagen auf eine vorangegangene Therapie mit einem Biologikum, v.a. für Wirkstoffe, die nicht zu der Wirkstoffklasse der TNF-α-Antagonisten gehören, ist die Evidenzlage insgesamt gering. Spezifische Therapieempfehlungen für diese Therapiesituation finden sich in der S3-Leitlinie[2] nur für ein Versagen auf TNF-α-Antagonisten. Bei primärem oder sekundärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-α-Antagonisten sollte nach einer möglichen Therapieintensivierung ein Wechsel auf Interleukin-Inhibitoren (Mirikizumab, Ustekinumab), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib), den Integrin-Inhibitor Vedolizumab, den Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Ozanimod oder Calcineurin-Inhibitoren erfolgen. Ein Wechsel auf einen alternativen TNF-α-Antagonisten wird nur bei sekundärem Versagen als eine der Therapieoptionen empfohlen. Calcineurin-Inhibitoren sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

Insgesamt wird in dieser Therapielinie ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse als zweckmäßig erachtet. Bei einem primären Versagen auf einen TNF-α-Antagonisten wird jedoch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse aufgrund der geringen Erfolgsrate nicht empfohlen. Grundsätzlich ist bei der Wahl des Wirkstoffes für Patientengruppe b) sowohl die Vortherapie als auch der Zulassungsstatus zu berücksichtigen.

Die Wirkstoffe Upadacitinib und Mirikizumab wurden erst vor kurzem in der Indikation Colitis ulcerosa zugelassen (Zulassung am 22. Juli 2022 bzw. am 26. Mai 2023). Für beide Wirkstoffe konnte im Rahmen der Nutzenbewertung jeweils kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Bisher besteht nur begrenzte Erfahrung mit diesen Wirkstoffen in der Versorgung, weshalb der Stellenwert nicht abschließend beurteilbar ist. Insgesamt kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, diese Wirkstoffe weder in Patientengruppe a) noch in Patientengruppe b) als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Für den Einsatz von Escherichia coli lassen sich auf Basis der vorliegenden Evidenz keine Empfehlungen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa nach Versagen konventioneller Therapien oder einer Therapie mit Biologika ableiten.

Zudem wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Frage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt; diese jedoch nicht den Regelfall abbildet. Daher wird die operative Resektion für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

In der Gesamtschau werden für Patientengruppe a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, die Wirkstoffe Adalimumab, Golimumab, Infliximab, , Ozanimod, Ustekinumab und Vedolizumab als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

Für Patientengruppe b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, wird ein Wechsel der Therapie auf Adalimumab, Filgotinib, Golimumab, Infliximab, Ozanimod, Tofacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dabei ist für alle Optionen sowohl die jeweils erfolgte Vortherapie als auch die Zulassung der jeweiligen Wirkstoffe zu berücksichtigen. So sind für 16- und 17-Jährige nur die TNF-α-Antagonisten Adalimumab und Infliximab (nur bei schwerer Colitis ulcerosa)

zugelassen. Folglich kommen auch nur diese Wirkstoffe in beiden Patientengruppen als zweckmäßige Therapieoptionen für 16- und 17-Jährige in Betracht.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Etrasimod wie folgt bewertet:

a) Für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.
b) Für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Sowohl für Patientengruppe a) als auch für Patientengruppe b) liegen keine direkt vergleichenden Daten von Etrasimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier die Daten der randomisierten Studie ELEVATE UC 52 zum Vergleich von Etrasimod mit Placebo dar. Eingeschlossen wurden Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf mindestens eine konventionelle Therapie oder mindestens eine Therapie mit einem Biologikum oder einem JAK-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigten. Während der gesamten 52-wöchigen Studienphase war gemäß des Studienprotokolls der Einsatz aller in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aufgeführten Wirkstoffe verboten. Die Studie ist somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Etrasmiod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

In der Gesamtschau ist damit sowohl für Patientengruppe a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen, als auch für Patientengruppe b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist, Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen, ein Zusatznutzen für Etrasimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

### 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Velsipity“ mit dem Wirkstoff Etrasimod. Etrasimod ist zugelassen zur Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Für beide Patientengruppen liegen keine direkt vergleichenden Studien von Etrasimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier die Daten der randomisierten Studie ELEVATE UC 52 dar, in der Etrasimod mit Placebo verglichen wird. Aufgrund des somit fehlenden Vergleichs gegenüber einem Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die vorgelegten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzen nicht geeignet.

In der Gesamtschau ist damit sowohl für Patientengruppe a) als auch für Patientengruppe b) ein Zusatznutzen für Etrasimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

## 2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A24-42) zugrunde gelegt. Darüber hinaus wurde eine weitere Quelle, die vom pharmazeutischen Unternehmer im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereicht wurde, berücksichtigt. Die Quelle von Dignass et al. liefert neue Daten zur Prävalenz der Colitis ulcerosa bei Erwachsenen in der GKV im Jahr 2022, die aufgrund ihrer Aktualität bevorzugt werden. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass die alleinige Berücksichtigung des Anteilswerts von 8,8 % – statt einer Spanne von 3,9 % bis 8,8 % – für Patientinnen und Patienten mit Biologika-Verordnung sachgerecht ist. Zusätzlich werden in Ermangelung geeigneterer Daten für die Aufteilung auf die Patientengruppen a und b die bisherigen Anteilswerte 66 % bzw. 34 % veranschlagt.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ist insgesamt dennoch mit Unsicherheiten behaftet. Zum einen werden ausschließlich Erwachsene berücksichtigt, wobei die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Alter von 16 und 17 Jahren als verhältnismäßig klein eingeschätzt wird. Zum anderen bleiben in der der Berechnung zugrundeliegenden Routinedatenanalyse Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, jedoch (noch) nicht auf ein Biologikum umgestellt wurden.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Velsipity (Wirkstoff: Etrasimod) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/velsipity-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Etrasimod sollte durch in der Therapie mit Colitis ulcerosa erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. schwangerschaftsspezifischer Patientenpass) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Etrasimod potentiell auftretenden Nebenwirkungen sowie zur embryo-fetalen Toxizität.

Vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod sollte bei allen Patientinnen und Patienten ein Elektrokardiogramm (EKG) erstellt werden, um vorbestehende Herzanomalien festzustellen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2024).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Neben dem zu bewertenden Arzneimittel Etrasimod sind für Jugendliche ab 16 Jahren nur die Wirkstoffe Adalimumab und Infliximab zugelassen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht ab 16 Jahre 66,5 kg und ab 18 Jahre 77,7 kg) [4].

Behandlungsdauer:

4 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren ), www.gbe-bund.de

a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungs-modus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---|---|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Etrasimod | kontinuierlich, 1 x täglich | 365,0 | 1 | 365,0 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod) | | | | |
| Adalimumab | kontinuierlich, alle 14 Tage | 26,1 | 1 | 26,1 |
| Golimumab | kontinuierlich, alle 28 Tage | 13,0 | 1 | 13,0 |
| Infliximab[5] | kontinuierlich alle 56 Tage | 6,5 | 1 | 6,5 |
| Infliximab | kontinuierlich alle 14 Tage | 26,1 | 1 | 26,1 |
| Vedolizumab | kontinuierlich alle 14 Tage | 26,1 | 1 | 26,1 |
| Ustekinumab | kontinuierlich, alle 84 Tage | 4,3 | 1 | 4,3 |
| Ozanimod | kontinuierlich, 1 x täglich | 365,0 | 1 | 365,0 |

5 Berechnung für Jugendliche ab 16 Jahren

b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungs-modus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---|---|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Etrasimod | kontinuierlich, 1 x täglich | 365,0 | 1 | 365,0 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder einen TNF-α-Antagonisten (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) | | | | |
| Vedolizumab | kontinuierlich alle 14 Tage | 26,1 | 1 | 26,1 |
| Tofacitinib | kontinuierlich, 2 x täglich | 365,0 | 1 | 365,0 |
| Ustekinumab | kontinuierlich, alle 84 Tage | 4,3 | 1 | 4,3 |
| Filgotinib | kontinuierlich, 1 x täglich | 365,0 | 1 | 365,0 |
| Ozanimod | kontinuierlich, 1 x täglich | 365,0 | 1 | 365,0 |
| Adalimumab | kontinuierlich, alle 14 Tage | 26,1 | 1 | 26,1 |
| Golimumab | kontinuierlich, alle 28 Tage | 13,0 | 1 | 13,0 |
| Infliximab[5] | kontinuierlich alle 56 Tage | 6,5 | 1 | 6,5 |
| Infliximab | kontinuierlich alle 14 Tage | 26,1 | 1 | 26,1 |

Verbrauch:

a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag | Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchs chnitts-verbrauch nach Wirkstärke |
|---|---|---|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Etrasimod | 2 mg | 2 mg | 1 x 2 mg | 365,0 | 365 x 2 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod) | | | | | |
| Adalimumab[5] | 80 mg | 80 mg | 1 x 80 mg | 26,1 | 26,1 x 80 mg |
| Adalimumab | 40 mg | 40 mg | 1 x 40 mg | 26,1 | 26,1 x 40 mg |
| Golimumab | 50 mg | 50 mg | 1 x 50 mg | 13,0 | 13,0 x 50 mg |
| Infliximab[5] | 5 mg/kg KG = 332,5 mg | 332,5 mg | 1 x 330 mg | 6,5 | 6,5 x 330 mg |
| Infliximab | 120 mg | 120 mg | 1 x 120 mg | 26,1 | 26,1 x 120 mg |
| Vedolizumab | 108 mg | 108 mg | 1 x 108 mg | 26,1 | 26,1 x 108 mg |
| Ustekinumab | 90 mg | 90 mg | 1 x 90 mg | 4,3 | 4,3 x 90 mg |
| Ozanimod | 0,92 mg | 0,92 mg | 1 x 0,92 mg | 365,0 | 365 x 0,92 mg |

b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag | Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchs chnitts-verbrauch nach Wirkstärke |
|---|---|---|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag | Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke |
|---|---|---|---|---|---|
| Etrasimod | 2 mg | 2 mg | 1 x 2 mg | 365,0 | 365 x 2 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder einen TNF-α-Antagonisten (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) | | | | | |
| Vedolizumab | 108 mg | 108 mg | 1 x 108 mg | 26,1 | 26,1 x 108 mg |
| Tofacitinib | 5 mg | 10 mg | 2 x 5 mg | 365,0 | 730 x 5 mg |
| Ustekinumab | 90 mg | 90 mg | 1 x 90 mg | 4,3 | 4,3 x 90 mg |
| Filgotinib | 200 mg | 200 mg | 1 x 200 mg | 365,0 | 365 x 200 mg |
| Ozanimod | 0,92 mg | 0,92 mg | 1 x 0,92 mg | 365,0 | 365 x 0,92 mg |
| Adalimumab[5] | 80 mg | 80 mg | 1 x 80 mg | 26,1 | 26,1 x 80 mg |
| Adalimumab | 40 mg | 40 mg | 1 x 40 mg | 26,1 | 26,1 x 40 mg |
| Golimumab | 50 mg | 50 mg | 1 x 50 mg | 13,0 | 13,0 x 50 mg |
| Infliximab[5] | 5 mg/kg KG = 332,5 mg | 332,5 mg | 1 x 330 mg | 6,5 | 6,5 x 330 mg |
| Infliximab | 120 mg | 120 mg | 1 x 120 mg | 26,1 | 26,1 x 120 mg |

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

**Kosten der Arzneimittel:**

a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

und

b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

| Bezeichnung der Therapie | Packungs-größe | Kosten (Apotheken abgabe-preis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte |
|---|---|---|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Etrasimod 2 mg | 98 FTA | 4 183,54 € | 2,00 € | 235,63 € | 3 945,91 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Adalimumab 80 mg[5,6] | 3 ILO | 2 804,97 € | 2,00 € | 0,00 € | 2 802,97 € |
| Adalimumab 40 mg[6] | 6 ILO | 2 804,97 € | 2,00 € | 0,00 € | 2 802,97 € |
| Filgotinib 200 mg | 90 FTA | 3 048,17 € | 2,00 € | 170,79 € | 2 875,38 € |
| Golimumab 50 mg[6] | 3 IFE | 2 548,84 € | 2,00 € | 0,00 € | 2 546,84 € |
| Infliximab 100 mg[5,6] | 3 PIK | 2 108,56 € | 2,00 € | 167,33 € | 1 939,23 € |
| Infliximab 120 mg | 6 IFE | 4 118,45 € | 2,00 € | 231,91 € | 3 884,54 € |
| Ozanimod 0,92 mg | 98 HKP | 5 469,17 € | 2,00 € | 309,05 € | 5 158,12 € |
| Tofacitinib 5 mg | 182 FTA | 2 924,03 € | 2,00 € | 0,00 € | 2 922,03 € |
| Ustekinumab 90 mg | 1 ILO | 3 490,00 € | 2,00 € | 196,02 € | 3 291,98 € |
| Vedolizumab 108 mg | 6 ILO | 3 632,34 € | 2,00 € | 204,15 € | 3 426,19 € |
| Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates | | | | | |

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang

6 Festbetrag

stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Vor der Anwendung der Wirkstoffe Adalimumab, Golimumab, Infliximab; Vedolizumab, Ustekinumab, Tofacitinib und Filgotinib sind die Patientinnen und Patienten auf aktive und auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen zu untersuchen. Zudem sind die Patientinnen und Patienten vor Beginn einer Therapie mit den TNF-α-Inhibitoren (Adalimumab, Golimumab und Infliximab) und JAK Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen[7] notwendig werden.

a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

und

b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

7 S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011; https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

| Bezeichnung der Therapie | Bezeichnung der Leistung | Anzahl | Kosten pro Einheit | Kosten pro Patientin/ Patient pro Jahr |
|---|---|---|---|---|
| Adalimumab<br>Golimumab<br>Infliximab<br>Vedolizumab<br>Ustekinumab<br>Tofacitinib<br>Filgotinib | Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)<br>(GOP 32670) | 1 | 58,00 € | 58,00 € |
| | Röntgen-Thoraxaufnahme<br>(GOP 34241) | 1 | 17,42 € | 17,42 € |
| Adalimumab<br>Golimumab | HBs-Antigen<br>(GOP 32781) | 1 | 5,50 € | 5,50 € |
| Infliximab<br>Vedolizumab<br>Ustekinumab<br>Tofacitinib<br>Filgotinib | anti-HBc-Antikörper<br>(GOP 32614) | 1 | 5,90 € | 5,90 € |

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2024

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 1. Oktober 2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

## 2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:
Fachinformation zu Etrasimod (Velsipity); Velsipity® 2 mg Filmtabletten; Stand: August 2024

b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Etrasimod (Velsipity); Velsipity® 2 mg Filmtabletten; Stand: August 2024

## 3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

## 4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Mai 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Januar 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Am 12. April 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Etrasimod beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. April 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Etrasimod beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Juli 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juli 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 26. August 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. September 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Oktober 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

**Zeitlicher Beratungsverlauf**

| **Sitzung** | **Datum** | **Beratungsgegenstand** |
|---|---|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 23. Mai 2023 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 23. Januar 2024 | Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Positive Opinion |
| AG § 35a | 14. August 2024 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 26. August 2024 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 4. September 2024<br>18. September 2024 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 24. September 2024 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 2. Oktober 2024 | Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL |

Berlin, den 2. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Etrasimod (Colitis ulcerosa, vorbehandelt, ≥ 16 Jahre)

Vom 2. Oktober 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Oktober 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. August 2024 (BAnz AT 17.10.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Etrasimod wie folgt ergänzt:**

**Etrasimod**

Beschluss vom: 2. Oktober 2024
In Kraft getreten am: 2. Oktober 2024
BAnz AT 30.10.2024 B7

**Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Februar 2024):**

Velsipity wird angewendet für die Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.

**Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Oktober 2024):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

## 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Etrasimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Adalimumab oder Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Etrasimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:**

a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|---|---|---|
| Mortalität | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Morbidität | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Nebenwirkungen | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|---|---|---|
| Mortalität | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Morbidität | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Nebenwirkungen | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

ca. 19 200 Patientinnen und Patienten

b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

ca. 9 900 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Velsipity (Wirkstoff: Etrasimod) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/velsipity-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Etrasimod sollte durch in der Therapie mit Colitis ulcerosa erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. schwangerschaftsspezifischer Patientenpass) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Etrasimod potentiell auftretenden Nebenwirkungen sowie zur embryo-fetalen Toxizität.

Vor Beginn der Behandlung mit Etrasimod sollte bei allen Patientinnen und Patienten ein Elektrokardiogramm (EKG) erstellt werden, um vorbestehende Herzanomalien festzustellen.

## 4. Therapiekosten

**Jahrestherapiekosten:**

a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Etrasimod | 14 696,50 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Adalimumab<br>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:<br>Gesamt: | 12 192,92 € - 24 385,84 €<br>86,82 €<br>12 279,74 € - 24 472,66 € |
| Golimumab<br>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:<br>Gesamt: | 11 036,31 €<br>86,82 €<br>11 123,13 € |
| Infliximab<br>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:<br>Gesamt: | 12 605,00 € - 16 897,75 €<br>86,82 €<br>12 691,82 € - 16 984,57 € |
| Vedolizumab<br>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:<br>Gesamt: | 14 903,93 €<br>86,82 €<br>14 990,75 € |
| Ustekinumab<br>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:<br>Gesamt: | 14 155,51 €<br>86,62 €<br>14 242,33 € |
| Ozanimod | 19 211,37 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2024)

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr |
|---|---|---|---|---|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Infliximab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 6,5 | 650 € |

b) <u>Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</u>

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Etrasimod | 14 696,50 € |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Vedolizumab<br>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:<br>Gesamt: | 14 903,93 €<br>86,82 €<br>14 990,75 € |
| Tofacitinib<br>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:<br>Gesamt: | 11 720,23 €<br>86,82 €<br>11 807,05 € |
| Ustekinumab<br>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:<br>Gesamt: | 14 155,51 €<br>86,62 €<br>14 242,33 € |
| Filgotinib<br>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:<br>Gesamt: | 11 661,26 €<br>86,82 €<br>11 748,08 € |
| Ozanimod | 19 211,37 € |
| Adalimumab<br>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:<br>Gesamt: | 12 192,92 € - 24 385,84 €<br>86,82 €<br>12 279,74 € - 24 472,66 € |
| Golimumab<br>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:<br>Gesamt: | 11 036,31 €<br>86,82 €<br>11 123,13 € |
| Infliximab<br>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:<br>Gesamt: | 12 605,00 € - 16 897,75 €<br>86,82 €<br>12 691,82 € - 16 984,57 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2024)

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr |
|---|---|---|---|---|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Infliximab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 6,5 | 650 € |

**5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

c) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Oktober 2024 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

### 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 30.10.2024 B7

(https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0)

## B. Bewertungsverfahren

### 1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. April 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Etrasimod eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Juli 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

### 2. Bewertungsentscheidung

#### 2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“*

#### 2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### 2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“*

##### 2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“*

##### 2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“*

##### 2.2.4 Therapiekosten

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“*

## C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahren



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Etrasimod (Colitis ulcerosa, ≥ 16 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Etrasimod
- **Handelsname:** Velsipity
- **Therapeutisches Gebiet:** Colitis ulcerosa (Krankheiten des Verdauungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.04.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.07.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.08.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Oktober 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-04-15-D-1051)

**Modul 1**
(PDF 691,40 kB)

**Modul 2**
(PDF 613,63 kB)

**Modul 3**
(PDF 1,97 MB)

**Modul 4**
(PDF 1,44 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

**Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**
(PDF 1,46 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Etrasimod (Velsipity)

Velsipity wird angewendet für die Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver

Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.

### Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Etrasimod:

- Ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod

**b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Etrasimod:

- Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder einen TNF-α-Antagonisten (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab)

Stand der Information: Januar 2024

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.07.2024 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung IQWiG**
(PDF 580,81 kB)

**Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren**
(PDF 264,98 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.08.2024
- Mündliche Anhörung: 26.08.2024

Bitte melden Sie sich bis zum 19.08.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**
(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.08.2024** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Etrasimod - 2024-04-15-D-1051*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 26.08.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.08.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Oktober 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

**Letzte Änderungen** | **als RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26. August 2024 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA**

**Wirkstoff Etrasimod**

**Ablauf**

**1) Allgemeine Aspekte**

**2) Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

**3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

**4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

**5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

**6) Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

[1]Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

## 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|---|---|
| Pfizer Pharma GmbH | 05.08.2024 |
| Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG | 16.07.2024 |
| Galapagos Biopharma Germany GmbH | 23.07.2024 |
| MSD Sharp & Dohme GmbH | 26.07.2024 |
| AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG | 26.07.2024 |
| Dr. Falk Pharma GmbH | 01.08.2024 |
| Lilly Deutschland GmbH | 01.08.2024 |
| Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA | 01.08.2024 |
| Herr Prof. Dr. Ehehalt, Praxis für Gastroenterologie, Am Facharztzentrum in Heidelberg Nord (FAZN) | 04.08.2024 |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de) | 05.08.2024 |
| Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS): Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim<br>Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE): Prof. Dr. med. Jan Däbritz, Greifswald & Prof. Dr. med. Jan de Laffolie, Gießen | 05.08.2024 |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 05.08.2024 |
| PD Dr. med. Dr. med. habil Irina Blumenstein | 05.08.2024 |

## 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Pfizer Pharma GmbH | | | | | | |
| Fr. Schmitter | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Fr. Hänsel | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Hr. Meng | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Fr. Kulchytska | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Galapagos Biopharma Germany GmbH | | | | | | |
| Fr. Schmitz | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Hr. Dr. Batra | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| MSD Sharp & Dohme GmbH | | | | | | |
| Hr. Dykukha | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Fr. Sitte | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG | | | | | | |
| Hr. Kinzebach | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Fr. Lux | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Dr. Falk Pharma GmbH | | | | | | |
| Hr. Klein | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Hr. Erschig | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Lilly Deutschland GmbH | | | | | | |
| Fr. Glatte | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Hr. Rösemann | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA | | | | | | |
| Fr. Rieder | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Hr. Altmann | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Praxis für Gastroenterologie, Am Facharztzentrum in Heidelberg Nord (FAZN) | | | | | | |
| Hr. Prof. Dr. Ehehalt | Nein | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de) | | | | | | |
| Hr. Prof. Dr. Rascher | Nein | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein |
| Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS); Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) | | | | | | |
| Hr. Prof. Dr. Bachmann (DGVS) | Nein | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | | | | | | |
| Hr. Bussilat | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

| | |
|---|---|
| Datum | 5. August 2024 |
| Stellungnahme zu | Etrasimod (Velsipity®) |
| Stellungnahme von | Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungs-inhabers Pfizer Europe MA EEIG |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| **Einleitung**<br><br>Colitis ulcerosa (CU) ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, bei der ausschließlich der Dickdarm betroffen ist (1). Bei Kindern und Jugendlichen mit CU ist häufig der gesamte Dickdarm (Pancolitis) betroffen (2). Die CU ist gekennzeichnet durch einen meist schubförmigen Verlauf mit Phasen relativer Erleichterung, die sich mit akuten Schüben abwechseln. Ein akuter Schub kann mehrere Wochen andauern und ist gekennzeichnet durch blutigen Durchfall, rektale Blutungen, eine erhöhte Stuhlfrequenz, krampfartige Bauchschmerzen sowie einen ausgeprägten und schmerzhaften Stuhldrang unter dem es zu Stuhlinkontinenz kommen kann (1). Die während der aktiven CU auftretenden gastrointestinalen Symptome haben einen signifikant negativen Einfluss auf das soziale und psychische Wohlergehen sowie auch auf das berufliche Leben der Betroffenen und führen zu einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität (3–5). Die Prävalenz der CU liegt in Deutschland zwischen 304-529 pro 100.000 Einwohner (6–12).<br><br>Die primären Therapieziele für CU umfassen ein rasches Erreichen der klinischen Remission und die Bewahrung einer langfristigen, steroid-freien, klinischen und endoskopischen Remission bei gleichzeitiger best-möglicher Lebensqualität (13, 14). Zudem wird die allgemeine Eindämmung der Erkrankung, insbesondere ein Abheilen der Mukosa, die Vermeidung therapiebedingter Komplikationen, und chirurgischer Eingriffe | Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| (Kolektomie) sowie eine Minimierung des Krebsrisikos bei der Behandlung der Patient:innen mit CU forciert. Die konventionelle medikamentöse Behandlung in Deutschland beinhaltet die Therapie mit Aminosalizylaten (5-ASA), Glukokortikoiden und Immunsupressiva (Calcineurininhibitoren, Thiopurinen). Darüber hinaus sind fortgeschrittene Therapien verfügbar, einschließlich Biologika, Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulatoren und Januskinase (JAK)-Inhibitoren.<br><br>Aufgrund eingeschränkter Wirksamkeit infolge eines sowohl primären wie auch sekundären Therapieversagen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen der aktuell verfügbaren Medikation ist der Bedarf an effektiven Therapieoptionen für Patient:innen mit CU hoch(15, 16). Vor allem für Jugendliche ist das Therapiespektrum mit lediglich zwei zugelassenen Wirkstoffen des gleichen Wirkmechanismus (die Tumornekrosefaktor (TNF)-α-Antagonisten Infliximab und Adalimumab) sehr eingeschränkt. Dazu kommt, dass Infliximab nur eine Zulassung für Jugendliche mit schwerer CU besitzt.<br><br>Etrasimod ist zugelassen für Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU ab 16 Jahren, bei denen eine vorherige Behandlung mit konventioneller Therapie oder Biologikum versagt hat oder aufgrund von Kontraindikationen oder anderen Anwendungsbeschränkungen nicht zur Verfügung steht. Etrasimod stellt somit eine hochwirksame Ergänzung der Therapiemöglichkeiten für CU dar (17).<br><br>Die Therapie mit Etrasimod erreicht hohe Ansprechraten während der Induktionsphase sowie eine langanhaltende und steroidfreie Remission. Bereits nach zwei Tagen kommt es zu einem Rückgang der gastrointesti- | |

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| nalen Symptome und einer Verbesserung der Lebensqualität. Zudem kann eine mukosale Heilung erzielt werden (18–20). Gleichzeitig weist Etrasimod ein günstiges Sicherheitsprofil auf: Das Langzeitsicherheitsprofil, das einen Expositionszeitraum von bis zu 2,5 Jahren umfasst, zeigt, dass die Infektionsraten auf dem Niveau des Placebos bleiben. Eine Dosistitration, wie sie bei anderen S1P-Rezptormoduatoren aufgrund des Bradykardie-Risikos angewandt wird, ist bei Etrasimod nicht notwendig. Da Etrasimod kein immunogenes Potential besitzt, besteht ein vernachlässigbares Risiko für Anti-Drug-Antikörper, welche vor allem bei Biologika zu einer Beeinträchtigung der Wirksamkeit und schließlich zum Therapieversagen führen können. Aufgrund der einfachen, oralen Einnahme von Etrasimod entfallen auch die infusionsbedingten Reaktionen bzw. Reaktionen an der Einstichstelle.<br><br>Mit Etrasimod steht Patient:innen ab 16 Jahren, die zuvor mit konventionellen Therapien oder bereits mit Biologika bzw. JAK-Inhibitoren behandelt wurden, eine wirksame und gut verträgliche Therapie mit einfacher, oraler Einnahme zur Verfügung. Vor allem für jugendliche Patient:innen, für die deutlich eingeschränktere Therapieoptionen vorhanden sind, erweitert Etrasimod die Therapiemöglichkeiten beträchtlich.<br><br>In dieser Stellungnahme werden folgende Themen adressiert:<br>• Berücksichtigung des Alters sowie der aktuellen Versorgung bei der Festlegung der Patientenpopulationen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)<br>• Aktualisierung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation aufgrund neuer Ergebnisse einer Sekundärdatenanalyse | |

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| • Darstellung der Therapiekosten von Adalimumab für Jugendliche i.H.v. 25.994,84 € (Jahr 1) bzw. 24.936,04 € (Folgejahre) | |
| **Berücksichtigung des Alters sowie der aktuellen Versorgung bei der Festlegung der Patientenpopulationen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)**<br><br>Der G-BA hat die folgende Patientenpopulationen und zugehörige zVT für Etrasimod in Abhängigkeit der Vorbehandlung festgelegt (21):<br><br>a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine **konventionelle Therapie** unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen<br><br>zVT Ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod<br><br>b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf ein **Biologikum** (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen<br><br>zVT Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder einen TNF-α-Antagonisten (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) | Anhand der etablierten Therapiealgorithmen und zugelassenen Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende Aufteilung der Patientengruppen vorgenommen:<br><br>c) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen<br>d) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen<br><br>Eine weitere Differenzierung der Patientenpopulation im Sinne von Personen, die auf jegliche biologische Therapien versagt haben, wird aufgrund fehlender abgrenzender Kriterien sowie fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen.<br><br>Für die zu bewertende Indikation der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa liegen umfangreiche publizierte Daten sowie Leitlinien vor.<br><br>Die konventionelle Behandlung der Colitis ulcerosa umfasst 5-Aminosalizylate, Azathioprin, Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin. Diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen kommen daher als |

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Pfizer vertritt die Ansicht, dass neben der Vorbehandlung auch das Alter bei der Bestimmung der Patientenpopulationen und der zugehörigen zVTen berücksichtigt werden sollte. Dies begründet sich darin, dass die europäischen Fachgesellschaften ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) und ESPGHAN (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) Leitlinien speziell für Kinder und Jugendliche herausgegeben haben.<br><br>Weiterhin sollten Mirikizumab bzw. Mirikizumab und Upadacitinib in den Patientenpopulationen der Erwachsenen als mögliche zVTen ergänzt werden. Dadurch werden die aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinie für Colitis Ulcerosa in der zVT berücksichtigt (25). Somit ergeben sich die folgenden Patientenpopulationen und zugehörige zVT:<br><br>a) **Erwachsene** mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine **konventionelle Therapie** unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen | zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Behandlungssituation nicht mehr in Betracht.<br><br>Demnach kommen noch als zugelassene medikamentöse Behandlungsoptionen TNF-α-Antagonisten (Adalimumab, Golimumab, Infliximab), Interleukin-Inhibitoren (Mirikizumab, Ustekinumab), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib), der Integrin-Inhibitor Vedolizumab sowie der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Ozanimod als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.<br><br>In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie[1] Colitis ulcerosa werden diese Wirkstoffe für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Therapie mit TNF-α-Antagonisten unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr darauf ansprechen, gleichermaßen empfohlen. Eine Priorisierung einzelner Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen wird aufgrund fehlender oder unzureichender Vergleichsdaten nicht vorgenommen.<br><br>Vor dem Hintergrund, dass der Einsatz von JAK-Inhibitoren mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden |

[1] Kucharzik T et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2). Z Gastroenterol 2024; 62: 769–858

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| zVT Ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Ustekinumab oder Vedolizumab oder *Mirikizumab* oder Ozanimod.<br><br>b) **Erwachsene** mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf ein **Biologikum** (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen<br><br>zVT Ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder einen JAK-Inhibitoren (Tofacitinib oder Filgotinib oder *Upadacitinib*) oder Ustekinumab oder *Mirikizumab* oder Ozanimod oder einen TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n).<br><br>c) **Jugendliche ab 16 Jahren** mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine **konventionelle Therapie** unzureichend an- | Nebenwirkungen assoziiert ist[2], haben jedoch Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib in der früheren Behandlungssituation, d.h. nach Versagen oder bei Unverträglichkeit auf eine konventionelle Therapie, aus Sicht des G-BA nicht denselben Stellenwert in der klinischen Versorgung, wie die anderen in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe. Die JAK-Inhibitoren Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe a) bestimmt.<br><br>Für Patientinnen und Patienten, die eine weitere Therapieeskalation und damit ein breiteres Spektrum an Therapiemöglichkeiten in dieser schwer einzustellenden Behandlungssituation benötigen, da sie bereits unzureichend auf ein Biologikum angesprochen oder dieses nicht vertragen haben (Patientengruppe b), werden die JAK-Inhibitoren Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der Vortherapie(n) als eine weitere geeignete Therapieoption angesehen und kommen daher für dieses Patientenkollektiv als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.<br><br>Nach Versagen auf eine vorangegangene Therapie mit einem Biologikum, v.a. für Wirkstoffe, die nicht zu der Wirkstoffklasse der TNF- |

[2] siehe Fachinformation zu Xeljanz (Tofacitinib) Stand Oktober 2023, Jyseleca (Filgotinib) Stand Juli 2024, Rinvoq (Upadacitinib) Stand Juli 2024

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| gesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen<br><br>zVT Adalimumab oder Infliximab.<br><br>d) **Jugendliche ab 16 Jahren** mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf ein **Biologikum** (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen<br><br>zVT Ein Wechsel der Therapie auf Adalimumab oder Infliximab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n).<br><br><u>Vorgeschlagene Änderung:</u><br><br>Die nachstehenden von Pfizer vorgeschlagenen Patientenpopulationen und zugehörige zVT sollten der Nutzenbewertung zugrunde gelegt werden.<br><br>a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen | α-Antagonisten gehören, ist die Evidenzlage insgesamt gering. Spezifische Therapieempfehlungen für diese Therapiesituation finden sich in der S3-Leitlinie[2] nur für ein Versagen auf TNF-α-Antagonisten. Bei primärem oder sekundärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-α-Antagonisten sollte nach einer möglichen Therapieintensivierung ein Wechsel auf Interleukin-Inhibitoren (Mirikizumab, Ustekinumab), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib), den Integrin-Inhibitor Vedolizumab, den Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Ozanimod oder Calcineurin-Inhibitoren erfolgen. Ein Wechsel auf einen alternativen TNF-α-Antagonisten wird nur bei sekundärem Versagen als eine der Therapieoptionen empfohlen. Calcineurin-Inhibitoren sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen.<br><br>Insgesamt wird in dieser Therapielinie ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse als zweckmäßig erachtet. Bei einem primären Versagen auf einen TNF-α-Antagonisten wird jedoch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse aufgrund der geringen Erfolgsrate nicht empfohlen. Grundsätzlich ist bei der Wahl des Wirkstoffes für Patientengruppe b) sowohl die Vortherapie als auch der Zulassungsstatus zu berücksichtigen.<br><br>Die Wirkstoffe Upadacitinib und Mirikizumab wurden erst vor kurzem in der Indikation Colitis ulcerosa zugelassen (Zulassung am 22. Juli 2022 bzw. am 26. Mai 2023). Für beide Wirkstoffe konnte im Rahmen der Nutzenbewertung jeweils kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Bisher besteht nur begrenzte Erfahrung mit diesen Wirkstoffen in der Versorgung, weshalb der Stellenwert nicht abschließend beurteilbar ist. Insgesamt kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, diese Wirkstoffe weder in |

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| zVT Ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Ustekinumab oder Vedolizumab oder Mirikizumab oder Ozanimod.<br><br>b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen<br><br>zVT Ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder einen JAK-Inhibitoren (Tofacitinib oder Filgotinib oder Upadacitinib) oder Ustekinumab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder einen TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n).<br><br>c) Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen<br><br>zVT Adalimumab oder Infliximab.<br><br>d) Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen | Patientengruppe a) noch in Patientengruppe b) als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.<br><br>Für den Einsatz von Escherichia coli lassen sich auf Basis der vorliegenden Evidenz keine Empfehlungen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa nach Versagen konventioneller Therapien oder einer Therapie mit Biologika ableiten.<br><br>Zudem wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Frage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt; diese jedoch nicht den Regelfall abbildet. Daher wird die operative Resektion für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.<br><br>In der Gesamtschau werden für Patientengruppe a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, die Wirkstoffe Adalimumab, Golimumab, Infliximab, , Ozanimod, Ustekinumab und Vedolizumab als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.<br><br>Für Patientengruppe b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, wird ein Wechsel der Therapie auf Adalimumab, Filgotinib, Golimumab, Infliximab, Ozanimod, Tofacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dabei ist für alle Optionen |

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| zVT | Ein Wechsel der Therapie auf Adalimumab oder Infliximab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n). | sowohl die jeweils erfolgte Vortherapie als auch die Zulassung der jeweiligen Wirkstoffe zu berücksichtigen. So sind für 16- und 17-Jährige nur die TNF-α-Antagonisten Adalimumab und Infliximab (nur bei schwerer Colitis ulcerosa) zugelassen. Folglich kommen auch nur diese Wirkstoffe in beiden Patientengruppen als zweckmäßige Therapieoptionen für 16- und 17-Jährige in Betracht. |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| Seite II.10<br>Zeile 12f. (Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation) | **Aktualisierung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation aufgrund neuer Ergebnisse einer Sekundärdatenanalyse**<br><br><u>Anmerkung des IQWiG:</u><br>***„Zu Schritt 1: Prävalenz von Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit Colitis ulcerosa in Deutschland***<br>*(…) Für einen Abgleich der vom pU zugrunde gelegten Prävalenz wird die Publikation von Holstiege et al. [7] herangezogen. Dort kann ein Prävalenzanteil von 0,37 % für das Jahr 2018 entnommen werden. (…) Anhand dieses Abgleichs ist die vom pU zugrunde gelegte Untergrenze zur Prävalenz unterschätzt und die Obergrenze überschätzt. (…) Der pU multipliziert für die Hochrechnung Prävalenzraten, die sämtliche Altersklassen umfassen, mit der Gesamtheit der Bevölkerung ab 16 Jahren. Dies ist nicht sachgerecht, da sich die Prävalenzraten in Abhängigkeit vom Alter unterscheiden [8].* | Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).<br><br>Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A24-42) zugrunde gelegt. Darüber hinaus wurde eine weitere Quelle, die vom pharmazeutischen Unternehmer im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereicht wurde, berücksichtigt. Die Quelle von Dignass et al. liefert neue Daten zur Prävalenz der Colitis ulcerosa bei Erwachsenen in der GKV im Jahr 2022, die aufgrund ihrer Aktualität bevorzugt werden. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass die alleinige Berücksichtigung des Anteilswerts von 8,8 % – statt einer Spanne von 3,9 % bis 8,8 % – für Patientinnen und Patienten mit Biologika-Verordnung sachgerecht ist. Zusätzlich werden in Ermangelung geeigneterer Daten für die Aufteilung auf die Patientengruppen a und b die bisherigen Anteilswerte 66 % bzw. 34 % veranschlagt.<br><br>Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ist insgesamt dennoch mit Unsicherheiten behaftet. Zum einen werden ausschließlich Erwachsene berücksichtigt, wobei die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Alter von 16 und 17 Jahren als verhältnismäßig klein eingeschätzt wird. Zum anderen bleiben in der der Berechnung zugrundeliegenden Routinedatenanalyse Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die auf eine konventionelle Therapie |

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | *„**Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit aktiver Colitis ulcerosa, für die die Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist***<br><br>*Die Unsicherheit zu den Anteilswerten (3,9 % bis 8,35 %) wurde in der damaligen Dossierbewertung adressiert [9]. Zudem wurde in der Dossierbewertung zu Mirikizumab aus dem Jahr 2023 [10] darauf hingewiesen, dass der Anteilswert näher bei 8,8 % zu erwarten ist. Für diese Einschätzung wurde die Publikation von Holstiege et al. [7] herangezogen. (…) Der Anteilswert könnte sich seit dem Jahr 2018 (8,8 %) bis zum Jahr 2024 weiterhin erhöht haben.*<br><br>***Zu Schritt 3: Aufteilung der Zielpopulation in Fragestellung 1 und 2***<br><br>*Die aus dem Dossier im Verfahren zu Tofacitinib [5] herangezogenen Anteilswerte aus einer vom damaligen pU in Auftrag gegebenen GKV-Routinedatenanalyse (66 % für Fragestellung 1 und 34 % für Fragestellung 2) berücksichtigen ausschließlich Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr ein Biologikum erhalten haben. Aufgrund dieser Operationalisierung bleiben diejenigen Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1 unberücksichtigt, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, jedoch (noch) nicht auf Biologikum umgestellt wurden.* | unzureichend angesprochen haben, jedoch (noch) nicht auf ein Biologikum umgestellt wurden. |

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | *Die für diesen Schritt herangezogenen Anteilswerte und folglich die daraus berechneten Anzahlen der Patientinnen und Patienten für die Fragestellungen 1 und 2 sind mit Unsicherheit behaftet. (…)“*<br><br><u>Anmerkung von Pfizer:</u><br>Im vorliegenden Nutzendossier wird die Zielpopulation über mehrere Schritte hergeleitet.<br>Die vom IQWiG mehrfach erwähnte Publikation von Holstiege et al. (8) wird im Nutzendossier als eine Quelle zur Prävalenz berücksichtigt. Die Informationen daraus werden bei der Berechnung der gemittelten Prävalenz berücksichtigt. Die in der Publikation ermittelte Prävalenz von 0,372 % weicht nur marginal vom errechneten Mittelwert der Prävalenzen sämtlicher identifizierter Quellen ab, der im Nutzendossier mit 0,38 % angegeben wurde.<br>Nun liegen Ergebnisse einer Sekundärdatenanalyse vor, die eine aktuelle Abschätzung der Periodenprävalenz sowie eine Aufteilung der Zielpopulation auf die Patientenpopulationen ermöglicht. Dazu wurden Abrechnungsdaten von 4,1 Mio. gesetzlich Versicherten der | |

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Jahre 2015-2022 aus der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) ausgewertet(26).<br><br>Aus der Sekundärdatenanalyse wurde eine Prävalenz für CU bei Erwachsenen von 0,492 % geschätzt. Diese liegt innerhalb der im Nutzendossier berichteten Spanne zur Prävalenz (0,26 %-0,53 %) und wurde als weitere Quelle für die Berechnung der Prävalenz genutzt, sodass der Mittelwert über alle identifizierten Angaben zur Prävalenz nun 0,39 % beträgt (27).<br><br>Für die Aktualisierung der Herleitung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation wird der vom IQWiG erwähnte Anteilswert an Patient:innen, für die eine Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist, als neue Obergrenze verwendet. Dieser beträgt 8,8 % und wurde aus der Publikation von Holstiege et al. 2007 entnommen (8).<br><br>Die Sekundärdatenanalyse liefert zudem aktuelle Daten zu den Anteilswerten der Patient:innen, für die eine Therapie mit einem Biologikum angezeigt ist (Anzahl Patient:innen aus Berechnungsschritt 3 des Nutzendossiers) (26). Um die Unsicherheit abzubilden, die durch das Fehlen einer eindeutigen Definition eines unzureichenden Therapieansprechens auf eine fortgeschrittene Therapie vorhanden ist, wurde eine Spanne ermittelt: Es mussten entweder mind. 1 Krite- | |

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | rium, mind. 2 Kriterien oder mind. 3 Kriterien des Therapieversagens nach (28) zutreffen. Die Kriterien sind Therapieabbruch, eine Therapieumstellung, eine Dosiseskalation, eine Augmentation mit konventionellen Therapien, eine längere Anwendung von Kortikosteroiden, ein CU-bedingter Krankenhausaufenthalt oder eine CU-bedingte Operation. Zudem wurden Verschreibungen für Durchfall als ein zusätzliches Kriterium für Therapieversagen gewertet.<br><br>Von allen Patient:innen, die mit einer fortgeschrittenen Therapie behandelt werden, haben im Mittel ca. 39,3 % zuvor auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen, und ca. 60,7 % der Patient:innen haben zuvor auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen (26, 27).<br><br>Durch die Ergebnisse der aktuellen Analyse verändert sich das Verhältnis zwischen den Patientenpopulationen (Therapieversagen gegenüber konventioneller Therapie vs. Biologikum) deutlich. Diese Entwicklung ist durch eine veränderte Behandlungslandschaft zu erklären. Mittlerweile sind mehr fortgeschrittene Therapien verfügbar. Darüber hinaus berücksichtigt die nun publizierte Sekundärdatenanalyse das unzureichende Ansprechen auf vorherige Therapien mit festgelegten Kriterien. Diese Kriterien werden auch im klinischen Alltag zur Beurteilung des Therapieerfolges angewendet und geben so | |

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

<table>
<tr><th>Seite,<br>Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>ein realistisches Bild des Anteils von Patient:innen mit unzureichendem Ansprechen auf eine fortgeschrittene Therapie wieder. Im Folgenden werden alle Schritte der Herleitung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation mit den aktuellen Zahlen dargestellt (im Vergleich zu Nutzendossier geänderte Anteilswerte sind markiert):<br><br>Tabelle 1: Herleitung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation mit aktualisierter Prävalenz und neuer Gewichtung der Therapieversager
<table>
<tr><th>Schritt</th><th></th><th>Mittel-wert</th><th>Unter-grenze</th><th>Ober-grenze</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Schritt 1</td><td>Perioden-Prävalenzraten CU (ICD-10-Code K51.-) für ≥ 16 Jährige in Deutschland in %</td><td>0,39</td><td>0,26</td><td>0,53</td></tr>
<tr><td>Anzahl der CU-Patient:innen ≥ 16 Jahre in Deutschland</td><td>277.932</td><td>188.440</td><td>379.030</td></tr>
<tr><td>… ≥ 16 bis <18 Jahre</td><td>5.986</td><td>4.059</td><td>8.163</td></tr>
<tr><td>… ≥ 18 Jahre</td><td>271.946</td><td>184.382</td><td>370.867</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Schritt 2 | Anteil Patient:innen ≥ 16 Jahre mit einer CU-Erkrankung, der mit einem Biologikum behandelt wird in % | 6,12 | 3,90 | **8,80** |
| | | Anzahl Patient:innen ≥ 16 Jahre mit einer aktiven CU, die mit einem Biologikum behandelt werden | 17.009 | 7.349 | 33.355 |
| | | … ≥ 16 bis < 18 Jahre | 366 | 158 | 718 |
| | | … ≥ 18 Jahre | 16.643 | 7.191 | 32.636 |
| | Schritt 3a | Anteil Patient:innen ≥ 16 Jahre mit einer CU-Erkrankung, der mit einem Biologikum behandelt wird und zuvor auf konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen hat oder diese nicht verträgt in % (Teilpopulation a und c) | **39,0** | **18,4** | **59,6** |

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Anzahl der CU-Patient:innen ≥ 16 Jahre in Deutschland | 6.631 | 1.351 | 19.876 |
| | … ≥ 16 bis < 18 Jahre | 143 | 29 | 428 |
| | … ≥ 18 Jahre | 6.488 | 1.322 | 19.448 |
| Schritt 3b | Anteil Patient:innen ≥ 16 Jahre mit einer CU-Erkrankung, der auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen hat oder diese nicht verträgt in % (Teilpopulation b und d) | **61,0** | **40,4** | **81,6** |
| | Anzahl der CU-Patient:innen ≥ 16 Jahre in Deutschland | 10.378 | 2.970 | 27.224 |
| | … ≥ 16 bis < 18 Jahre | 224 | 64 | 586 |
| | … ≥ 18 Jahre | 25.275 | 2.869 | 26.637 |
| Schritt 4 | Anteil Versicherter in der GKV an der Gesamtbevölkerung in % | 87,28 | 87,28 | 87,28 |

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

<table>
<tr><th>Seite,<br>Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>Teilpopulation a)</td><td>5.663</td><td>1.154</td><td>16.975</td></tr>
<tr><td></td><td>Teilpopulation b)</td><td>8.863</td><td>2.536</td><td>23.250</td></tr>
<tr><td></td><td>Teilpopulation c)</td><td>125</td><td>25</td><td>374</td></tr>
<tr><td></td><td>Teilpopulation d)</td><td>195</td><td>56</td><td>512</td></tr>
<tr><td colspan="5">CU: Colitis ulcerosa; GKV: gesetzliche Krankenversicherung<br>Markierte Anteilswerte unterscheiden sich von den im Nutzendossier genannten Anteilen</td></tr>
</table>
<br><u>Vorgeschlagene Änderung:</u><br><br>Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Sekundärdatenanalyse, die u.a. aktuelle Daten zum Anteil der Patient:innen, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen, liefert, ergibt sich die folgende aktuelle Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation:</td><td></td></tr>
</table>

Tabelle 2: Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation mit neuer Gewichtung der Therapieversager

| **Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)** | **Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)** | **Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)** |
|---|---|---|
| Teilpopulation a):<br>**Erwachsene** Patient:innen, die auf **konventionelle Therapie** unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen | 6.488 (1.322-19.448) | 5.663 (1.154-16.975) |
| Teilpopulation b):<br>**Erwachsene** Patient:innen, die auf ein **Biologikum** unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen | 10.155 (2.906-26.637) | 8.863 (2.536-23.250) |
| Teilpopulation c):<br>**Patient:innen von ≥ 16 und < 18 Jahren**, die auf **konventionelle Therapie** unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen | 143 (29-428) | 125 (25-374) |
| Teilpopulation d):<br>**Patient:innen von ≥ 16 und < 18 Jahren**, die auf ein **Biologikum** unzureichend oder gar nicht | 224 (64-586) | 195 (56-512) |

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | angesprochen haben oder diese nicht vertragen \| \| <br>a: Patientenpopulation des gesamten Anwendungsgebiets<br>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | |
| Seite II.14<br>Zeile 29f. | **Darstellung der Therapiekosten von Adalimumab für Jugendliche i.H.v. 25.994,84 € (Jahr 1) bzw. 24.936,04 € (Folgejahre)**<br><br><u>Anmerkung des IQWiG:</u><br>*„(…) Für Adalimumab macht der pU ausschließlich für Erwachsene Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch, obwohl zusätzlich Angaben für die Altersgruppe der 16- und 17-Jährigen der Fachinformation zu entnehmen sind [20]. Diese unterscheiden sich zum Teil von denen der Erwachsenen. (…)“*<br><u>Anmerkung von Pfizer:</u><br>Die empfohlene Induktionsdosis für Adalimumab für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg beträgt 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2. Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 80 mg als subkutane Injektion jede | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | zweite Woche. Damit ergeben sich 26,1 Behandlungstage pro Jahr sowie ein Jahresverbrauch von 2.168 mg im ersten Jahr und 2.084 mg in den Folgejahren. Die Kosten für Adalimumab belaufen sich somit für Jugendliche im Alter von 16-17 Jahren damit im ersten Jahr auf 25.782,83 € und in den Folgejahren auf 24.830,43 €.<br><br>Addiert man die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die auch im Nutzendossier zugrunde gelegt werden, erhält man die Therapiekosten für Adalimumab für Jugendliche im Alter von 16-17 Jahren in Höhe von 25.994,84 € im ersten Jahr und 24.936,04 € in den Folgejahren.<br><br><u>Vorgeschlagene Änderung:</u><br><br>Die Therapiekosten von Adalimumab für Jugendliche liegen in der im Nutzendossier angegebenen Spanne der Therapiekosten von Adalimumab. Es sind keine Änderungen notwendig, die Therapiekosten für Jugendlichen wurden aus Gründen der Vollständigkeit hier separat berichtet. | |

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

<table>
<tr><th>Seite,<br>Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für Adalimumab<br><table>
<tr><th>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</th><th>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</th></tr>
<tr><td>Teilpopulation a) und b):<br>Erwachsene Patient:innen, die auf a) konventionelle Therapie bzw. b) ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen</td><td>1. Jahr:<br>14.532,01 € - 26.947,24 €<br>Folgejahr:<br>12.520,82 € - 24.936,04 €</td></tr>
<tr><td>Teilpopulation c) und d):<br>Patient:innen von ≥ 16 und < 18 Jahren, die auf c) konventionelle Therapie bzw. d) ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen</td><td>1. Jahr:<br>25.994,84 €<br>Folgejahr:<br>24.936,04 €</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
</table>

**Literaturverzeichnis**


1. Roose L, D'cunja J, Biedermann L. Colitis ulcerosa. Praxis (Bern 1994) 2016; 105(11):607–15.

2. Buderus S, Scholz D, Behrens R, Classen M, Laffolie J de, Keller K-M et al. Inflammatory Bowel Disease in Pediatric Patients. Dtsch Arztebl International 2015; 112(8):121–7.

3. Armuzzi A, Liguori G. Quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis and the impact of treatment: A narrative review. Dig Liver Dis 2021; 53(7):803–8.

4. Wolfe BJ, Sirois FM. Beyond standard quality of life measures: the subjective experiences of liv-ing with inflammatory bowel disease. Qual Life Res 2008; 17(6):877–86.

5. Devlen J, Beusterien K, Yen L, Ahmed A, Cheifetz AS, Moss AC. The burden of inflammatory bowel disease: a patient-reported qualitative analysis and development of a conceptual model. Inflamm Bowel Dis 2014; 20(3):545–52.

6. Stallmach A, Häuser W, L'hoest H, Marschall U. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung: In: BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell 2012; 2012.

7. Mueller S, Khalid M, Patel H, Wilke T, Dittmar A. P662 A retrospective claims analysis on the prevalence and incidence of ulcerative colitis in Germany and the frequency of advanced therapy use. Journal of Crohn's and Colitis 2021; 15(Supplement_1):S587-S588.

8. Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK, Kohring C, Dammertz L, Bätzing J. Bundesweite Verordnungs-trends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018; 2021 [Abge-rufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/117/VA_21-03_Bericht_Biologika_V2-2021-05-12.pdf.

9. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease. Dtsch Arz-tebl Int 2016; 113(5):72–82.

10. Kaufmännische Krankenkasse. KKH-Versicherte mit CED-chronisch-entzündlichen Darmerkran-kungen (Colitis ulcerosa /ICD-Schlüssel K51 und Morbus Crohn/ICD-Schlüssel K50) in den einzelnen Ländern 2015; 2015.

11. Hein R, Köster I, Küpper-Nybelen J, Schubert I. Abschlussbericht Takeda Pharma Vertrieb GmbH: Epidemiologie, Versorgung und Kostenschätzung für Patienten mit Morbus Crohn und Coli-tis ulcerosa; 2015.

12. Grandt Daniel, Schubert I. BARMER GEK Arzneimittelreport 2016; 2016 [Abgerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.barmer.de/resource/blob/1026452/5d1b2964c4fe2dc9de815c357fda7dc8/barmer-gek-arzneimittel-report-2016-data.pdf.

13. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.1): Februar 2023 – AWMF-Registriernummer: 021-009; 2023 [Ab-gerufen am: 20.02.2024]. Abrufbar unter: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009l_S3_Colitis-ulcerosa_2023-03.pdf.

14. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V et al. ECCO Guidelines on Ther-apeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J Crohns Colitis 2022; 16(1):2–17.

15. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. Gastroenter-ology 2011; 141(4):1194–201.

16. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: re-sults from a Norwegian population-based cohort. Gastroenterology 2007; 133(2):412–22.

17. Pfizer Europe MA EEIG. Velsipity®2mg Filmtabletten: Fachinformation: Stand Februar 2024; 2024 [Data on File].

18. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, Chiorean M, Vermeire S, Lee SD et al. Efficacy and Safe-ty of Etrasimod in a Phase 2 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. Gastroenterology 2020; 158(3):550–61.

19. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Panes J, Yarur A et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. The Lancet 2023; 401(10383):1159–71.

20. Vermeire S, Chiorean M, Panés J, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, Sands BE et al. Long-term Safety and Efficacy of Etrasimod for Ulcerative Colitis: Results from the Open-label Extension of the OASIS Study. J Crohns Colitis 2021; 15(6):950–9.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Etrasimod (Colitis ulcerosa, ≥ 16 Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss: Zweckmäßige Verleichsherapie; 2024 [Abgerufen am: 15.07.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1072/#zweckmaessige-vergleichstherapie.

22. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. J Pediatr Gastro-enterol Nutr 2012; 55(3):340–61.

23. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, Carpi JM de, Bronsky J et al. Manage-ment of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 67(2):257–91.

24. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, Carpi JM de, Bronsky J et al. Manage-ment of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediat-ric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 67(2):292–310.

25. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2). Z Gastroenterol 2024; 62(5):769–858.

26. Dignass A, Blumenstein I, Schwedhelm C, Strassen K, Berger L, Marquardt S et al. Evaluating Inadequate Therapy Response in Ulcerative Colitis Adult Patients: A Retrospective Analysis of Ger-man Health Claims Data on Advanced Therapy Initiation. medRxiv [Preprint] 2024.

27. Pfizer Pharma GmbH. Aktualisierte Herleitung der Zielpopulation; 2024 [Data on File].

28. Bokemeyer B, Picker N, Wilke T, Rosin L, Patel H. Inadequate Response, Treatment Patterns, Health Care Utilization, and Associated Costs in Patients With Ulcerative Colitis: Retrospective Co-hort Study Based on German Claims Data. Inflamm Bowel Dis 2022; 28(11):1647–57.

## 5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| | |
|---|---|
| Datum | 16.07.2024 |
| Stellungnahme zu | Etrasimod – Velsipity® (*2024-04-15-D-1051*) |
| Stellungnahme von | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG<br>Binger Str. 173<br>55216 Ingelheim am Rhein |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Am 15.07.2024 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Etrasimod im folgendem neuen Anwendungs-gebiet:<br><br>Etrasimod ist angezeigt für die Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen (Europäische Kommission, 2024; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024).<br><br>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend in jeweils beiden Fragestellungen zu folgendem Ergebnis:<br><br>Zusatznutzen nicht belegt<br><br>(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024)<br><br>Als forschendes Unternehmen ist Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend Boehringer genannt), Teil der weltweiten Anstrengungen hinsichtlich der Behandlung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Die Initiativen von Boehringer beinhalten auch die Forschung und Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung von Morbus Crohn.<br><br>Boehringer nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Etrasimod. | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| **1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern**<br><br>Das IQWiG konnte im Rahmen der Nutzenbewertung von Etrasimod keinen medizinisch-fachlichen Berater einbeziehen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024).<br><br>Die fehlende Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG wird von Boehringer bedauert. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch einzelne, individuelle Meinungen beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen. | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |
| **2. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten**<br><br>Boehringer begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für Boehringer stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren. | |
| **3. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung** | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.<br><br>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.<br><br>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden. | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | |

## Literaturverzeichnis

[1]. Europäische Kommission. (2024). Velsipity - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved July 16, 2024, from https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/velsipity-epar-product-information_de.pdf

[2]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2024). Etrasimod (Colitis ulcerosa). Retrieved July 16, 2024, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7613/2024-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Etrasimod_D-1051.pdf

## 5.3 Stellungnahme der Galapagos Biopharma Germany GmbH

| | |
|---|---|
| Datum | 23. Juli 2024 |
| Stellungnahme zu | Etrasimod/Velspity |
| Stellungnahme von | *Galapagos Biopharma Germany GmbH* |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Am 15.07.2024 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Etrasimod (Velspity®) gemäß § 35a SGB V (1). Der Wirkstoff wurde am 16.02.2024 erstmals von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen und in der Indikation Colitis ulcerosa (CU) bewertet. Galapagos nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG für den Wirkstoff Etrasimod (Velspity®) in der Indikation CU vom 15.07.2024. | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| -II.15-II.17 | **Kosten der Therapie für die GKV**<br><br><u>Anmerkungen des IQWiG:</u><br><br>Galapagos bezieht im Nachgang Position zu folgenden Anmerkungen des IQWiG:<br><br>*„Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Etrasimod und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien macht der pU jeweils Angaben sowohl für das 1. Jahr (ggf. inkl. Induktionsphase) als auch je Folgejahr. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben je Folgejahr dargestellt und bewertet. Der Grund hierfür ist, dass den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen ist und somit von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen wird, in der die mit der Induktion verbundenen Kosten in den Folgejahren nicht anfallen. Der pU macht zusätzlich Angaben zu den Wirkstoffen Upadacitinib und Mirikizumab. Diese werden nicht bewertet, da Upadacitinib und Mirikizumab nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind.*<br><br>*[…]*<br><br>*Die empfohlene Dosis von Adalimumab beträgt für Erwachsene nach der Induktionsphase 40 mg (subkutane Injektion) jede 2. Woche [20]. Laut Fachinformation können einige Patientinnen und Patienten von einer Erhöhung der Dosierung profitieren, siehe dazu Abschnitt II 2.1. Für Jugendliche* | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | *mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg beträgt die Erhaltungsdosis 80 mg jede 2. Woche. Der pU legt einen Gesamtjahresverbrauch von 1044 mg bzw. 2084 mg zugrunde. Diese Spanne ist als Gesamtspanne über beide Altersgruppen hinweg (Erwachsene und 16- und 17-Jährige) in der Größenordnung plausibel. Für Golimumab, Ustekinumab und Vedolizumab (i. v.) besteht laut Fachinformation bei einem unzureichenden oder nachlassenden Ansprechen die Möglichkeit, die Dosis bzw. die Dosisfrequenz zu erhöhen. Dies berücksichtigt der pU anhand einer Obergrenze zum Verbrauch. Für Tofacitinib beträgt die empfohlene Dosis gemäß Fachinformation [29] für die Erhaltungstherapie 2-mal täglich 5 mg, welche der pU als Untergrenze ansetzt. Als Obergrenze setzt der pU die Dosis von 2-mal täglich 10 mg an. Diese höhere Dosis kann für die Erhaltungstherapie gemäß Fachinformation [29] jedoch nur bei Patientinnen und Patienten ohne erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und Malignome in Betracht gezogen werden, wenn das Ansprechen auf 2-mal täglich 5 mg Tofacitinib nachlässt und die Patientin bzw. der Patient auf andere Behandlungsoptionen für Colitis ulcerosa, z. B. eine Therapie mit TNF-Inhibitoren, nicht angesprochen hat. Darüber hinaus sollte eine Erhaltungstherapie mit 2-mal täglich 10 mg Tofacitinib gemäß Fachinformation so kurz wie möglich gehalten werden, denn es sollte die niedrigste wirksame Dosis für den Erhalt des Ansprechens gewählt werden [29]. Vor diesem Hintergrund ist die Obergrenze für den Regelfall nicht zu veranschlagen.“* | |

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | *[…]*<br>*„Es ergeben sich für Adalimumab, Golimumab und Infliximab (i. v.) bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Basis des jeweiligen Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben. Für Infliximab (i. v.) steht zudem eine etwas wirtschaftlichere Packungsgröße zur Verfügung.“*<br><br><u>Position Galapagos:</u><br>Bei der vorliegenden Indikation CU handelt es sich um eine chronische und lebenslang bestehende Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Das Therapieschema der bestehenden Therapieoptionen, die zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei jugendlichen und erwachsenen Patienten ab 16 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben, zugelassen sind, sieht in den überwiegenden Fällen eine Induktionsphase gefolgt von einer Erhaltungsphase vor (2-17). Dies führt zu abweichenden Jahrestherapiekosten im 1. Behandlungsjahr im Vergleich zu den Folgejahren, da die Dosierung, und somit der Verbrauch, innerhalb der Induktionsphase regelhaft höher ist. Das | |

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | IQWIG hat für die Darstellung der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels Etrasimod sowie für die zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Tofacitinib, Ustekinumab, Vedolizumab, Ozanimod und Filgotinib jedoch ausschließlich die Erhaltungstherapie betrachtet (1). Da Galapagos ergänzend die Therapien mit Upadacitinib sowie Mirikizumab als gleichermaßen zweckmäßig ansieht, sind aus Sicht von Galapagos ergänzend die Jahrestherapiekosten der beiden genannten Therapien darzustellen. Daher werden diese fortan ebenfalls unter dem Begriff der zVT eingeschlossen.<br><br>Eine ausschließliche Darstellung und Bewertung der Kosten für die Erhaltungstherapie bzw. der Folgejahre ist aus Sicht von Galapagos nicht sachgerecht. Dies ist dadurch begründet, dass die Behandlung im vorliegenden Indikationsgebiet vielfach durch unterschiedliche Dosierungen und Intervalle in der Induktions- und der Erhaltungstherapie bzw. einer möglichen zusätzlichen Reinduktionsphase gekennzeichnet ist. Viele der Patientinnen und Patienten sprechen bereits innerhalb des ersten Jahres nicht mehr auf ihre Therapien an und die entsprechenden Dosierungen bzw. deren Frequenz werden gemäß Fachinformation erhöht. Der daraus resultierende gestei- | |

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | gerte Wirkstoffverbrauch führt zu höheren Jahrestherapiekosten während des ersten Behandlungsjahres für die GKV (18).<br><br>Aus Real-World-Daten einer retroperspektiven Kohortenstudie, basierend auf Krankenkassendaten der AOK Plus (Behandlungszeitraum von 2015 bis 2019), geht hervor, dass 75 % der Patienten innerhalb eines Jahres ein unzureichendes Ansprechen auf ihre Therapie zeigen (Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Tofacitinib, Vedolizumab). Jeder zweite Patient sprach bereits nach 4,8 Monaten unzureichend an (19). Aus *Danese et al.* (2019) geht zudem hervor, dass 19 % - 58 % der Patienten bereits während der Induktionsphase einer Therapie mit TNF-α-Inhibitoren versagen. Hinzu kommt, dass einige der Patienten, die initial auf diese Therapie angesprochen haben, diese aufgrund eines sekundären Therapieversagens (17 % - 22 %) oder aufgrund unerwünschter Ereignisse (<10 %) abbrechen müssen (20). So konnte beispielsweise in einer „Real-World-Beobachtung“ aus Graz bei Patienten mit CU in nur ca. 50 % der Fälle nach einem Jahr noch eine Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor fortgeführt werden (21). Klinische Experten sowie der Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng) bestätigen, dass das unzureichende Ansprechen und der Wirkverlust ein häufig auftretendes Problem in der Versorgungsrealität darstellt (22, 23). | |

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Bei den zVT Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Upadacitinib, Ustekinumab, Mirikizumab und Vedolizumab besteht gemäß der jeweiligen Fachinformation die Besonderheit, dass bei Nicht-Ansprechen auf die niedrigste mögliche Erhaltungsdosis oder bei einem Wirkverlust, die Dosierung angepasst werden kann (2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 15, 16). Der Patient erhält dabei entweder eine erhöhte Wirkstoffmenge des Arzneimittels pro Gabe, die Frequenz der Verabreichung wird gesteigert oder der Wirkstoff wird mit einer erhöhten Wirkstoffmenge reinduziert. Im Folgenden werden alle diese Fälle unter dem in der Literatur üblichen Begriff der Dosiseskalation zusammengefasst.<br><br>Der bng erachtet die Eskalationen der Dosis als notwendig, da etwa 50 % der Patienten mit CU von der Basistherapie nicht in einem hinreichenden Ausmaß und nicht auf längere Sicht profitieren (24). Die Ausschöpfung der maximalen Dosierung ist gängige Praxis, wie auch aus den Krankenkassendaten der AOK Plus hervorgeht (19). Gemäß *Danese et al.* (2019) erfolgt bei rund 19 % - 40 % der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU in den ersten zwei Jahren eine Dosisanpassung (20).<br><br>Durch die Dosiseskalation kumuliert sich die verabreichte Wirkstoffmenge und somit der Jahresverbrauch, und damit steigen respektive | |

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | die Jahrestherapiekosten des jeweiligen Arzneimittels. Infolgedessen sollten die Jahrestherapiekosten als Spanne angegeben werden, um die zulassungskonforme therapeutische Option der Dosiseskalation abzubilden und die Versorgungsrealität widerzuspiegeln.<br><br>Berücksichtigt man die abweichende Dosierung der Induktion im ersten Therapiejahr sowie die regelhaft genutzte Möglichkeit der Dosiseskalation gemäß Fachinformation in den Folgejahren, so ergeben sich für Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Vedolizumab, Ustekinumab, Ozanimod, Tofacitinib, Filgotinib, Upadacitinib und Mirikizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU die im Folgenden dargestellten Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr. Es werden nachfolgend ausschließlich die Jahrestherapiekosten für erwachsene Patientinnen und Patienten dargestellt, da neben Etrasimod lediglich die TNF-α-Inhibitoren Adalimumab und Infliximab i.v. zur Behandlung von jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren zugelassen sind (2, 3, 8, 17). Somit ist der entsprechende Anteil an Patientinnen und Patienten, die 16 oder 17 Jahre alt sind und eine der drei Therapien erhalten sehr klein und wird in der Kostendarstellung nicht weiter berücksichtigt:<br><br>Tabelle 1: Jahrestherapiekosten des zu bewertendes Arzneimittels sowie der zVT | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Arzneimittelkosten[a] pro Patient pro Jahr in €[a b] |
|---|---|
| *Zu bewertendes Arzneimittel* | |
| Etrasimod | Erstes Therapiejahr:<br>14.696,50 € |
| | Folgejahre:<br>14.696,50 € |
| *Zweckmäßige Vergleichstherapie* | |
| Adalimumab | Erstes Therapiejahr:<br>14.515,38 € |
| | Folgejahre[c]:<br>12.179,57 € - 24.359,14 € |
| Golimumab | Erstes Therapiejahr:<br>13.921,91 €[d] |
| | Folgejahre:<br>11.066,63 – 19.784,65 €[e] |
| Infliximab (i.v.) | Erstes Therapiejahr[f]:<br>24.469,83 € |
| | Folgejahre[f]:<br>18.190,40 € |
| Infliximab (s.c.) | Erstes Therapiejahr[g]:<br>20.518,69 € |
| | Folgejahre:<br>16.879,25 € |
| Filgotinib | Erstes Therapiejahr:<br>11.661,26 € |

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|

| | |
|---|---|
| | Folgejahre:<br>11.661,26 € |
| Tofacitinib | Erstes Therapiejahr:<br>13.484,17 € |
| | Folgejahre:<br>11.720,23 € |
| Upadacitinib | Erstes Therapiejahr:<br>16.308,11 € |
| | Folgejahre[h]:<br>14.249,56 € - 18.186,65 € |
| Ustekinumab | Erstes Therapiejahr:<br>32.453,08 € |
| | Folgejahre[i]:<br>18.888,23 € - 28.332,34 € |
| Vedolizumab (i.v.) | Erstes Therapiejahr:<br>20.189,48 € |
| | Folgejahre[j]:<br>15.008,47 € - 30.016,95 € |
| Vedolizumab (s.c.) | Erstes Therapiejahr[k]:<br>18.350,89 € |

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|

| | |
|---|---|
| | Folgejahre:<br>14.887,61 € |
| Ozanimod | Erstes Therapiejahr:<br>19.228,88 € |
| | Folgejahre:<br>19.211,37 € |
| Mirikizumab | Erstes Therapiejahr[l]:<br>20.103,85 € - 20.215,17 € |
| | Folgejahre[m]:<br>19.992,53 € - 20.103,85 € |

Datenstand Lauer Taxe: 15.07.2024

a: Zur Berechnung der durchschnittlichen Jahresverbrauchs wird die jeweils wirtschaftlichste Packungsgröße herangezogen sowie auf zwei Nachkommastellen gerundet.
b: Jahrestherapiekosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte, ohne Berücksichtigung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen
c: berücksichtigt in der Spanne sind die Dosierungen von alle 7 Tage 40 mg Adalimumab und alle 14 Tage 80 mg Adalimumab
d: berücksichtigt ist die Gabe von 200 mg Golimumab zu Woche 0, 100 mg Golimumab zu Woche 2 sowie 100 mg Golimumab zu Woche 8, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit 50 mg Golimumab alle 4 Wochen
e: berücksichtigt in der Spanne sind die Dosierungen von alle 4 Wochen 50 mg Golimumab und alle 4 Wochen 100 mg Golimumab
f: Dosierung berechnet auf Basis eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77 kg gemäß aktuellem Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes (25)
g: die Induktionsphase von Infliximab erfolgt gemäß Fachinformation i.v.
h: berücksichtigt in der Spanne sind die Dosierungen von einmal täglich 15 mg und 30 mg

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Upadacitinib in der Erhaltungsphase<br>i: berücksichtigt in der Spanne sind die Dosierungen von alle 12 Wochen 90 mg Ustekinumab s.c. und alle 8 Wochen 90 mg Ustekinumab s.c.<br>j: berücksichtigt in der Spanne sind die Dosierungen von alle 8 Wochen 300 mg i.v. Vedolizumab und alle 4 Wochen 300 mg i.v. Vedolizumab<br>k: die Induktionsphase von Vedolizumab erfolgt gemäß Fachinformation i.v.<br>l: berücksichtigt in der Spanne sind eine mögliche Verlängerung der Induktionsphase von 12 auf 24 Wochen, sowie die Dosierungen alle 4 Wochen von 200 mg Mirikizumab s.c. in der Erhaltungsphase<br>m: berücksichtigt in der Spanne sind eine Dosierungen alle 4 Wochen von 200 mg Mirikizumab s.c. in der Erhaltungsphase sowie eine Re-Induktion mit 300 mg i.v. alle 4 Wochen für maximal 3 Dosierungen<br>CU: Colitis ulcerosa; i.v.: intravenös; s.c.: subkutan<br><br>Die in der obigen Tabelle angegebenen Arzneimittelkosten weichen teilweise aufgrund der zum 01. Juli 2024 erfolgten Anpassung der Festbeträge für TNF-alpha-Inhibitoren von den Angaben des pharmazeutischen Unternehmer sowie von den in der Nutzenbewertung des IQWiG dargestellten Arzneimittelkosten ab (1, 26). | |

**Literaturverzeichnis**


1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mirikizumab (Colitis Ulcerosa), IQWiG-Berichte – Nr. 1653, Stand: 09. Oktober 2023.

2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Humira® 80 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Juni 2021.

3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Juni 2021.

4. Galapagos NV. Fachinformation Jyseleca® Filmtabletten. Stand: März 2023.

5. Takeda Pharma A/S. Fachinformation ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2023.

6. Takeda Pharma A/S. Fachinformation ENTYVIO® 108 mg Injektionslösung. 2023.

7. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten. Stand: Juli 2023.

8. Janssen Biologics B.V. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2022.

9. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® 100 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Stand: Mai 2023.

10. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Stand: Mai 2023.

11. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Zeposia® Hartkapseln. Stand: März 2023.

12. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2023.

13. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg Injektionslösung STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. 2023.

14. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 5 mg/ 10 mg Filmtabletten. Stand: März. 2023.

15. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Remsima® 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Remsima® 120 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Juli 2023.

16. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Omvoh® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2023.

17. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Velsipity® 2 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2024.

18. Galapagos Biopharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Filgotinib (Jyseleca®) Modul 3 A: Zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine

Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben. Stand: 01. Dezember 2021.

19. Bokemeyer B, Picker N, Wilke T, Rosin L, Patel H. Inadequate Response, Treatment Patterns, Health Care Utilization, and Associated Costs in Patients With Ulcerative Colitis: Retrospective Cohort Study Based on German Claims Data. Inflamm Bowel Dis. 2022;28(11):1647-57.

20. Danese S, Allez M, van Bodegraven AA, Dotan I, Gisbert JP, Hart A, et al. Unmet Medical Needs in Ulcerative Colitis: An Expert Group Consensus. Dig Dis. 2019;37(4):266-83.

21. Blesl A, Binder L, Hogenauer C, Wenzl H, Borenich A, Pregartner G, et al. Limited long-term treatment persistence of first anti-TNF therapy in 538 patients with inflammatory bowel diseases: a 20-year real-world study. Aliment Pharmacol Ther. 2021;54(5):667-77.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Filgotinib (D-743). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 11. April 2022.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Ozanimod (D-769). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 25. April 2022.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tofacitinib (Colitis ulcerosa) vom 21. Februar 2019.

25. Statistisches Bundesamt (DeStatis). Mikrozensus - Fragen der Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung 2017. Stand: 02. August 2018.

26. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Etrasimod (Velsipity®) Modul 3 A: Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen. Stand: 12. April 2024.

## 5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

| | |
|---|---|
| Datum | 26.07.2024 |
| Stellungnahme zu | Etrasimod (VELSIPITY®) |
| Stellungnahme von | *MSD Sharp & Dohme GmbH* |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| MSD Sharp & Dohme GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Arzneimittel in der Indikation Colitis ulcerosa, und nimmt im Verfahren zu Etrasimod wie folgt Stellung.<br><br>Am 15. Juli 2024 veröffentlichte der G-BA auf seiner Webseite im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die Dossierbewertung zu Etrasimod (Therapeutisches Gebiet: Colitis ulcerosa, Krankheiten des Verdauungssystems) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [1].<br><br>Etrasimod wird angewendet für die Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen [2]. | |
| **Allgemeine Anmerkung zum therapeutischen Bedarf**<br><br>Der pU führt aus, dass ein hoher Bedarf an langfristig sicheren und effektiven Therapieoptionen besteht. Die vordringlichen Therapieziele wären u. a. die Induktion der Remission, der langfristige Remissionserhalt, Erhalt der Lebensqualität sowie die Prävention einer Kolektomie und langfristiger Komplikationen. Alternative Therapieansätze stünden aufgrund von Anwendungsbeschränkungen und Kontraindikationen nicht allen Patientinnen und Patienten zur Verfügung. Insbesondere für Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren sei die Auswahl an zugelassenen Therapieoptionen stark limitiert (IQWIG). | |

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <u>Anmerkung</u>:<br>MSD stimmt zu, dass für Patient:innen mit mittelschwerer und schwerer aktiver Colitis ulcerosa, insbesondere unter 18 Jahren, ein Bedarf an langfristigen Therapien mit gutem Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil besteht, die den fortschreitenden Progress der Erkrankung aufhält, langfristige Komplikationen vorbeugt und mit der die Patient:innen eine langanhaltende Remission erreichen. | |
| **Anmerkung zur Festlegung der zweckmäßigen Therapie**<br>Abweichend von der vom G-BA im Rahmen der Beratungsgespräche festgelegten zweckmäßigen Therapie, fügt der pU noch Mirikizumab und Upadacitinib als zusätzliche Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinzu [1]. Der pU begründet es damit, dass Mirikizumab, welches erst nach dem Beratungsgespräch die Zulassung für das Anwendungsgebiet erlangt hat, neben Upadacitinib ebenfalls als mögliche Therapieoption identifiziert werden konnte. Beide Therapieoptionen werden aufgrund ihrer kürzlichen Zulassung noch nicht in europäischen Leitlinien erwähnt. Upadacitinib wird aber bereits in den Handlungsempfehlungen des britischen National Institute für Health and Care Excellence (NICE) als Therapieoption bei Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer CU, die auf eine konventionelle oder fortgeschrittene Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr | Die Wirkstoffe Upadacitinib und Mirikizumab wurden erst vor kurzem in der Indikation Colitis ulcerosa zugelassen (Zulassung am 22. Juli 2022 bzw. am 26. Mai 2023). Für beide Wirkstoffe konnte im Rahmen der Nutzenbewertung jeweils kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Bisher besteht nur begrenzte Erfahrung mit diesen Wirkstoffen in der Versorgung, weshalb der Stellenwert nicht abschließend beurteilbar ist. Insgesamt kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, diese Wirkstoffe weder in Patientengruppe a) noch in Patientengruppe b) als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. |

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, empfohlen. Um die aktuellste Therapielandschaft abzubilden, werden die genannten Wirkstoffe folglich ergänzend als zVT in Betracht gezogen [3].<br><br>Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird vom IQWiG nicht weiter kommentiert. Als Grund, führt das IQWiG aus, dass der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt habe [1].<br><br><u>Anmerkung</u><br><br>MSD ist der Meinung, dass die Argumentation des pU zur Festlegung der zweckmäßigen Therapie nachvollziehbar ist und muss in dem Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt werden. Sowohl Mirikizumab als auch Upadacitinib entsprechen den in Kapitel 5 § 6 der Verfahrensordnung des G-BA festgelegten Kriterien zur Auswahl der zweckmäßigen Therapie entsprechen und daher als zweckmäßige Therapie berücksichtigt werden sollten [4]. Des Weiteren wurden sowohl Mirikizumab als auch Upadacitinib in der aktuellen S3-Leitlinie [5] berücksichtigt und neu aufgenommen. | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung: | |

**Literaturverzeichnis**

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024). Etrasimod (Colitis Ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. IQWiG-Berichte Nr. 1822. Stand: 08.07.2024. [Zugriff: 23.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7613/2024-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Etrasimod_D-1051.pdf.

2. Pfizer (2024). Fachinformation Velsipity® 2 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2024. [Zugriff: 23.07.2024]. URL: https://www.fachinfo.de.

3. PFIZER PHARMA GmbH (2024). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Etrasimod (Velsipity®). Modul 3 A "Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen". Stand: 12.04.2024. [Zugriff: 23.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7611/2024_04_12_Modul3A_Etrasimod.pdf.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 20. Februar 2024. [Zugriff: 23.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf.

5. Kucharzik T., Dignass A., Atreya R., et al. (2024). Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2). Z Gastroenterol;62(5):769-858.

## 5.5 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| | |
|---|---|
| Datum | 24.Juli.2024 |
| Stellungnahme zu | Etrasimod (Velsipity®) |
| Stellungnahme von | *AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG*<br>*Mainzer Straße 81*<br>*65189 Wiesbaden* |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Hinweis: Das in dieser Stellungnahme gewählte generische Maskulinum bezieht sich ausdrücklich auf alle Geschlechteridentitäten.<br><br>**Einleitung**<br><br>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juli 2024 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Etrasimod (Velsipity®) (Pfizer Pharma GmbH) in der Indikation Colitis ulcerosa veröffentlicht (https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1072/#nutzenbewertung). Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG nach §35a SGB V (IQWiG Bericht-Nr. 1822).<br><br>Velsipity® ist angezeigt für die Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.<br><br>Der G-BA hat folgende Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) für das Indikationsgebiet festgelegt: | |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| 1. Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen:<br><br>- ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod<br><br>2. Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen<br><br>- Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder einen TNF-α-Antagonisten (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab)<br><br>Das IQWiG gibt in der Nutzenbewertung zur ZVT des G-BA an, dass für 16- und 17-Jährige nur für die TNF-α-Antagonisten Infliximab (nur bei schwerer Colitis ulcerosa) und Adalimumab eine Zulassung besteht. Darüber hinaus benennt das IQWiG, dass für die Population 2 ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse möglich ist und davon ausgegangen wird, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Des Weiteren ist bei dieser Population bei einem primären Therapieversagen auf einen | |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| TNF-α-Antagonisten 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. | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| S. 47 | **Ableitung der Patientenzahlen: Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit aktiver CU, für die die Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist**<br><br>Die Herleitung der Patientenzahlen des pU basiert auf 4 Teilschritten (1). Zuerst wird mit Hilfe der Prävalenz, die Patientenpopulation auf Patienten mit CU eingeschränkt. Zur Bestimmung des Anteils an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU, welche auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen, wird der Anteil an Patienten bestimmt, für die eine Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist. Im nächsten Teilschritt wird die Patientenpopulation in die zwei Zielpopulationen des G-BA aufgeteilt. Zuletzt wird die Patientenpopulation auf GKV-Patienten eingegrenzt (1).<br><br>Das IQWiG gibt in der Nutzenbewertung an, dass das Vorgehen des pU zur Ableitung der Patientenpopulation rechnerisch zwar nachvollziehbar ist, aber auch mit Unsicherheiten behaftet ist. Daher kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass die aktuelle Herleitung methodisch keine bessere Schätzung darstellt, als die zuletzt in den bisherigen Beschlüssen herangezogenen Patientenzahlen. | Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).<br><br>Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A24-42) zugrunde gelegt. Darüber hinaus wurde eine weitere Quelle, die vom pharmazeutischen Unternehmer im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereicht wurde, berücksichtigt. Die Quelle von Dignass et al. liefert neue Daten zur Prävalenz der Colitis ulcerosa bei Erwachsenen in der GKV im Jahr 2022, die aufgrund ihrer Aktualität bevorzugt werden. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass die alleinige Berücksichtigung des Anteilswerts von 8,8 % – statt einer Spanne von 3,9 % bis 8,8 % – für Patientinnen und Patienten mit Biologika-Verordnung sachgerecht ist. Zusätzlich werden in Ermangelung geeigneterer Daten für die Aufteilung auf die Patientengruppen a und b die bisherigen Anteilswerte 66 % bzw. 34 % veranschlagt.<br><br>Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ist insgesamt dennoch mit Unsicherheiten behaftet. Zum einen werden ausschließlich Erwachsene berücksichtigt, wobei die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Alter von 16 und 17 Jahren als verhältnismäßig klein eingeschätzt wird. Zum anderen bleiben in der der Berechnung zugrundeliegenden Routinedatenanalyse Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die auf eine konventionelle Therapie |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | <u>Anmerkung:</u><br>AbbVie stimmt zu, dass die Herleitung der Patientenzahlen des pU mit Unsicherheiten behaftet ist. Dies gilt im Speziellen für den Teilschritt 2, welcher den Anteil an Patienten bestimmt, die für eine Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist. In diesem Teilschritt bezieht sich der pU bei der Ableitung der Obergrenze auf die Kassendatenanalyse aus dem Dossier von Tofacitinib (2). Diese Kassendatenanalyse basiert auf der Datenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin und bezieht sich auf den Beobachtungszeitraum von 2016. Diese Analyse wird durch AbbVie als grundsätzlich plausibel angesehen, allerdings sind mittlerweile aktuellere Routinedatenanalysen verfügbar.<br>Die GKV-Routinedatenanalyse von Müller et al. zeigt auf, dass 2019 6,50 % aller prävalenten CU Patienten mit einem Biologikum behandelt wurden (3). Aufgrund des aktuelleren Bezugsjahrs ist diese Quelle geeigneter, um die Obergrenze der Patienten, welche ein Biologikum erhalten, abzubilden.<br><u>Vorgeschlagene Änderung:</u><br>AbbVie schlägt vor die GKV-Routinedatenanalyse von Müller et al. für die Ableitung der Patientenzahlen heranzuziehen. Somit ergibt | unzureichend angesprochen haben, jedoch (noch) nicht auf ein Biologikum umgestellt wurden. |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | sich eine Spanne von 3,9 % - 6,5% an Patienten, welche für die Behandlung mit einem Biologikum angezeigt sind. Diese Spanne ist nach Auffassung von AbbVie zur Ableitung der Patientenpopulation heranzuziehen. | |

**Literaturverzeichnis**


1. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V PFIZER PHARMA GmbH Als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG Etrasimod (Velsipity®) Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7611/2024_04_12_Modul3A_Etrasimod.pdf. [Abgerufen am: 18.07.2024].
2. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Tofacitinib (XELJANZ®) Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben Modul 3B. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2552/2018-08-14_Modul3B_Tofacitinib.pdf. [Abgerufen am: 18.07.2024].
3. Müller S, Khalid M, Patel H, Wilke T, Dittmar A. P662 A retrospective claims analysis on the prevalence and incidence of ulcerative colitis in Germany and the frequency of advanced therapy use. J Crohns Colitis. 2021;15(Suppl. 1, May 2021):587–8

## 5.6 Stellungnahme der Dr. Falk Pharma GmbH

| | |
|---|---|
| Datum | *01.08.2024* |
| Stellungnahme zu | *Etrasimod/Velsipity* |
| Stellungnahme von | *Dr. Falk Pharma GmbH* |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Wir, die Dr. Falk Pharma GmbH, sind Spezialist für Verdauungs- und Stoffwechselmedizin. Seit über 60 Jahren entwickelt Dr. Falk Pharma Produkte, Therapieformen und das Feld der Gastroenterologie und Hepatologie insgesamt.<br><br>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juli 2024 eine Nutzenbewertung zu Etrasimod/Velsipty von der Firma Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht, zu der wir Stellung nehmen.<br><br>Etrasimod wird angewendet für die Behandlung von Patient*innen ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.<br><br>Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:<br><br>Indikation 1: Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.<br><br>ZvT 1: Ein TNF-α-Antagonist (Adalinumab oder Golinumab oder Infliximap) oder Vedolizumab oder Ustekinuma oder Ozanimod.<br><br>Indikation 2: Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.<br><br>ZvT 2: Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Inliximab). | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| In der Dossierbewertung wird folgendes angemerkt:<br><br>„Abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA spaltet der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Patientenpopulationen aus den Fragestellungen 1 und 2 jeweils in die 2 Populationen der Erwachsenen und der Jugendlichen ab 16 Jahren auf. … …Für die Population der Jugendlichen ab 16 Jahren aus den Fragestellungen 1 und 2 benennt der pU jeweils Adalimumab oder Infliximab als Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, berücksichtigt gemäß Hinweis des G-BA jedoch nicht, dass Infliximab im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich zur Behandlung der schweren Colitis ulcerosa zugelassen ist.<br><br>Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt - weder gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie noch gegenüber der vom G-BA zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe hierzu Kapitel I 3).“<br><br>Wenngleich keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, erscheint die Argumentation des pU nachvollziehbar. Im Setting klinischer Studien bilden pädiatrische Patient*innen mit moderater bis schwerer Colitis ulcerosa häufig ein gemeinsames Patientenkollektiv, anhand dessen die Wirksamkeit von Infliximab in der Induktions- und Erhaltungstherapie untersucht wird.[1,2,3]<br><br>In der S3 Leitlinie Colitis ulcerosa der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) wird | |

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| die Behandlung pädiatrischer Patient*innen mit moderater Krankheitsaktivität nach erfolgter Initialtherapie mit Methylprednisolon nicht weitergehend spezifiziert.[4] Gemäß der European Crohn´s an Colitis Organisation (ECCO) und European Society for Paediatric Gastroenteorology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) kann Infliximab für die Behandlung von Patient*innen mit anhaltend aktiver oder steroidabhängiger Colitis ulcerosa, die durch 5-ASA und Thiopurine nicht kontrolliert werden kann, sowie in steroidrefraktären Fällen in Betracht gezogen werden. Aus dem Therapiealgorithmus geht deutlich hervor, dass dies vorrangig bei hoher Krankheitsaktivität relevant wird.[5]<br><br>Real-World-Daten, die die tatsächliche Versorgungsrealität in Deutschland abbilden, stehen derzeit nicht zur Verfügung.<br><br>Hyams et al. publizierten 2010 die Ergebnisse einer amerikanischen Registerstudie, die das Outcome pädiatrischer Patient*innen bis einschließlich 16 Jahre unter Infliximab-Therapie untersuchte. Hieraus geht hervor, dass 40% der Patient*innen zu Therapiebeginn eine moderate Krankheitsaktivität aufwiesen, 44% litten an einer schweren Colitis ulcerosa.[6]<br><br>Aufgrund dessen kann angenommen werden, dass in der realen medizinischen Versorgung Infliximab auch bei pädiatrischen Patient*innen mit nur moderater Krankheitsaktivität und nach unzureichendem Ansprechen einer konventionellen Behandlung, Anwendung findet.<br><br>Wir/Dr. Falk Pharma GmbH begrüßen, wenn der G-BA die zVT entsprechend anpasst und eine Alterstrennung zwischen Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 16 und 17 Jahren vornimmt. | |

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | |
| | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung: | |

**Literaturverzeichnis**


1 Kim MJ, Kim E, Kang B, Choe YH. Infliximab Therapy for Children with Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Step-Up versus a Top-Down Strategy. *Yonsei Med J*. 2021;62(7):608-614. doi:10.3349/ymj.2021.62.7.608

2 Hyams J, Damaraju L, Blank M, et al. Induction and maintenance therapy with Infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(4):391-9.e1. doi:10.1016/j.cgh.2011.11.026

3 Adedokun OJ, Xu Z, Padgett L, et al. Pharmacokinetics of infliximab in children with moderate-to-severe ulcerative colitis: results from a randomized, multicenter, open-label, phase 3 study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(13):2753-2762. doi:10.1097/01.MIB.0000435438.84365.f7

4 Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2) - Januar 2024-AWMF-Registernummer: 021-009

5 Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of pediatric ulcerative colitis; joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(3):340-361. doi:10.1097/MPG.0b013e3182662233

6 Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, et al. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1430-1436. doi:101038/ajg.2009.759

## 5.7 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

| | |
|---|---|
| Datum | 01.08.2024 |
| Stellungnahme zu | Etrasimod (Velsipity®)<br>Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, ≥ 16 Jahre<br>IQWiG-Berichte – Nr. 1822<br>(Auftrag: A24-42 Version: 1.0 Stand: 08.07.2024) |
| Stellungnahme von | *Lilly Deutschland GmbH*<br>*Werner-Reimers-Str. 2-4*<br>*61352 Bad Homburg* |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Am 15. Juli 2024 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V, welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Etrasimod (Velsipity®) durchgeführt wurde. Der Wirkstoff wurde für das Anwendungsgebiet der Colitis Ulcerosa ab 16 Jahren bewertet.<br><br>Das IQWiG kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) keine Daten vorgelegt hat, die für die Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen, geeignet sind. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Etrasimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) identifiziert. Das IQWIG sieht daher einen Zusatznutzen von Etrasimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt an (1).<br><br>Die Lilly Deutschland GmbH nimmt als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers von Mirikizumab (Omvoh®) nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiGs. Mirikizumab ist in der Europäischen Union zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen | |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (2). | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | **Anmerkung**: zweckmäßige Vergleichstherapie<br><br>Der pU stimmt mit der vorab im G-BA Beratungsgespräch (2023-B-054) getroffenen Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT überein und ergänzt darüber hinaus den zVT-Korb u.a. um den Wirkstoff Mirikizumab für die Patientenpopulation a) sowie für die Patientenpopulation b). Die Ergänzung des Wirkstoffes liegt darin begründet, dass dieser Wirkstoffe in Deutschland zugelassen ist, in der Versorgung der CU eine Rolle spielt und folglich Bestandteil der zVT sein sollte (3).<br><br>Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird vom IQWIG nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt (1).<br><br>Ergänzend der vom pU genannten Begründungen für die Aufnahme von Mirikizumab als zVT verweisen wir auf die aktuell gültige und im Januar 2024 überarbeitete S3 Leitlinie zur Colitis Ulcerosa (4).<br><br>Der G-BA hat sich in vergangenen Verfahren zu Colitis Ulcerosa (5,6) auf die jeweils gültige S3-Leitlinie bezogen, welche im Januar 2024 aktualisiert wurde. Seitdem ist auch Mirikizumab als gleichwertige Therapieoption bei Colitis Ulcerosa aufgenommen. | Die Wirkstoffe Upadacitinib und Mirikizumab wurden erst vor kurzem in der Indikation Colitis ulcerosa zugelassen (Zulassung am 22. Juli 2022 bzw. am 26. Mai 2023). Für beide Wirkstoffe konnte im Rahmen der Nutzenbewertung jeweils kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Bisher besteht nur begrenzte Erfahrung mit diesen Wirkstoffen in der Versorgung, weshalb der Stellenwert nicht abschließend beurteilbar ist. Insgesamt kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, diese Wirkstoffe weder in Patientengruppe a) noch in Patientengruppe b) als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Analog zu den zuletzt betroffenen Beschlüssen des G-BAs im Anwendungsgebiet der Colitis Ulcerosa (5,6) sollte der G-BA seine Entscheidung auf der Leitlinie stützen.<br>**Vorgeschlagene Änderung**:<br>Mirikizumab sollte auf Grundlage der aktuellen S3-Leitlinie (4) und der bisherigen Colitis Ulcerosa-Verfahren als zVT in das Verfahren zu Etrasimod für die beiden Patientengruppen der Erwachsenen aufgenommen werden. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass für Mirikizumab keine Zulassung für die Behandlung von unter 18-Jährigen vorliegt (2).<br>Der G-BA sollte der zVT-Ergänzung des pU um den Wirkstoff Mirikizumab folgen.<br>Die Ergänzungen des Wirkstoffes Mirikizumab als zVT liegt darin begründet, dass dieser Wirkstoff in Deutschland zugelassen ist, in der aktuellen S3 Leitlinie gleichwertig wie bereits benannten zVTen empfohlen wird und in der Versorgung der Colitis Ulcerosa eine relevante Rolle spielt (3,4). | |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | **Anmerkung:** Jahrestherapiekosten<br><br>Das IQWIG kritisiert die fehlende Berücksichtigung der Herstellerrabatte für die Wirkstoffgruppe der TNF-alpha Antikörper bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten. Für Adalimumab liegen mit Datenstand zum 15.07.2024 keine biologisch identischen Arzneimittel vor, die einen Herstellerrabatt §130a Abs 3B SGB V bedingen. Entsprechend des letzten G-BA Beschlusses zur Indikation Colitis Ulcerosa (zum Wirkstoff Mirikizumab) ist für Adalimumab kein Herstellrabatt anzusetzen (5).<br><br>Der pU stellt die Kosten mit Datenstand zum 15. Januar 2024 dar. Seit diesem Zeitpunkt sind mehrere Preisänderungen in der LauerTaxe zu den definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien gemeldet worden. Beispielhaft wird an dieser Stelle auf die Festbetragsänderung von Golimumab und Adalimumab zum 01.07.2024 hingewiesen. Diese Preisänderungen sollten bei dem G-BA Beschluss Berücksichtigung finden.<br><br>**Vorgeschlagene Änderung:**<br><br>Der G-BA sollte bei der Beschlussfassung dem Vorgehen des pU folgen und für Adalimumab keinen Herstellerrabatt berücksichtigen. | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

**Literaturverzeichnis**

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1822. Etrasimod (Colitis ulcerosa); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 01.08.2024]. A24-42 - Etrasimod - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (g-ba.de)

2. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Mirikizumab (Omvoh®). [online]. (Stand Dezember 2023). 2023. Omvoh®. Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Omvoh® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen (fachinfo.de)

3. PFIZER PHARMA GmbH. (2024). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Modul 3 A. Etrasimod (Velsipity®). [online]. [Zugriff: 01.08.2024] https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7611/2024_04_12_Modul3A_Etrasimod.pdf

4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie zu Colitis Ulcerosa – AWMF (Stand: Januar 2024). [online]. [Zugriff: 01.08.2024]. https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009l_S3_Colitis-ulcerosa_2024-06.pdf

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (2024). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Mirikizumab (Colitis ulcerosa, vorbehandelt). [online]. [Zugriff: 01.08.2024]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6409/2024-01-18_AM-RL-XII_Mirikizumab_D-950_BAnz.pdf

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (2024). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt). [online]. [Zugriff: 01.08.2024]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5874/2023-02-16_AM-RL-XII_Upadacitinib-Colitis-ulcerosa_D-848_BAnz.pdf

## 5.8 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| | |
|---|---|
| Datum | 01. August 2024 |
| Stellungnahme zu | Etrasimod (Velsipity®), Colitis Ulcerosa<br>(IQWiG-Berichte – Nr. 1822, Dossierbewertung A24-42-Version 1.0, 08.07.2024) |
| Stellungnahme von | Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA<br>Arnulfstrasse 29<br>80636 München |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| **Einleitung**<br><br>Etrasimod (Velsipity®) wird angewendet für die Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen [1].<br><br>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 15.07.2024 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2].<br><br>Bristol Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Etrasimod Stellung zu nehmen. Der Wirkstoff Ozanimod (Zeposia®) ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben [3], daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Etrasimod auch BMS. | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| IQWiG<br>S.<br>II.17 | **Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Rabatte bei festbetragsregulierten Biologika**<br><br>Bewertung des IQWiG:<br>Das IQWiG gibt an: „Es ergeben sich für Adalimumab, Golimumab und Infliximab (i. v.) bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Basis des jeweiligen Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben“ [2].<br><br>Stellungnahme:<br>Aus Sicht von BMS ist ein Ansetzen von Herstellerrabatten auf Basis des Festbetrags nicht sachgerecht.<br><br>Bei festbetragsgeregelten Arzneimitteln entfallen gemäß § 130a Abs. 3 SGB V die Herstellerrabatte nach § 130a Abs. 1 sowie Abs. 1a SGB V. Prinzipiell kann für festbetragsregulierte Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V ein Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers anfallen, sofern es sich um patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel handelt und der Rabatt nicht abgelöst ist.<br><br>Für die festbetragsregulierten Wirkstoffe Adalimumab und Golimumab kommt ein solcher Abschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | nicht in Frage, da kein wirkstoffgleiches Arzneimittel zugelassen ist. Es sind lediglich Adalimumab-Biosimilars zum Originator Humira® verfügbar, jedoch keine Bioidenticals, die aufgrund einer bezugnehmenden Zulassung, gleicher Ausgangsstoffe und eines gleichen Herstellungsprozesses als wirkstoffgleich angesehen werden könnten. Dementsprechend umfasst die Anlage 1 (Austauschbarkeit biotechnologisch hergestellter Arzneimittel) zum Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Abs. 2 SGB V zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband keine austauschbaren, als wirkstoffgleich anzusehenden Arzneimittel zum Wirkstoff Adalimumab [4]. Auch der Lauer-Taxe ist zu entnehmen, dass für im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Adalimumab (Humira® und verfügbare Biosimilars) kein Rabatt anfällt.<br><br>Für den Wirkstoff Infliximab erstreckt sich der Festbetrag nur auf Arzneimittel mit intravenöser Darreichungsform (Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, z. B. Remicade® oder Remsima®) [5]; die subkutane Darreichungsform des Fertigarzneimittels Remsima® (Injektionslösung in einer Fertigspritze) ist hingegen nicht festbetragsreguliert. Für letzteres fällt daher ein Rabatt gemäß § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers an, der entsprechend im Dossier berücksichtigt wurde. Bei Betrachtung der festbetragsregulierten Infliximab-Präparate mit intravenöser Darreichungsform | |

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | zeigt sich, dass zum Originator Remicade® wiederum nur Biosimilars verfügbar sind, jedoch keine als wirkstoffgleich anzusehenden Bioidenticals. Es sei angemerkt, dass eines der Biosimilars gleichzeitig unter zwei Handelsnamen zugelassen wurde (Remsima® und Inflectra® [6, 7]) und vertrieben wird. Folglich werden die beiden Fertigarzneimittel Remsima® und Inflectra® in Anlage 1 zum Rahmenvertrag nach § 129 Abs. 2 SGB V als untereinander austauschbar aufgeführt [4]. Eine Austauschbarkeit und Wirkstoffgleichheit mit dem Originator Remicade® und anderen Infliximab-Präparaten ist jedoch nicht gegeben. Zusammenfassend fällt folglich für festbetragsregulierte Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Infliximab kein Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V an, wie auch der Lauer-Taxe zu entnehmen ist. | |

## Literaturverzeichnis

[1] PFIZER PHARMA GmbH (2024): Fachinformation Velsipity®. Online verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/detail/024313/velsipity [zuletzt angerufen am 01.08.2024]

[2] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2024): IQWiG-Berichte – Nr. 1822, Etrasimod (Colitis Ulcerosa) Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV, Dossierbewertung A24-42-Version 1.0, Stand: 08.07.2024. Online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7613/2024-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Etrasimod_D-1051.pdf [zuletzt angerufen am 01.08.2024]

[3] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2024): Fachinformation Zeposia Hartkapseln Online verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/detail/023003/zeposia-r-hartkapseln [zuletzt angerufen am 01.08.2024]

[4] Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) und Deutscher Apothekerverband e. V. (DAV) (2021): Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V. Fassung vom 1. Oktober 2021. [Zugriff: 01.08.2024]. URL: 2021-10-01_AM_RV_129_Abs.2_SGBV_redaktionelle_Gesamtfassung_Stand_01102021.pdf (gkv-spitzenverband.de)

[5] GKV-Spitzenverband (2022): Festbeträge und Zuzahlungsfreistellungsgrenzen. Stand: 01.01.2022. [Zugriff: 01.08.2024]. URL: Linien_extern_20221001 (gkv-spitzenverband.de)

[6] European Medicines Agency (EMA) (2013): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report: Remsima. International non-proprietary name: Infliximab. Procedure No. EMEA/H/C/002576/0000. [Zugriff: 01.08.2024]. URL: Remsima, INN: infliximab (europa.eu)

[7] European Medicines Agency (EMA) (2013): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report: Inflectra. International non-proprietary name: Infliximab. Procedure No. EMEA/H/C/002778/0000. [Zugriff: 01.08.2024]. URL: Inflectra; INN: infliximab (europa.eu)

## 5.9 Stellungnahme von Herrn Prof. Dr. Ehehalt, Praxis für Gastroenterologie, Am Facharztzentrum in Heidelberg Nord (FAZN)

| | |
|---|---|
| Datum | 5.8.24 |
| Stellungnahme zu | Etrasimod |
| Stellungnahme von | *Robert Ehehalt* |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Herrn Prof. Dr. Ehehalt

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Die Colitis ulcerosa ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, bei der es aktuell bei rasch ansteigenden Zahlen wahrscheinlich mindestens 300000 Betroffene (Prävalenz) in Deutschland gibt. In der Praxis lassen sich etwa 70% der Colitis ulcerosa Patienten gut mit den aktuell zugelassenen Substanzen behandeln. Ca. 30% bleiben aber chronisch aktiv oder müssen proktokolektomiert werden. | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |
| Daher ist eine neue zugelassene Substanz per se immer ein Mehrwert für die Versorgung unserer Patienten, bei der eine signifikant bessere Wirksamkeit bei einem geringen Nebenwirkungsrisiko besteht. | |
| Etrasimod hat meines Erachtens für uns als Ärzte in der klinischen Praxis aber noch weitere Vorsteile. Als Tablettentherapie, die nur 1x täglich genommen werden muss, in nur einer festen Dosierung, ist die Handhabe einfach und Compliance als hoch anzusehen. | |
| Die Zulassung besteht ab 16 Jahren. Gerade bei Kindern haben wir bisher nur wenig zugelassene Medikamente, so dass diese Patientengruppe eher schlecht „in label“ behandelt werden kann. Ein Medikament, dass bereits ab 16 Jahren zugelassen ist, würde daher signifikant helfen diese Patientengruppe besser zu versorgen. | |
| Etrasimod zeigt auch Daten zur Proktitis ulcerosa. In den meisten Zulassungsstudien wurden Patienten mit lediglich Aktivität im Rektum ausgeschlossen. In den Zulassungsstudien zu Etrasimod ist eine relevante Anzahl auch dieser Patienten behandelt worden, mit gutem Erfolg. Für therapierefraktäre Proktits uclerosa Patienten stellt Etrasimod daher eine gute Möglichkeit mit wissenschaftlicher Evidenz dar.<br>Vom Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil her, dem relativ schnellen Wirkungseintritt und auch von der einfachen Handhabe als Tablettenthera- | |

Stellungnehmer: Herrn Prof. Dr. Ehehalt

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| pie ist Etrasimod eine Substanz, welche bei mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa auch als Erstlinientherapie nach Versagen der konventionellen Therapien gut und erfolgreich bei unseren Patienten eingesetzt werden kann. Es gibt zunehmend Daten, die zeigen, dass eine frühe Entzündungskontrolle Langzeitschäden bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen verhindern kann. Eine einfach handzuhabende Therapie kann uns daher deutlich helfen, die Versorgung unserer Patienten weiter zu verbessern. | |
| | |
| | |
| | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: Herrn Prof. Dr. Ehehalt

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung: | |

**Literaturverzeichnis**

## 5.10 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

| | |
|---|---|
| Datum | 05. August 2024 |
| Stellungnahme zu | Etrasimod (Colitis ulcerosa), Nr. 1822, A24-42, Version 1.0, Stand: 08.07.2024 |
| Stellungnahme von | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de) |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| **<u>Arzneimittel</u>**<br><br>Etrasimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptor-Modulator, der an die S1P-Rezeptoren 1, 4 und 5 (S1P1,4,5) bindet. Etrasimod ist ferner ein ausgewogener G-Protein-und Beta-Arrestin-Agonist an S1P1. Etrasimod hat minimale Aktivität an S1P3 und keine Aktivität an S1P2. Etrasimod blockiert partiell und reversibel die Austrittsfähigkeit der Lymphozyten aus den lymphatischen Organen und senkt so die Anzahl der Lymphozyten im peripheren Blut und damit die Zahl der aktivierten Lymphozyten im Gewebe.<br><br>Der Mechanismus, durch den Etrasimod therapeutische Wirkungen bei der Colitis ulcerosa (CU) erzielt, ist nicht bekannt, könnte aber mit der verringerten Migration von Lymphozyten in Entzündungsherde zusammenhängen. Die Etrasimod-induzierte Verringerung der Lymphozyten im peripheren Kreislauf hat unterschiedliche Auswirkungen auf die Leukozyten-Subpopulationen. Dabei fällt der Rückgang bei solchen Zellen stärker aus, die an der adaptiven Immunantwort beteiligt sind. Von diesen Zellen ist bekannt, dass sie an der Entstehung der CU beteiligt sind. Etrasimod hat nur minimale Auswirkungen auf Zellen, die an der angeborenen Immunreaktion beteiligt sind und zur Immunüberwachung beitragen (1). | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<table>
<tr><th>Seite,<br>Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>IQWiG Dossier-bewertung S. I.9</td><td>

**<u>Fragestellungen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u>**

Die Fragestellungen der Nutzenbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Etrasimod

<table>
<tr><th>Frage-stellung</th><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]</th></tr>
<tr><td colspan="3">Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa[b]</td></tr>
<tr><td>1</td><td>Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen</td><td>ein TNF-α-Antagonist[c] (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab[d]) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum[e] unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen</td><td>Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder ein TNF-α-Antagonist[c] (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab[d])[f]</td></tr>
<tr><td colspan="3">a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). Es wird davon ausgegangen, dass Etrasimod 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 ZVT.<br>b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie infrage kommen, die operative Resektion eine patienten-individuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der ZVT nicht zu berücksichtigen ist.<br>c. Eine Zulassung für 16- und 17-Jährige besteht nur für die TNF-α-Antagonisten Infliximab (nur bei schwerer Colitis ulcerosa) und Adalimumab.</td></tr>
</table>

</td><td>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | d. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden.<br>e. Der G-BA benennt als Biologikum TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.<br>f. 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.<br>TNF: Tumornekrosefaktor<br><br>**Bewertung der AkdÄ**<br><br>Die aktualisierte S3-Leitlinie CU (2) empfiehlt für Erwachsene eine Vielzahl zugelassener Wirkstoffe (Biologika/small molecules) bei CU. Für die beiden Indikationen: Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie (Fragestellung 1) oder auf ein Biologikum (Fragestellung 2) unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen, sind die vom G-BA als ZVT angegebenen Wirkstoffe (unter anderen) erwähnt.<br><br><u>Fragestellung 1</u><br><br>Bei Nichtansprechen sollte eine Therapie mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Thiopurinen (Azathioprin, Mercaptopurin) (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) eingeleitet werden.<br><br><u>Fragestellung 2</u><br><br>Bei Nichtansprechen sollte eine Therapie mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Thiopurinen (Azathioprin, Mercaptopurin) (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) eingeleitet werden.<br><br>Für Jugendliche im Alter von 16 und 17 Jahren gelten diese Leitlinien nicht. Nur der Wirkstoff Adalimumab ist zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei Kindern und Jugendlichen (ab 6 Jahren), die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben, zugelassen.<br><br>Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT durch den G-BA zu.<br><br>Der pharmazeutische Unternehmer legte keine vergleichenden Studien vor, so dass die ZVT nicht adäquat umgesetzt wurde.<br><br>Durch die fehlenden Komparator-Studien ist es in der Routineversorgung nicht möglich, den Stellenwert der Wirkstoffe zu bewerten, wenn die Betroffenen auf die konventionelle Therapie oder auf eine Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. | |
| IQWiG Dossierbewertung S. I.11 | **<u>Eingeschlossene Studien</u>**<br><br>In zwei unabhängigen randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studien, **ELEVATE UC 52** und **ELEVATE UC 12** (3) wurden Erwachsene mit aktiver mittelschwerer bis schwerer CU und unzureichendem oder fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf mindestens eine zugelassene CU-Therapie nach dem Zufallsprinzip (2:1) auf einmal täglich orales Etrasimod 2 mg oder Placebo zugeteilt. Die Patienten der Studie | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | ELEVATE UC 52 wurden von 315 Zentren in 40 Ländern aufgenommen. Die Patienten in der Studie ELEVATE UC 12 wurden von 407 Zentren in 37 Ländern aufgenommen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger Exposition mit Biologika oder Januskinase-Inhibitoren (ja oder nein), Kortikosteroideinnahme (ja oder nein) und Krankheitsaktivität (modifizierter Mayo-Score Krankheitsaktivität, modifizierter Mayo-Score [MMS]; 4–6 vs. 7–9).<br><br>Die Studie ELEVATE UC 52 umfasste eine 12-wöchige Induktionsphase, gefolgt von einer 40-wöchige Erhaltungsphase mit einem „treat-through"-Design. Bei der Studie ELEVATE UC 12 wurde die Induktion in Woche 12 durchgeführt. Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren der Anteil der Patienten mit klinischer Remission in Woche 12 und 52 (ELEVATE UC 52) bzw. in Woche 12 (ELEVATE UC 12).<br><br>**Bewertung der AkdÄ**<br><br>Der Vergleich mit einer alternativen Therapieoption fehlt in beiden Studien. Die Dauer der Studie ELEVATE UC 12 ist mit 12 Wochen zu kurz. | |
| | **<u>Endpunkte</u>**<br><br>**Wirksamkeit**<br><br><u>Studie ELEVATE UC 52</u><br><br>Die primären Endpunkte von ELEVATE UC 52 waren der Anteil der Patienten, die eine klinische Remission in Woche 12 (Induktionsphase) und Woche 52 (Erhaltungsphase) erreichten. | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Ein signifikant größerer Anteil der Patienten in der Etrasimod-Gruppe erreichte im Vergleich zu den Patienten in der Placebo-Gruppe eine klinische Remission in Woche 12 (74 von 274 Patienten [27 %] vs. 10 von 135 Patienten [7 %]; p < 0,0001) und in Woche 52 (88 von 274 Patienten [32 %] vs. 9 von 135 Patienten [7 %]; p < 0,0001).<br><br>Studie ELEVATE UC 12<br><br>Der primäre Endpunkt in der Studie ELEVATE UC 12 war der Anteil der Patienten in klinischer Remission am Ende der 12-wöchigen Induktionsphase.<br><br>In der Studie ELEVATE UC 12 hatten 55 von 222 Patienten (25 %) in der Etrasimod Gruppe eine klinische Remission im Vergleich zu 17 von 112 Patienten (15 %) in der Placebogruppe am Ende der 12-wöchigen Induktionsphase (p = 0,026).<br><br>Bewertung der AkdÄ<br><br>Die Remissionsrate am Ende des ersten Behandlungsjahres liegt mit 32 % in einem ähnlichen (unbefriedigend niedrigen) Bereich wie bei anderen neu eingeführten Therapeutika zur Behandlung der CU.<br><br>**Schaden**<br><br>Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden bei 206 von 289 Patienten (71 %) in der Etrasimod-Gruppe und 81 von 144 Patienten (56 %) in der Placebogruppe in der Studie ELEVATE UC 52 und bei 112 von 238 Patienten (47 %) in der Etrasimod-Gruppe und 54 von 116 Patienten (47 %) in der Placebogruppe bei der Studie ELEVATE UC 12 gefunden. | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Der Vergleich von Etrasimod gegenüber Placebo zeigte bei sechs Patienten (1 %) kardiale Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führten (Sinusbradykardie und AV-Block). Auch zum Therapieabbruch führte bei zwei Betroffenen zu einer Leberschädigung (0,3 %) (3, 4).<br><br>Häufiger traten unter der Therapie mit Etrasimod im Vergleich zu Placebo auf: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (19,1 % vs.16,6 %), Erkrankungen des Nervensystems (12,1 % vs. 6,7 %), Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes (9,7 % vs. 6,4 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (6,6 % vs. 2,9 %), Augenerkrankungen (5,0 % vs. 3,2 %), Herzerkrankungen (4,2 % vs. 1,3 %), Gefäßerkrankungen (3,3 % vs. 2,2 %), psychiatrische Erkrankungen (2,3 % vs. 1,3 %), Leber- und Gallenerkrankungen (1,9 % vs. 0,6 %) sowie Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (1,0 % vs. 0 %) (3, 4).<br><br>Besonders auffällig waren neben einer Erhöhung der Leberwerte, Übelkeit, Schwindel, Erbrechen, Kopfschmerzen, Hypertonie, Bradykardie und Hypercholesterinämie, aber auch Diarrhoe und Harnwegsinfektionen.<br><br><u>Bewertung der AkdÄ</u><br><br>Es ergaben sich keine Unterschiede bezüglich schwerwiegender UE (SUE). Zu Bedenken ist, dass spezifische Risikogruppen ausgeschlossen waren (insbesondere kardiovaskuläre). Trotzdem sind Bradykardien bzw. AV-Blöcke vermehrt beobachtet worden. Auch wenn keine schweren Leberschäden auftraten, sind bei ca. 10 % der Verum-Patienten erhöhte Leberwerte dokumentiert (3, 4). | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| IQWiG Dossier-bewertung S. I. 13 | **<u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u>**<br>**Bewertung der AkdÄ**<br>Vor dem Hintergrund, dass alle Wirkstoffe zur Therapie der CU einen Wirkverlust von ca. 15 % pro Jahr zeigen, ist das Hinzukommen einer weiteren Therapieoption grundsätzlich zu begrüßen. Dass nur 32 % der mit Etrasimod behandelten Patienten am Ende des ersten Behandlungsjahres in Remission sind, ist nicht zufriedenstellend. Das Auftreten bestimmter UE trotz Vorselektion erfordert eine erhöhte klinische Vigilanz. Diese Vorselektion ist bei der Patienten-Auswahl unbedingt zu beachten. Anzumerken ist hierzu, dass nur ca. 50 % der primär gescreenten Patienten in die Studien eingeschlossen wurden.<br>Neben den fehlenden Daten einer Komparator-Studie ist zudem die insgesamt kleine Gesamtfallzahl bei einer Beobachtungdauer von 52 Wochen zu kritisieren.<br>Ein Zusatznutzen ist daher für Etrasimod nicht belegt. | |
| | **<u>Fazit</u>**<br>**Fragestellung 1**<br>Die AkdÄ sieht für Etrasimod im Vergleich mit der ZVT bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen, einen Zusatznutzen als nicht belegt an. | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | **Fragestellung 2**<br>Die AkdÄ sieht für Etrasimod im Vergleich mit der ZVT bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen, einen Zusatznutzen als nicht belegt an. | |

**Literatur**


1. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation "Velsipity® 2 mg Filmtabletten". Stand: Februar; 2024.
2. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2) – Januar 2024 – AWMF-Registriernummer: 021-009: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009l_S3_Colitis-ulcerosa_2024-06.pdf (letzter Zu-griff: 25.07.2024) 2024.
3. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Panes J, Yarur A et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcer-ative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. Lancet (London, England) 2023; 401(10383):1159–71. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00061-2.
4. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Panes J, Yarur A et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcer-ative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies (Supplement). Lancet (London, England) 2023; 401(10383):1159–71. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00061-2.

## 5.11 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) sowie der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)

| | |
|---|---|
| Datum | 01. August 2024 |
| Stellungnahme zu | Etrasimod/Velsipity (Colitis ulcerosa, ≥ 16 Jahre) |
| Stellungnahme von | *Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS): Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim*<br><br>*Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE): Prof. Dr. med. Jan Däbritz, Greifswald & Prof. Dr. med. Jan de Laffolie, Gießen* |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Die Colitis ulcerosa zählt zusammen mit dem Morbus Crohn zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen im engeren Sinne [1]. In Deutschland wird die Zahl der C. ulcerosa-Patienten auf 168.000 geschätzt (dccv.de, abgerufen 08/2024). Sie ist durch eine am Anus beginnende, sich nach proximal ausbreitende, kontinuierliche Entzündung der Schleimhaut des Dickdarmes gekennzeichnet. In bevölkerungsbasierten Studien kommt es bei einem signifikanten Anteil der Betroffenen zu einem schubweisen Verlauf oder einer chronischen Entzündungsaktivität, die den langfristigen Einsatz antientzündlicher Medikamente erforderlich machen. Hintergrund der unterschiedlichen Verlaufsformen ist die heterogene, nicht abschließend geklärte Pathogenese und die variable genetische Basis des individuellen Patienten. Die Erkrankung kann das Leben der Betroffenen signifikant beeinträchtigen und zu langfristigen, belastenden Komplikationen führen. Im Verlauf können eine Krankheitsausbreitung nach proximal und/oder funktionelle und strukturelle Änderungen auftreten, die eine reduzierte Lebensqualität und Einschränkungen nach sich ziehen. Insbesondere der imperative Stuhldrang ist in jüngerer Zeit in den Fokus gerückt, da er regelmäßig von Betroffenen als dasjenige Symptom benannt wird, das den größten Leidensdruck und die größte soziale Einschränkung nach sich zieht.<br><br>Die Behandlungsoptionen wurden in den letzten 10-15 Jahren mit Biologika (anti-TNF, Vedolizumab, anti-Interleukin-(12/)23) und kleinen Molekülen (Januskinase-Inhibitoren und Sphingosin-1-Rezeptormodulatoren) deutlich erweitert [2, 3]. Dadurch war es möglich, die Therapieziele anzupassen und stringentere Ziele wie klinische und endoskopische Remission zu definieren. Inwieweit die mukosale Heilung das ultimative | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Behandlungsziel ist [4], wird weiter in Studien untersucht. Nach Therapiestart sind engmaschige Verlaufskontrollen sowie eine zügige Therapieeskalation – falls die Therapieziele nicht erreicht werden – empfohlen. Trotz dieser Fortschritte gehen die Remissionsraten in klinische Induktionsstudien bzw. Real-life-Beobachtungsstudien nicht über 20-30% bzw. 30-60% hinaus [1]. Was den sekundären Wirkverlust angeht, so spielt vor allem bei anti-TNF-Therapien die Entwicklung von anti-drug-Antikörpern eine Rolle, die nach drei Jahren bei fast der Hälfte der Behandelten nachzuweisen sind [5]. Zudem sind Nebenwirkungen der etablierten Therapien zu beachten, die opportunistische Infektionen, Malignome und kardiovaskuläre Ereignisse beinhalten [6]. Insgesamt benötigen immer noch einige Patienten aufgrund ihrer refraktären Erkrankung eine operative Therapie. In einer aktuellen Metaanalyse waren die Kolektomieraten aufgrund therapierefraktärer CU über die letzten Jahrzehnte trotz therapeutischer Fortschritte nur wenig rückläufig [7]. Wenngleich die Kolektomie das Zielorgan für die CU entfernt, kommt es häufig zu postoperativen Komplikationen wie Pouchitis oder Inkontinenz [8]. Diese Punkte weisen darauf hin, dass noch immer ein erheblicher „unmet need“ für die Entwicklung weiterer effektiver und sicherer CU-Therapien besteht.<br><br>Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptoren werden u. A. auf Lymphozyten, dendritischen Zellen und Endothelzellen exprimiert. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Migration von Lymphozyten aus sekundären lymphatischen Organen ins Blut und in die Lymphe. S1P-Rezeptoragonisten binden an S1P-Rezeptor-exprimierende aktivierte Lymphozyten, was zu einer Retention der Lymphozyten in Lymphknoten, peripherer Lymphopenie, und der Inhibition der Lymphozytenwanderung zum Entzündungs- | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| ort führt [9]. Etrasimod aktiviert selektiv die S1P-Rezeptorsubtypen 1, 4 und 5 ohne messbare Aktivität auf die Subtypen 2 oder 3 [10] und führt zu einer reversiblen Verringerung von zirkulierenden Lymphozyten, die in der Pathogenese der CU eine maßgebliche Rolle spielen. In Studien war im Zuge einer Therapie mit Etrasimod die Lymphozytenzahl nach 2 Wochen längerfristig um die Hälfte reduziert [10].<br><br>Die Zulassung für Etrasimod (Velsipity®) für die Behandlung der Colitis ulcerosa wurde am 16.02.2024 ausgesprochen. Eine Zulassung für eine andere Behandlungsindikation besteht derzeit nicht. Grundsätzlich bestehen bei S1P-Rezeptormodulatoren wie Etrasimod die Vorteile der „kleinen Moleküle“ wie orale Gabe sowie fehlende Antikörperbildung mit der Folge von Anaphylaxierisiko und Wirkabschwächung. Zu beachten sind allerdings das Interaktions- und Nebenwirkungspotential. Als erster S1P-Rezeptormodulator wurde bereits 12/2021 Ozanimod für die Behandlung der C. ulcerosa zugelassen, nachdem eine Zulassung zur Behandlung der Multiplen Sklerose bereits seit 2020 bestand.<br><br>Grundlage für die Zulassung von Etrasimod für die Behandlung der C. ulcerosa waren 2 unabhängige, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studien (ELEVATE UC 52 und ELEVATE UC 12) [10]. Erwachsene Patienten mit mäßig bis schwer aktiver CU und inadäquatem Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf mindestens eine zugelassene CU-Therapie wurden 2:1 auf Etrasimod 2 mg oder Placebo randomisiert (ELEVATE UC 52 n=289 Etrasimod, 144 Placebo, ELEVATE UC 12 n=238 Etrasimod, 116 Placebo). Die ELEVATE UC 52 wurde in einem „treat-through“-Design konzipiert, was im Unterschied zur Re-Randomisierung nach der Induktionsphase in vielen Studien die klinische Praxis besser widerspiegelt. In ELEVATE UC 52 erreichte ein signifikant größerer Anteil der Etrasimod-behandelten Patienten im | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe eine klinische Remission nach der 12-wöchigen Induktionsphase (27% vs. 7%, p<0,0001) und zu Woche 52 (32 vs. 7%, p<0,0001). In ELEVATE UC 12 waren 25% vs. 15% nach der 12-wöchigen Induktionsphase in klinischer Remission (p=0,026).<br><br>Unerwünschte Ereignisse traten bei 71% der Patienten in der Etrasimod-Gruppe bzw. 56% der Patienten in der Placebo-Gruppe in ELEVATE UC 52, und bei 47% der Patienten in der Etrasimod-Gruppe bzw. 47% der Patienten in der Placebo-Gruppe auf. Über beide Studien wurden 9 Etrasimod-assoziierte Bradykardien berichtet, 8 davon an Tag 1. Zwei Patienten in der Etrasimod-Gruppe mit symptomatischer Bradykardie beendeten die Studie. In einer ergänzenden Analyse des Phase-3-Zulassungsprogrammes fanden sich keine erhöhten Raten an schweren Infektionen oder Herpes zoster [11]. Insgesamt wurden keine Todesfälle oder Malignome berichtet.<br><br>Das Anwendungsgebiet von Etrasimod ist in der Fachinformation wie folgt beschrieben:<br><br>„Velsipity® wird angewendet für die Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.“<br><br>In bevölkerungsbasierten Studien hat sich gezeigt, dass knapp die Hälfte der C. ulcerosa-Patienten im Krankheitsverlauf eine immunsuppressive Therapie mit Steroiden, Immunsuppressiva oder Biologika benötigt [12, 13]. Die optimale Reihenfolge, in der die verfügbaren Substanzen einzusetzen sind, ist nicht definiert. Direkte Vergleichsstudien für die | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Behandlung der CED sind eingeschränkt verfügbar. Für die Indikation C. ulcerosa existiert zu diesem Thema im Wesentlichen eine Studie, die Vedolizumab und Adalimumab vergleicht [14]. Weiterhin sind auch neuere Untersuchungen zur Wertigkeit von Biomarkern/Multi-Omics bei der Therapieauswahl bzw. besseren Definition von Behandlungspfaden [15] weitgehend ohne direkt verwertbares Ergebnis ausgefallen [16].<br><br>In der aktuellen Version der „Living Guideline“ für die Colitis ulcerosa (6.2, Januar 2024, AWMF-Registriernummer 021-009)[3] sind die weiter unten aufgeführten Empfehlungen enthalten, die sich auf die Anwendung von „Advanced Therapies“ bei der C. ulcerosa beziehen. Diese Empfehlungen illustrieren, dass die „Small Molecules“ wie Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib und Ozanimod fester Teil der therapeutischen Landschaft für die Behandlung der CU sind. Aufgrund der erst kürzlich erfolgten Zulassung von Etrasimod wird zu diesem Wirkstoff in der aktuell veröffentlichten Leitlinienversion noch keine Stellung genommen:<br><br>**Empfehlung 3.26 (modifiziert 2019, 2020, 2022 und 2023)**<br>Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, sollten mit Calcineurininhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab vorzugsweise kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden (Empfehlungsgrad B, Konsens). | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden (Expertenkonsens, Konsens).<br><br>*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.<br><br>**Empfehlung 3.30 (modifiziert 2019, 2020, 2022 und 2023)** Patienten mit einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa sollten mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Thiopurinen (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden* (Empfehlungsgrad B, starker Konsens)<br><br>*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.<br><br>**Empfehlung 3.32 (modifiziert 2019, 2020, 2022 und 2023)** Patienten mit primärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern sollten mit Calcineurininhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) (Evidenzgrad 3), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden* (Empfehlungsgrad B, Konsens).<br><br>Patienten mit mittelschwerer Colitis ulcerosa mit sekundärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern sollten mit Calcineurininhibitoren | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| (Ciclosporin, Tacrolimus) (Evidenzgrad 3), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), alternativen TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 4), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden* (Empfehlungsgrad B, Konsens)<br><br>Eine Proktokolektomie sollte in Erwägung gezogen werden (Expertenkonsens, Konsens).<br><br>*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.<br><br>**Empfehlung 3.34 (modifiziert 2019, 2020, 2022 und 2023)**<br>Bei Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Falle von Infliximab ggf. in Kombination mit Azathioprin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) ansprechen, sollte eine remissionserhaltende Therapie mit den jeweiligen Substanzen fortgesetzt werden (Empfehlungsgrad B, starker Konsens)<br><br>*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.<br><br>Zu beachten ist, dass sich die Empfehlungen auf Patienten beziehen, die entweder unzureichend auf Steroide angesprochen haben, steroidabhängig sind, oder primär bzw. sekundär auf eine TNF-Therapie versagt | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| haben. Bei der Behandlung der mäßiggradig aktiven CU zeigt die Leitlinie die Möglichkeit einer Therapie mit Mesalazin auf (Empfehlungen 3.5, 3.7, 3.13)[3]. Im Unterschied zu anderen Studien mit mäßig bis schwer aktiver CU war es in den ELEVATE-Studien möglich, nach inadäquatem Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder Intoleranz auf wenigstens eine zugelassene CU-Therapie teilzunehmen [10]. Dies weist darauf hin, dass im Studienkollektiv auch Patienten enthalten waren, die zuvor lediglich mit Mesalazin therapiert wurden. Während sich dies im Zulassungstext widerspiegelt, sind weitere Daten zu diesem Patientenkollektiv erforderlich. | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Nachfolgend soll die Frage besprochen werden, ob die Anwendung von Etrasimod für die Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen, mit einem Zusatznutzen verbunden ist. Hierfür wird – entsprechend der Nutzenbewertung des IQWiG [17] – das Gesamtkollektiv in die folgenden vier Patientenpopulationen unterteilt:<br><br>**Patientenpopulation a):**<br>**Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.**<br>Zweckmäßige Vergleichstherapie nach G-BA:<br>Ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Ustekinumab oder Vedolizumab oder Mirikizumab oder Ozanimod.<br><br>**Patientenpopulation b):**<br>**Erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.**<br>Zweckmäßige Vergleichstherapie nach G-BA:<br>Ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder einen JAK-Inhibitor | Anhand der etablierten Therapiealgorithmen und zugelassenen Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende Aufteilung der Patientengruppen vorgenommen:<br><br>a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen<br>b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen<br><br>Eine weitere Differenzierung der Patientenpopulation im Sinne von Personen, die auf jegliche biologische Therapien versagt haben, wird aufgrund fehlender abgrenzender Kriterien sowie fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen.<br><br>Für die zu bewertende Indikation der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa liegen umfangreiche publizierte Daten sowie Leitlinien vor. |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | (Tofacitinib oder Filgotinib oder Upadacitinib) oder Ustekinumab oder Mirikizumab oder Ozanimod oder einen TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n).<br><br>Wie bereits in der Dossierbewertung des IQWiG festgestellt, liegen Für die Bewertung des Zusatznutzens von Etrasimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung zeigen, keine geeigneten Daten in Form von z. B. direkten Vergleichsstudien oder aktiven Vergleichsgruppen innerhalb der Zulassungsstudien vor, die den erforderlichen Einschlusskriterien (rando- | Die konventionelle Behandlung der Colitis ulcerosa umfasst 5-Aminosalizylate, Azathioprin, Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin. Diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Behandlungssituation nicht mehr in Betracht.<br><br>Demnach kommen noch als zugelassene medikamentöse Behandlungsoptionen TNF-α-Antagonisten (Adalimumab, Golimumab, Infliximab), Interleukin-Inhibitoren (Mirikizumab, Ustekinumab), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib), der Integrin-Inhibitor Vedolizumab sowie der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Ozanimod als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.<br><br>In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie[3] Colitis ulcerosa werden diese Wirkstoffe für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer |

[3] Kucharzik T et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2). Z Gastroenterol 2024; 62: 769–858

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | misierte kontrollierte Studie mit einer Mindestdauer von 12 Monaten und) entsprechen [17]. Diese Kriterien werden auch von einer kürzlich publizierten Netzwerk-Metaanalyse zur Erhaltungstherapie mit Placebo als Brückenkomparator nicht erfüllt [18]. Es ergibt sich für beide Fragestellungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Etrasimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt und wird vom pharmazeutischen Unternehmen auch nicht beansprucht.<br><br>Die Reihenfolge, in der „advanced therapies“ eingesetzt werden, ist im Kontext der personalisierten CED-Therapie ein vieldiskutiertes Thema. Daten aus den Zulassungsstudien weisen auf eine bessere Wirksamkeit des Etrasimod bei Biologika/JAKi-naiven Patienten hin [19], was dazu führen könnte, Etrasimod weiter vorne im therapeutischen Algorithmus zu positionieren. Allerdings existieren | bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Therapie mit TNF-α-Antagonisten unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr darauf ansprechen, gleichermaßen empfohlen. Eine Priorisierung einzelner Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen wird aufgrund fehlender oder unzureichender Vergleichsdaten nicht vorgenommen.<br><br>Vor dem Hintergrund, dass der Einsatz von JAK-Inhibitoren mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert ist[4], haben jedoch Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib in der früheren Behandlungssituation, d.h. nach Versagen oder bei Unverträglichkeit auf eine konventionelle Therapie, aus Sicht des G-BA nicht denselben Stellenwert in der klinischen Versorgung, wie die anderen in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe. Die JAK-Inhibitoren Filgotinib, Tofacitinib |

[4] siehe Fachinformation zu Xeljanz (Tofacitinib) Stand Oktober 2023, Jyseleca (Filgotinib) Stand Juli 2024, Rinvoq (Upadacitinib) Stand Juli 2024

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Daten mit besserer Wirksamkeit bei weniger vorbehandelten Patienten auch für andere Therapeutika, und für länger etablierte Wirkstoffe bzw. Therapiekonzepte sind real-life-Daten und Algorithmen publiziert, die es für Etrasimod (noch) nicht gibt (z. B. [20]). Vor diesem Hintergrund erscheint derzeit ein früher Einsatz von Etrasimod nicht für alle Patienten empfehlenswert; dies kann sich aufgrund spezifischer Aspekte (s.u.) für bestimmte Kollektive anders darstellen.<br><br>Hinzu kommt ein Faktor im Studiendesign, der die Bewertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit von Etrasimod im Kontext der anderen verfügbaren Biologika und kleinen Moleküle erschwert: Während in der Mehrzahl der Zulassungsstudien eine Re-Randomisierung nach der Induktionsphase durchgeführt wurde, folgen die ELEVATE UC 52 und ELEVATE UC 12-Studien einem „treat-through"-Design. Dieses Vorgehen spiegelt die Behandlungsrealität besser wider, in der der mittel- und langfristige Therapieerfolg nicht nur an der Subgruppe der Ansprecher auf die Induktion, sondern am Gesamtkollektiv festgemacht wird. Die Vergleichbarkeit mit anderen Studien, die grundsätzlich aufgrund der regelmäßig vorhandenen Protokollunterschiede als unzulässig zu erachten ist, ist durch diese Faktoren noch komplexer.<br><br>Eine Besonderheit im Etrasimod-Zulassungsprogramm ist die Tatsache, dass auch Patienten mit isolierter Proktitis explizit eingeschlos- | und Upadacitinib werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe a) bestimmt.<br><br>Für Patientinnen und Patienten, die eine weitere Therapieeskalation und damit ein breiteres Spektrum an Therapiemöglichkeiten in dieser schwer einzustellenden Behandlungssituation benötigen, da sie bereits unzureichend auf ein Biologikum angesprochen oder dieses nicht vertragen haben (Patientengruppe b), werden die JAK-Inhibitoren Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der Vortherapie(n) als eine weitere geeignete Therapieoption angesehen und kommen daher für dieses Patientenkollektiv als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.<br><br>Nach Versagen auf eine vorangegangene Therapie mit einem Biologikum, v.a. für Wirkstoffe, die nicht zu der Wirkstoffklasse der TNF-α-Antagonisten gehören, ist die Evidenzlage insgesamt gering. Spezifische Therapieempfehlungen für diese Therapiesituation finden sich in der S3-Leitlinie[2] nur für ein Versagen auf TNF-α-Antagonisten. Bei primärem oder sekundärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-α-Antagonisten sollte nach einer möglichen Therapieintensivierung ein Wechsel auf Interleukin-Inhibitoren (Mirikizumab, Ustekinumab), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib), den Integrin-Inhibitor Vedolizumab, den Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Ozanimod oder |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | sen werden konnten, während diese Krankheitsmanifestation in den meisten anderen Zulassungsstudien ein Ausschlusskriterium darstellte. Bei Diagnosestellung leiden 30-50% der Betroffenen unter einer distalen Kolitis, 20-30%% unter einer linksseitigen Kolitis, und 20% unter einer Pankolitis [21]. Daten zur Proktitis-Therapie mit Etrasimod wurden kürzlich veröffentlicht [22]. Patienten mit isolierter Proktitis (<10 cm, n=64 bei Woche 12 und n=36 bei Woche 52) zeigten gegenüber Placebo zu beiden Zeitpunkten signifikant bessere klinische Remissionsraten (W12: 42.9% vs. 13.6%, W52: 44.4% vs. 11.1%) sowie bei Woche 12 einen Vorteil im endoskopischen Ansprechen (52.4% vs 22.7%) sowie in der Kontrolle des Stuhldranges.<br><br>Die Bedeutung einer vorherigen Behandlung mit Biologika oder kleinen Molekülen wurde kürzlich separat publiziert [19]. Während in ELEVATE UC 52 sowohl bio/JAKi-naive als auch vorbehandelte Patienten bei Wochen 12 und 52 zu einem größeren Anteil in klinischer Remission waren, wurde dies in ELEVATE UC 12 nur für bio/JAKi-naive Patienten beobachtet [19].<br><br>**Patientenpopulation c):**<br>**Patient:innen von ≥ 16 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.** | Calcineurin-Inhibitoren erfolgen. Ein Wechsel auf einen alternativen TNF-α-Antagonisten wird nur bei sekundärem Versagen als eine der Therapieoptionen empfohlen. Calcineurin-Inhibitoren sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen.<br><br>Insgesamt wird in dieser Therapielinie ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse als zweckmäßig erachtet. Bei einem primären Versagen auf einen TNF-α-Antagonisten wird jedoch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse aufgrund der geringen Erfolgsrate nicht empfohlen. Grundsätzlich ist bei der Wahl des Wirkstoffes für Patientengruppe b) sowohl die Vortherapie als auch der Zulassungsstatus zu berücksichtigen.<br><br>Die Wirkstoffe Upadacitinib und Mirikizumab wurden erst vor kurzem in der Indikation Colitis ulcerosa zugelassen (Zulassung am 22. Juli 2022 bzw. am 26. Mai 2023). Für beide Wirkstoffe konnte im Rahmen der Nutzenbewertung jeweils kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Bisher besteht nur begrenzte Erfahrung mit diesen Wirkstoffen in der Versorgung, weshalb der Stellenwert nicht abschließend beurteilbar ist. Insgesamt kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, diese Wirkstoffe weder in Patientengruppe a) noch in |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Zweckmäßige Vergleichstherapie nach G-BA:<br>Adalimumab oder Infliximab.<br><br>**Patientenpopulation d):**<br>**Patient:innen von ≥ 16 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.**<br>Zweckmäßige Vergleichstherapie nach G-BA:<br>Ein Wechsel der Therapie auf Adalimumab oder Infliximab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n).<br><br>**Ergänzende Stellungnahme der GPGE für Jugendliche ab 16 Jahren (Prof. Dr. med. Jan Däbritz, Greifswald, Prof. Dr. med. Jan de Laffolie, Gießen)**<br><br>Die Therapieempfehlungen für die Colitis ulcerosa bei jugendlichen Patienten wurden in einer gemeinsamen Leitlinie der European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) und der European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) zusammengefasst [23, 24]. Neben 5-ASA und Steroiden ist bei steroidabhängigem bzw. -refraktärem Verlauf auf Grundlage der Leitlinie und der Zulassung der Einsatz von Azathioprin, Infliximab und Adalimumab möglich. Die Behandlung mit weiteren „advanced therapies“ kann nur als „off-label-use“ nach Rücksprache mit der | Patientengruppe b) als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.<br><br>Für den Einsatz von Escherichia coli lassen sich auf Basis der vorliegenden Evidenz keine Empfehlungen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa nach Versagen konventioneller Therapien oder einer Therapie mit Biologika ableiten.<br><br>Zudem wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Frage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt; diese jedoch nicht den Regelfall abbildet. Daher wird die operative Resektion für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.<br><br>In der Gesamtschau werden für Patientengruppe a) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, die Wirkstoffe Adalimumab, Golimumab, Infliximab, , Ozanimod, Ustekinumab und Vedolizumab als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt. |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Krankenkasse oder im Rahmen von klinischen Prüfungen erfolgen. Diese Modalität führt dazu, dass die weiteren, für die Bahandlung von erwachsenen Patienten verfügbaren „advanced therapies“ in der Regel nach den zugelassenen Möglichkeiten verabreicht werden, und dass eine andere Priorisierung nur in Ausnahmefällen möglich ist.<br><br>Vor diesem Hintergrund stellt die Verfügbarkeit von Etrasimod als weiteres antientzündliches Medikament einer anderen Wirkstoffklasse für Jugendliche von ≥16 bis <18 Jahren eine wertvolle Bereicherung der Therapielandschaft jugendlicher Patienten dar.<br><br>Als weiterer S1P-Rezeptormodulator erweitert Etrasimod unser therapeutisches Portfolio. Wenngleich mit den vorliegenden Daten kein Zusatznutzen darzustellen ist, sind spezifische Aspekte in den Zulassungsstudien wie der Einschluss von Patienten im Alter von 16-18 Jahren, der Einschluss von Patienten mit ausschließlicher Proktitis, und das – mit der Einschränkung der bislang verfügbaren Daten – vergleichsweise günstige Verträglichkeitsprofil zu berücksichtigen, die bei der Therapieauswahl für bestimmte Patientenkollektive bedeutsam sein können. Ohne Zweifel ist durch die Zulassung von Etrasimod als weitere Behandlungsoption bei Patienten mit mittel- | Für Patientengruppe b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, wird ein Wechsel der Therapie auf Adalimumab, Filgotinib, Golimumab, Infliximab, Ozanimod, Tofacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dabei ist für alle Optionen sowohl die jeweils erfolgte Vortherapie als auch die Zulassung der jeweiligen Wirkstoffe zu berücksichtigen. So sind für 16- und 17-Jährige nur die TNF-α-Antagonisten Adalimumab und Infliximab (nur bei schwerer Colitis ulcerosa) zugelassen. Folglich kommen auch nur diese Wirkstoffe in beiden Patientengruppen als zweckmäßige Therapieoptionen für 16- und 17-Jährige in Betracht. |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | schwerer bis schwerer Colitis ulcerosa von einem Zugewinn für den Patienten und Arzt auszugehen. | |

**Literaturverzeichnis**


1. Le Berre, C., S. Honap, and L. Peyrin-Biroulet, Ulcerative colitis. Lancet, 2023. 402(10401): p. 571-584.
2. Raine, T., et al., ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J Crohns Colitis, 2022. 16(1): p. 2-17.
3. Kucharzik, T., et al., Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2). Z Gastroenterol, 2024. 62(5): p. 769-858.
4. Turner, D., 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): p. 1570-1583.
5. Chanchlani, N., et al., Mechanisms and management of loss of response to anti-TNF therapy for patients with Crohn's disease: 3-year data from the prospective, multicentre PANTS cohort study. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2024. 9(6): p. 521-538.
6. Solitano, V., et al., Comparative Risk of Serious Infections With Biologic Agents and Oral Small Molecules in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023. 21(4): p. 907-921 e2.
7. Dai, N., et al., Colectomy rates in ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis, 2023. 55(1): p. 13-20.
8. Spinelli, A., et al., ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. J Crohns Colitis, 2022. 16(2): p. 179-189.
9. Verstockt, B., et al., Sphingosine 1-phosphate modulation and immune cell trafficking in inflammatory bowel disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022. 19(6): p. 351-366.
10. Sandborn, W.J., et al., Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. Lancet, 2023. 401(10383): p. 1159-1171.
11. Regueiro, M., et al., Etrasimod for the Treatment of Ulcerative Colitis: Analysis of Infection Events From the ELEVATE UC Clinical Program. J Crohns Colitis, 2024.

12. Faubion, W.A., Jr., et al., The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology, 2001. 121(2): p. 255-60.
13. Ho, G.T., et al., The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. Aliment Pharmacol Ther, 2006. 24(2): p. 319-30.
14. Sands, B.E., et al., Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. N Engl J Med, 2019. 381(13): p. 1215-1226.
15. Verstockt, B., et al., Results of the Seventh Scientific Workshop of ECCO: Precision Medicine in IBD-Disease Outcome and Response to Therapy. J Crohns Colitis, 2021. 15(9): p. 1431-1442.
16. Noor, N.M., et al., A biomarker-stratified comparison of top-down versus accelerated step-up treatment strategies for patients with newly diagnosed Crohn's disease (PROFILE): a multicentre, open-label randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2024. 9(5): p. 415-427.
17. Etrasimod (Colitis ulcerosa) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung. 2024, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
18. Rokkas, T., et al., Comparative maintenance performance of all biologic agents and small molecules in ulcerative colitis: a network meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2024. 36(5): p. 520-533.
19. Vermeire, S., et al., Impact of Prior Biologic or Janus Kinase Inhibitor Therapy on Efficacy and Safety of Etrasimod in the ELEVATE UC 52 and ELEVATE UC 12 Trials. J Crohns Colitis, 2024.
20. Herrlinger, K.R. and E.F. Stange, Prioritization in inflammatory bowel disease therapy. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2023. 17(8): p. 753-767.
21. Langholz, E., et al., Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. Scand J Gastroenterol, 1991. 26(12): p. 1247-56.
22. Peyrin-Biroulet, L., et al., Efficacy and Safety of Etrasimod in Patients with Moderately to Severely Active Isolated Proctitis: Results From the Phase 3 ELEVATE UC Clinical Programme. J Crohns Colitis, 2024.

23. Turner, D., et al., Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018. 67(2): p. 257-291.
24. Turner, D., et al., Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018. 67(2): p. 292-310.

## 5.12 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| | |
|---|---|
| Datum | 05.08.2024 |
| Stellungnahme zu | Etrasimod (Velsipity) |
| Stellungnahme von | *vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.*<br>*Hausvogteiplatz 13*<br>*10117 Berlin*<br>*Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat* |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| **Hintergrund**<br><br>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juli 2024 eine Nutzenbewertung zu Etrasimod (Velsipity) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht.<br><br>Etrasimod ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. Der G-BA unterteilt in a) Patient*innen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen, sowie in b) Patient*innen, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für a) ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod, und für b) Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) fest. Für beide Patientengruppen sieht das IQWIG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen würden. Der Hersteller beansprucht keinen Zusatznutzen. | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |
| **Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar**<br><br>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser | |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden. | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung: | |

**Literatur:**

## 5.13 Stellungnahme von PD Dr. med. Dr. med. habil Irina Blumenstein

| | |
|---|---|
| Datum | 05.08.2024 |
| Stellungnahme zu | Etrasimod/Velsipity |
| Stellungnahme von | *PD Dr. med. Dr. med. habil Irina Blumenstein* |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: PD Dr. med. Dr. med. habil Irina Blumenstein

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| 1 Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod<br>**Zusatznutzen nicht belegt**<br><br>2 Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikume unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder ein TNF-α-Antagonistc (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab)<br>**Zusatznutzen nicht belegt** | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: PD Dr. med. Dr. med. habil Irina Blumenstein

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| I.9, Tabelle 4 | Anmerkung: Erweiterung der Vergleichstherapien für Patienten ab 18 Jahren für Fragestellung 1 und 2<br>Vorgeschlagene Änderung:<br>Inkludierung von Mirikizumab und Upadacitinib bei Fragestellung 1 und 2 gemäß Zulassungtext (1,2) | Die Wirkstoffe Upadacitinib und Mirikizumab wurden erst vor kurzem in der Indikation Colitis ulcerosa zugelassen (Zulassung am 22. Juli 2022 bzw. am 26. Mai 2023). Für beide Wirkstoffe konnte im Rahmen der Nutzenbewertung jeweils kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Bisher besteht nur begrenzte Erfahrung mit diesen Wirkstoffen in der Versorgung, weshalb der Stellenwert nicht abschließend beurteilbar ist. Insgesamt kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, diese Wirkstoffe weder in Patientengruppe a) noch in Patientengruppe b) als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. |
| | a Anmerkung: in der klinischen Praxis ist die Zulassung des Medikaments ab 16 Jahren eine Besonderheit. In dieser Patientengruppe existiert derzeit nur eine Zulassung für die TNF-alpha Antagonisten Infliximab und Adalimumab. Für Infliximab besteht die Zulassung nur für eine schwere Colitis ulcerosa. Gerade im Bereich der moderaten Colitis ulceroas bestehen jedoch die Stärken der S1P-Rezeptormodulation. Ein Zusatznutzen für diese Altersgruppe sollte daher gesonder betrachtet werden.<br>Vorgeschlagene Änderung: | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: PD Dr. med. Dr. med. habil Irina Blumenstein

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Zusatznutzen für Patienten ab 16 Jahren-18 Jahren vorhanden aufgrund der in dieser Altersklasse auf TNF-alpha Antagonisten beschränkte Therapieoption | |

**Literaturverzeichnis**


1) https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Mirikizumab/Mirikizumab-231106.pdf
2) https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Upadacitinib/Upadacitinib-221222.pdf

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

## hier: Etrasimod

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 26. August 2024

von 10:00 Uhr bis 10:32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Frau Schmitter

Frau Hänsel

Herr Meng

Frau Kulchytska

Angemeldeter Teilnehmender der **Praxis für Gastroenterologie, Am Facharztzentrum in Heidelberg Nord (FAZN)**:

Herr Prof. Dr. Ehehalt

Angemeldeter Teilnehmender der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Rascher

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) + Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)**:

Herr Prof. Dr. Bachmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Galapagos Biopharma Germany GmbH**:

Frau Schmitz

Herr Batra

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Herr Dykukha

Frau Sitte

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Herr Kinzebach

Frau Lux

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Dr. Falk Pharma GmbH**:

Herr Klein

Herr Erschig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Frau Glatte

Herr Rösemann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Rieder

Herr Altmann

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Guten Morgen, meine sehr geehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Mein Name ist Petra Nies. Ich leite die Abteilung Arzneimittel bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses und vertrete Herrn Hecken in dieser Anhörung. Wir beginnen mit Etrasimod zur Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. Stellungnahmen haben eingereicht: der pharmazeutische Unternehmer Pfizer Pharma, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und vonseiten der Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten sowie die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung. Weitere Einzelstellungnehmer sind Professor Dr. Ehehalt und Frau Professor Dr. Dr. Blumenstein. Wir haben auch Stellungnahmen weiterer pharmazeutischer Unternehmer erhalten, einmal von der Firma Böhringer Ingelheim, von Galapagos Biopharma, von MSD, AbbVie, Dr. Falk Pharma, Lilly und Bristol-Myers Squibb. Auch der vfa hat sich an diesem Anhörungsverfahren beteiligt.

Ich gehe nun die Liste der angemeldeten Teilnehmer für die Anhörung durch: Vonseiten Pfizer Pharma müssten anwesend sein: Frau Schmitter, Frau Hänsel, Herr Meng und Frau Kulchytska, für die Praxis für Gastroenterologie, Am Facharztzentrum in Heidelberg Nord FAZN Herr Professor Dr. Ehehalt – nicht anwesend –, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Rascher, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) Herr Professor Dr. Bachmann, für Galapagos Biopharma Germany Frau Schmitz und Herr Batra, für MSD Sharp & Dohme Herr Dykukha, für AbbVie Deutschland Herr Kinzebach und Frau Lux, für die Firma Dr. Falk Pharma Herr Klein und Herr Erschig, für Lilly Deutschland Frau Glatte und Herr Rösemann, für Bristol-Myers Squibb Frau Rieder und Herr Altmann sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist sonst noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, ein Eingangsstatement abzugeben. Wer möchte das von Ihnen tun?

**Frau Schmitter (Pfizer):** Das mache ich.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank, Frau Schmitter. Bitte.

**Frau Schmitter (Pfizer):** Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst möchte ich Ihnen meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen, die heute mit mir anwesend sind: Dr. Thomas Meng leitet bei Pfizer die Abteilung Medizin für chronisch entzündliche Erkrankungen. Dr. Natalia Kulchytska ist in der Abteilung Medizin für Etrasimod zuständig. Ivonne Hänsel hat die Erstellung des Nutzendossiers zur Etrasimod verantwortet. Mein Name ist Sarah Schmitter, ich leite bei Pfizer die Abteilung, die unter anderem für alle Projekte im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung verantwortlich ist.

Ich werde nun auf die wichtigsten Punkte zur Nutzenbewertung von Etrasimod in der Indikation Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa eingehen, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen. Wir sind davon überzeugt, dass bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie das Alter sowie die aktuelle Versorgung der Colitis ulcerosa in Deutschland berücksichtigt werden müssen. Dies ist bei der aktuell benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gegeben. Wie kann dies erreicht werden?

Erstens. Es ist wichtig, bei der Behandlung zwischen Jugendlichen und Erwachsenen zu unterscheiden. Dies zeigt sich daran, dass spezifische Leitlinien zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen verfügbar sind. Daher ist neben der Vorbehandlung bei der Festlegung der Patientenpopulation abzugrenzen, ob es sich um jugendliche oder erwachsene Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa handelt. Somit ergeben sich vier anstatt zwei Teilpopulationen.

Zweitens. Die S3-Leitlinie Colitis ulcerosa wurde im Januar dieses Jahres aktualisiert. Der Grund dafür waren die Publikationen der Studienergebnisse zu Mirikizumab und Upadacitinib sowie deren Zulassung. Dies macht die Bedeutung der Wirkstoffe in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa deutlich. Daher sind Mirikizumab und Upadacitinib als weitere mögliche zweckmäßige Vergleichstherapien in den Patientenpopulationen der Erwachsenen zu benennen: Mirikizumab nach konventioneller Therapie sowie Mirikizumab und Upadacitinib nach einem Biologikum. Ein weiterer relevanter Punkt ist die überholte Verteilung der Patientinnen und Patienten auf die Teilpopulationen.

Die Therapie der Colitis ulcerosa befindet sich seit einigen Jahren im ständigen Wandel. Dies zeigt sich daran, dass die Colitis ulcerosa-S3-Leitlinie seit 2018 jährlich aktualisiert wird. Sechs Wirkstoffe inklusive Etrasimod wurden seit 2018 neu in dieser Indikation zugelassen. Daher zeigen die Ergebnisse einer aktuellen Sekundärdatenanalyse einen deutlich höheren Anteil an Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder dieses nicht vertragen – im Vergleich zu den G-BA-Beschlüssen in dieser Indikation.

Diese aktuellen Entwicklungen sollten sowohl bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als auch bei der Verteilung der Patientinnen und Patienten auf die Teilpopulationen berücksichtigt werden. Uns ist bewusst, dass keine Evidenz vorliegt, die nach den Anforderungen der Nutzenbewertung geeignet ist, einen Zusatznutzen abzuleiten. Zugleich ist Etrasimod für alle Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren eine wichtige Therapieoption. Die Gründe dafür wird Ihnen nun Herr Dr. Meng erläutern.

**Herr Meng (Pfizer):** Vielen Dank, Sarah. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrte Frau Vorsitzende! Colitis ulcerosa und isolierte Proktitis sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen, die zu erheblicher Morbidität führen und die Lebensqualität beeinträchtigen. Während Colitis ulcerosa den Dickdarm betrifft, handelt es sich bei der isolierten Proktitis um eine Entzündung der Rektumschleimhaut. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen treten häufig in der dynamischen Lebensphase zwischen 15 und 35 Jahren auf, einer Zeit, in der junge Menschen aktiv im Berufsleben stehen oder sich in Ausbildung befinden und an Familienplanung denken. Trotz der Herausforderungen, die diese Krankheit mit sich bringt, streben die Betroffenen danach, einen möglichst unbeschwerten Alltag zu führen.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind mit gastrointestinalen Symptomen wie Stuhlinkontinenz und Fatigue verbunden. Viele chronisch entzündliche Darmpatienten sind unzufrieden mit ihrem Körperbild, was oft mit der Krankheitsaktivität und Steroidbehandlung zusammenhängt. Diese Faktoren beeinträchtigen die Lebensqualität erheblich. Über 80 Prozent der Patienten berichten von erheblicher Erschöpfung, Schlafstörungen, Kraftverlust und Schmerzen. Die Krankheit verläuft in Schüben und ist oft mit irreversiblen Darmschäden verbunden. Dies führt zu einer kontinuierlichen Verschlechterung des Gesundheitszustands der Patienten. In Europa entscheiden sich bis zu 27 Prozent der Patienten für die operative Entfernung des gesamten Dickdarms. Diese Symptome beeinflussen viele Lebensbereiche, darunter die psychische Gesundheit wie Depression, die körperliche Gesundheit, das Sexualleben und die sozialen Beziehungen. Dadurch wird die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt. Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa weisen im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung ein doppelt so hohes Risiko für die Entwicklung von kolorektalen Karzinomen auf.

Trotz der Verfügbarkeit neuer Therapien für Colitis ulcerosa besteht weiterhin ein großer Bedarf an zusätzlichen Behandlungsoptionen. Warum ist das so? Dies liegt daran, dass die angestrebten therapeutischen Ziele bei der Behandlung von Colitis ulcerosa und isolierter Proktitis noch nicht vollständig erreicht wurden. Etwa 80 Prozent der Patienten zeigen innerhalb von zwölf Monaten nach der Erstbehandlung kein ausreichendes Ansprechen. Auch führt das dazu, dass die Dosis erhöht oder das Medikament gewechselt werden muss. Dies gilt besonders für Biologika, da gegen sie neutralisierende Antikörper gebildet werden können. Insbesondere bei Jugendlichen ab 16 Jahren besteht in Deutschland eine Versorgungslücke, da bisher nur wenige Medikamente zugelassen sind.

Warum sind wir davon überzeugt, dass Etrasimod einen sinnvollen Platz in der Behandlung von Colitis ulcerosa einnehmen wird? Etrasimod ist ein Medikament, das kürzlich in der Europäischen Union zur Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit Colitis ulcerosa zugelassen wurde. Wenn konventionelle Behandlungsoptionen nicht wirken, ist Etrasimod die einzige nicht biologische Erst- und Zweitlinientherapie, die auch für Colitis ulcerosa-Patienten ab 16 Jahren zugelassen ist. Es ist die einzige innovative Therapie, die in Studien eine nachgewiesene klinische Wirksamkeit bei isolierter Proktitis gezeigt hat.

Etrasimod wird einmal täglich oral in einer konstanten Dosis von zwei Milligramm eingenommen, ohne dass eine Dosisanpassung oder eine Titration erforderlich ist. Es hat eine kurze Halbwertszeit und bietet ein günstiges Langzeitsicherheitsprofil. Die Zulassungsstudien ELEVATE UC 52 und ELEVATE UC 12 wurden unter Anwendung eines placebokontrollierten Ansatzes durchgeführt und nutzten ein Treat-Through-Design in ihrer methodischen Ausführung. Das Treat-Through-Design spiegelt die reale Behandlungspraxis wider, indem nach der Induktionsphase in der Studie keine erneute Zufallszuweisung, eine Rerandomisierung der Studienteilnehmer, der Patienten mit klinischem Ansprechen durchgeführt wurde.

Diese Studien zeigten eine deutliche Verbesserung der klinischen und histologisch-endoskopischen Remissionsraten. Auch benötigen die Patienten keine Steroide mehr, um Entzündungsspitzen abzufangen. Dadurch wird die zusätzliche Belastung der Patienten mit steroidtypischen Nebenwirkungen vermieden. Die steroidfreie Remission ist das primäre Therapieziel in den Leitlinien und daher als Wirksamkeitsendpunkt besonders hervorzuheben. Alle Patienten, die mit Biologika oder Januskinase-Inhibitoren vorbehandelt sind, zeigen unter Etrasimod eine hohe Ansprechrate. Die Stuhlfrequenz normalisiert sich bis zum dritten Tag, begleitet von einer Reduzierung rektaler Blutungen und Bauchschmerzen. In den Zulassungsstudien berichteten 41 Prozent der Patientinnen und Patienten, dass sie zu Woche 52 eine deutliche Besserung des imperativen Stuhldrangs verspürten.

Die Behandlung von Colitis ulcerosa stellt entsprechend komplexe Herausforderungen dar, die den Bedarf an zusätzlichen therapeutischen Alternativen wie Etrasimod unterstreichen. Etrasimod hat die bemerkenswerte Fähigkeit, die Beschwerden von Colitis ulcerosa rasch zu mildern, was für Patienten, die unter akuten Schüben leiden, von unschätzbarem Wert ist. Darüber hinaus zeigt es eine langfristige Wirkung und ein akzeptables Sicherheitsprofil, was es zu einer attraktiven Option für die langfristige Behandlung von Colitis ulcerosa macht. Als orale Therapie mit kontinuierlicher Dosierung ist es praktisch in der Anwendung. Dies führt zu einer breiteren Akzeptanz. Es trägt auch dazu bei, eine Krankheitsremission zu erreichen und aufrechtzuerhalten, ohne den langfristigen Einsatz von Kortikosteroiden. Dies ist ein zentrales Therapieziel bei Colitis ulcerosa.

Abschließend bietet Etrasimod mit seinem neuartigen Wirkmechanismus eine Lösung, die eine Versorgungslücke bei Patienten einschließlich Jugendlichen ab 16 Jahren ausfüllt. Daher stellt Etrasimod eine wertvolle Ergänzung zu den bestehenden Behandlungsmöglichkeiten für Colitis ulcerosa dar. – Damit endet mein Eingangsstatement, und wir stehen Ihnen für Fragen, Kommentare und Anmerkungen gerne zur Verfügung.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank, Frau Schmitter und Herr Meng. Sie haben die Frage der Colitis ulcerosa-Behandlung speziell bei Jugendlichen angesprochen. In diese Richtung zielt auch meine erste Frage an die Kliniker. Wie werden in der klinischen Praxis Personen mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa behandelt, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikabehandlung unzureichend angesprochen haben, und speziell, welche Therapieoptionen kommen für Jugendliche zur Anwendung? Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Bachmann, Sie haben sich entstummt. Dann dürfen Sie gleich loslegen.

**Herr Prof. Dr. Bachmann (DGVS + GPGE):** Tatsächlich habe ich die Stellungnahme mit zwei Kollegen der pädiatrischen Gastroenterologie angefertigt, Herrn Däbritz und Herrn de Laffolie, die leider nicht teilnehmen können, sich aber letztlich so geäußert haben, dass da Azathioprin, Infliximab, Adalimumab zur Verfügung stehen. Dann ist man, was den Zulassungsrahmen angeht, an der Stelle, dass man individuelle Genehmigungen der Kostenträger einholen müsste, um andere Therapeutika in der Dauertherapie einsetzen zu können. Die Basistherapie 5-ASA-Präparate, enterale Ernährung und Steroidpräparate stehen natürlich auch zur Verfügung.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. Herr Rascher, von Ihnen dazu noch eine Ergänzung?

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Nein, dem kann man nur zustimmen, dass in der pädiatrischen Gastroenterologie oder für die pädiatrischen Patienten weniger Wirkstoffe zugelassen sind als bei den Erwachsenen. Insgesamt ist die Wirksamkeit der vorhandenen Medikamente nicht befriedigend. Das gilt auch für Etrasimod. Wir haben nach einem Jahr 32 Prozent Remission. Das ist so gut und so schlecht wie alle anderen Medikamente, die wir zur Verfügung haben.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Rascher. – Gibt es Fragen? Dann gerne mit einem X melden. Frau Sander hat sich als Erste gemeldet.

**Frau Dr. Sander:** Ich würde, glaube ich, Frau Reuter den Vortritt geben. Danke schön.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Gerne. Dann Frau Reuter, bitte.

**Frau Reuter:** Vielen Dank. Ich würde gerne an die Frage anknüpfen und die Kliniker fragen, ob sich der Erkrankungsverlauf bei den Jugendlichen und den Erwachsenen unterscheidet.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Herr Rascher oder Herr Bachmann, wer möchte dazu etwas sagen?

**Herr Prof. Dr. Bachmann (DGVS + GPGE):** Weil zwischen der Erwachsenengastroenterologie und der pädiatrischen Gastroenterologie eine gewisse Trennung stattfindet, tue ich mich etwas schwer, das direkt zu vergleichen. Ich glaube nicht, dass ich dazu jetzt gut Stellung nehmen kann. Klar, wir sehen auch hin und wieder minderjährige Patienten, die zwischen 16 und 18 Jahren alt sind, aber das ist eher selten. Aus der Literatur kann ich dazu auch keine klaren Angaben machen. Ich würde annehmen, dass es keine harte Grenze gibt und dass die fast Erwachsenen im Prinzip einen ähnlichen Verlauf zeigen wie die Erwachsenen.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Bachmann. – Herr Rascher, bitte.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Von pädiatrischer Seite ist es so, dass das eine Erkrankung ist, die bei Erwachsenen viel häufiger ist, aber bei Jugendlichen beginnt. Ich sehe wie Herr Bachmann keinen großen Unterschied im Verlauf. Die Krankheit verläuft schubweise, und die schwerwiegenden Verläufe sind wirklich das Problem. Die leichten, also die Formen, die man mit ASA oder mit Diät behandeln kann, sind leicht zu behandeln, aber die schwerwiegenden Fälle machen das Problem aus und werden in die Erwachsenenmedizin transferiert.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. – Frau Sander, möchten Sie jetzt fragen oder auch Frau Göppel den Vortritt lassen?

**Frau Dr. Sander:** Wenn Frau Göppel noch zu den pädiatrischen Indikationen etwas fragen möchte, würde ich auch Frau Göppel den Vortritt lassen.

**Frau Göppel:** Meine Frage hat sich übrig. Vielen Dank. Die hat Frau Reuter gestellt, und wir nehmen die Antwort zur Kenntnis. Danke.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Okay, vielen Dank. Dann sind Sie an der Reihe, Frau Sander.

**Frau Dr. Sander:** Weil in der Studie die Proktitis auch explizit untersucht wurde, würde ich gerne nachfragen. Vielleicht könnten Herr Bachmann oder Herr Rascher etwas zur Versorgung von Proktitis und den Studiendaten sagen. Darüber würde ich mich freuen.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Herr Bachmann.

**Herr Prof. Dr. Bachmann (DGVS + GPGE):** Tatsächlich ist die Proktitis ulcerosa ein großes Problem, weil aufgrund der geringen Ausdehnung manchmal angenommen wird, dass die Krankheitslast geringer ist. Aber das ist bei den Betroffenen häufig nicht der Fall. Auch eine sehr geringe Ausdehnung einer Darmentzündung kann einen sehr großen Leidensdruck und eine Einschränkung der Lebensqualität hervorrufen. Die Anzahl der verfügbaren Therapien ist geringer, weil in den Zulassungsstudien der bisher verfügbaren Biologika und Kleinmoleküle Patienten systematisch ausgeschlossen wurden, die nur eine Proktitis aufgewiesen haben. Mit den topischen Therapien ist man irgendwann an der Grenze, und wenn es an die Immunsuppression geht, haben uns die Erkenntnisse bislang weitgehend gefehlt. Daraus ergibt sich durchaus ein gewisses Alleinstellungsmerkmal von Etrasimod. Die Daten zur Proktitis sind inzwischen auch als Volltext veröffentlicht, als Studie, und zeigen die Wirksamkeit des Medikaments an dieser Stelle.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. – Noch eine Ergänzung dazu, Herr Rascher?

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Wir haben wenig Erfahrung mit isolierter Proktitis. Wenn, dann ist es eine Lokaltherapie.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe Frau Reuter und Frau Sander.

**Frau Reuter:** Es wurde schon auf die Leitlinien-Empfehlung bezüglich Mirikizumab und Upadacitinib hingewiesen. Ich würde von den Klinikern gern wissen, wie der Stellenwert dieser Therapien in der Versorgung ist.

**Herr Prof. Dr. Bachmann (DGVS + GPGE):** Die Leitlinie vermeidet es bewusst, Medikamente in Erstlinie, Zweitlinie zu priorisieren oder Rangabfolgen zu erstellen, sondern die Medikamente stehen in der Leitlinie an den jeweiligen Stellen gleichauf. Nichtsdestotrotz streben wir eine personalisierte medizinische Versorgung an und nutzen dafür die spezifischen Medikamenteneigenschaften und Patienteneigenschaften, um dem Patienten möglichst eine passende Therapie zukommen zu lassen. Das ist ein sehr weites Feld. Was wir noch nicht ausreichend haben, sind Marker aus Serum, Stuhl etc. oder Gewebe, die uns klar sagen, welches Medikament das richtige ist. Aber der Stellenwert der jeweiligen Therapie schöpft sich aus den Medikamenteneigenschaften, Patienteneigenschaften und Krankheitseigenschaften. Das sind, wie gesagt, sehr viele. Da spielen auch die Vortherapien eine Rolle, die familiäre Situation, die Krankheitsausbreitung etc.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Bachmann. – Ist die Frage beantwortet Frau Reuter?

**Frau Reuter:** Ja, vielen Dank.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Dann sind Sie noch einmal an der Reihe, Frau Sander.

**Frau Dr. Sander:** Ich würde mich gerne noch einmal an den pharmazeutischen Unternehmer richten. Sie hatten sehr gut dargelegt, erstens, dass es wenig Evidenz aus vergleichenden Studien gibt, zweitens, dass es hier um eine degenerative – – Wir reden jetzt nicht von den

leichten Fällen, für die der Wirkstoff zugelassen ist, sondern von den moderaten bis schweren Fällen. Meine Frage an dieser Stelle wäre: Sie haben sogar zwei weitere Therapien genannt, die Sie als zweckmäßige Vergleichstherapie sehen. Wieso haben Sie die Studie wieder nur gegen Placebo laufen lassen? Gibt es dafür wissenschaftliche medizinische Gründe? Die wären für mich interessant.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Wer möchte von Pfizer etwas dazu sagen? Frau Schmitter? Oder Herr Meng?

**Frau Schmitter (Pfizer):** Wir klären es gerade. – Es gab wie immer die Absprache mit den Zulassungsbehörden, und man ist zu dem Schluss gekommen, dass man sich dafür entschieden hat, gegen Placebo zu machen, was Herr Meng gesagt hat, was die Therapie hervorhebt. Die Studie ist, dass die Patienten wie in der realen Versorgung durchbehandelt wurden, also nicht, wie es das sonst oft in den Indikationen gibt, dass man erst alle auf das neue Medikament gibt und dann randomisiert, auch leider oft auf Placebo. Zugleich ist es hier so: Wir haben von Anfang an die reale Versorgungssituation, dass die Patienten durchbehandelt werden. Da haben wir die gute Wirksamkeit von Etrasimod gesehen.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Ist die Frage beantwortet, Frau Sander?

**Frau Dr. Sander:** Nicht wirklich befriedigend, weil die EMA in ihren Vorgaben für die klinischen Studien immer die Möglichkeit gibt, dass gegen einen aktiven Komparator, den Sie, wie gesagt, selber vorgeschlagen haben, zwei Stück als zVT, auch die Möglichkeit besteht. Ich weiß nicht, warum Sie sich jetzt mit der EMA aus wissenschaftlich-medizinischen Gründen geeinigt haben, eine Patientenpopulation 52 Wochen auf Placebo laufen zu lassen. Sie haben es wirklich gut dargelegt, was das für Schäden im Darm, was das für eine unbehandelte Colitis ulcerosa bedeutet. Es ist für mich nicht wirklich befriedigend, aber ich weiß auch nicht, ob ich noch eine andere Antwort bekomme.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Danke, Frau Sander. – Herr Rascher hat sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Der Vorrednerin kann man nur zustimmen. Es ist schade, dass keine gute Vergleichstherapie in den Studien gelaufen ist.

Aber ich habe eine andere Sache bezüglich des sogenannten günstigen Langzeitsicherheitspotenzials. Sechs Patienten mussten die Therapie wegen kardialer Nebenwirkungen abbrechen. Da gab es Sinusbradykardien und auch einen AV-Block. Das ist nicht so ganz günstig, und ein Jahr Nachbeobachtung ist auch nicht so lange. Erwarten wir dann noch mehr Nebenwirkungen? Das müssen wir berücksichtigen, denn bei neuen Medikamenten, die eine gute Wirksamkeit zeigen, sehen wir immer neue, auch schwerwiegende, seltene Nebenwirkungen, die wir aber erst in der Langzeittherapie sehen können. Gibt es Hinweise, dass das ein wirkliches Risiko ist?

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Pfizer, können Sie dazu etwas sagen?

**Frau Kulchytska (Pfizer):** Die Nebenwirkungen, auf die Sie hingewiesen haben, haben wir zu 90 Prozent am Tag 1 gesehen, und 0,2 Prozent der Patienten haben diese Nebenwirkungen am Tag 2 gehabt. Am Tag 3 haben wir diese Nebenwirkungen nicht mehr gesehen. Deshalb erwarten wir nicht, dass diese Nebenwirkungen nach langer Zeit noch einmal auftreten werden.

**Herr Meng (Pfizer):** Vielleicht noch eine kurze Ergänzung: Herr Rascher hat das richtig gesagt. Langzeitverlängerungsstudien laufen weiter. Im Moment sind wir schon über die 52 Wochen hinaus. Es liegen schon Daten bis zu zweieinhalb Jahren vor.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Können Sie etwas zu den Daten sagen, Herr Meng?

**Frau Kulchytska (Pfizer):** Eventuell kann ich dazu ergänzen. Wie ich gesagt habe, haben wir Bradykardien und Sinusarrhythmie nur in den ersten zwei Tagen gesehen. In den Daten, die über die Sicherheit nach 2,5 Jahren berichten, sind keine neuen aufgetreten.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. Dann habe ich noch eine Wortmeldung von Frau Sander.

**Frau Dr. Sander:** Ich komme auf eine andere Besonderheit bei dieser Wirkstoffklasse zurück, die auch bei Ozanimod in der Fachinformation steht. Wir reden hier auch von jungen Frauen, die gegebenenfalls Familienplanung betreiben. Könnten Sie etwas zur Schwangerschaft sagen, wie da die Risiken sind und ob man dieses Medikament in dieser Lebenssituation gegebenenfalls nicht gibt?

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Frau Kulchytska von Pfizer hat sich gemeldet.

**Frau Kulchytska (Pfizer):** Etrasimod ist für Schwangerschaft und Stillzeit nicht zugelassen. Die Frauen müssen 40 Tage vor dem Anfang der Planung mit Etrasimod aufhören. Ein Vorteil ist, dass Etrasimod eine sehr kurze Halbwertszeit hat. Sie haben nur einen kurzen Zeitraum von 14 Tagen, bevor man mit der Familienplanung startet. Wir haben Daten, die bald publiziert werden, wo wir 14 Schwangerschaftsfälle in allen Etrasimod-Studien zusammen gesehen haben. Davon sind neun mütterliche Schwangerschaftsfälle. Wir sehen bis jetzt bezüglich des Risikos einer mütterlichen oder väterlichen Schwangerschaft keine klaren Trends.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich im Moment nicht. Dann, Frau Schmitter, haben Sie das Abschlusswort.

**Frau Schmitter (Pfizer):** Vielen Dank an alle für die Diskussion, die wir gerade geführt haben. Es wurde deutlich, dass sich die Therapielandschaft in der Colitis ulcerosa dynamisch wandelt, und dieser Dynamik sollte in den Beschlüssen der Nutzenbewertung Rechnung getragen werden. Etrasimod erweitert das Therapiespektrum, insbesondere für die Patienten ab 16 Jahren, und es ist wegen seiner oralen einfachen Einnahme für alle Patienten eine relevante Therapieoption, da es ein gutes Sicherheitsprofil mit allen Vorteilen der Biologika bietet. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank auch von meiner Seite. Damit ist diese Anhörung beendet, und die nächste startet um 11 Uhr. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 10:32 Uhr

## 2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

# Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

# und

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

# und

# Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

## Vorgang: 2023-B-054 Etrasimod

Stand: Mai 2023

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Etrasimod**
**Mittelschwere bis schwere Colitis Ulcerosa**

| **Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO** | |
|---|---|
| Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. | *siehe Übersicht II.* Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet |
| Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. | Patientenindividuell: Operation |
| Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen | Escherichia coli:<br>- ausgenommen vom Verordnungsausschluss nach AM-RL; Anlage III; Nr. 22: Escherichia coli Stamm Nissle 1917 nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin<br>- E. coli Stamm Nissle 1917 (Mutaflor®) gem. Anlage I d. AM-RL (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)), Ziffer 16: „E. coli Stamm Nissle 1917 nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin<br><br>Verfahren nach § 35a SGB V:<br>- Vedolizumab (Beschluss vom 08.01.2015)<br>- Tofacitinib (Beschluss vom 21.02.2019)<br>- Filgotinib (Beschluss vom 19.05.2022)<br>- Ozanimod (Beschluss vom 16.06.2022)<br>- Upadacitinib (Beschluss vom 16.02.2023) |

| I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA | |
|---|---|
| **Etrasimod**<br>**Mittelschwere bis schwere Colitis Ulcerosa**<br><br>**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO** | |
| | Verfahren nach § 35 Abs.1 SGB V:<br>- Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX: Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V (Beschluss vom 17.11.2017)<br><br>Verfahren nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nummer 6 und Absatz 6 in Verbindung mit § 138 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch SGB V:<br>Heilmittel-Richtlinie/2.Teil Heilmittelkatalog: 4 Sonstige Erkrankungen: vorrangige Heilmittel: Bindegewebsmassage, Colonmassage; ergänzendes Heilmittel: Wärmetherapie (Beschluss vom 19.05.2011) |
| Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. | Siehe systematische Literaturrecherche |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| **Wirkstoff**<br>**ATC-Code**<br>**Handelsname** | **Anwendungsgebiet**<br>(Text aus Fachinformation) |
|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Etrasimod | <u>geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u><br>„indicated for the treatment of patients 16 years of age and older with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) who have had an inadequate response, lost response, or were intolerant to either conventional therapy or an advanced treatment."<br><br>Inoffizielle Übersetzung:<br>„indiziert zur Behandlung von Patient:innen ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle oder fortgeschrittene Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben." |
| **Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren** | |
| Infliximab<br>L04AB02<br>Biosimilar<br>z.B. REMICADE® | […] <u>Colitis ulcerosa</u><br>Remicade [oder Remsima®; Inflectra®] ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.<br><br><u>Kinder und Jugendliche</u><br>Remicade ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.<br>[Stand FI: September 2019] |
| Adalimumab<br>L04AB04<br>Biosimilar<br>z.B. Amgevita® | […] <u>Colitis ulcerosa</u><br>AMGEVITA wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist<br><br><u>Kinder und Jugendliche</u> |

| II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet | |
|---|---|
| | AMGEVITA wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie und einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.<br>[Stand FI: Januar 2023] |
| Golimumab<br>L04AB04<br>Simponi® | […] Colitis ulcerosa (CU)<br>Simponi ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.<br>„Therapieansprechen:“<br>Den verfügbaren Daten zufolge wird ein klinisches Ansprechen auf die Therapie üblicherweise innerhalb von 12 bis 14 Behandlungswochen (d. h. nach 4 Dosen) erzielt. Die Fortführung der Behandlung ist bei Patienten, bei denen innerhalb dieser Zeit kein therapeutischer Nutzen belegt werden kann, zu überdenken.<br>[Stand FI: Feb 19] |
| **Integrininhibitor** | |
| Vedolizumab<br>L04AA33<br>ENTYVIO® | Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.<br>*„Therapieansprechen:“*<br>Bei Patienten mit Colitis ulcerosa sollte die Fortsetzung der Therapie sorgfältig überdacht werden, wenn bis Woche 10 keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind.<br>[Stand FI: Feb 19] |
| **JAK-Inhibitor** | |
| Tofacitinib<br>L04AA29<br>Xelianz® | Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.<br>[Stand FI: Januar 2020] |
| Filgotinib<br>L04AA45<br>Jyseleca® | Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben. |

| II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet | |
|---|---|
| | [Stand FI: Nov. 2021] |
| Upadacitinib<br>L04AA44<br>Rinvoq® | […] Colitis ulcerosa<br>RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. |
| **Interleukin-Inhibitor** | |
| Ustekinumab<br>L04AC05.<br>Stelara® | STELARA ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.<br>[Stand FI: Februar 2020] |
| **Weitere** | |
| Ozanimod<br>L04AA38<br>Zeposia® | Zeposia ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.<br>[Stand FI: Nov. 2021] |
| **5- Aminosalicylsäuren** | |
| Mesalazin<br>A07EC02<br>generisch<br>z.B. Asacol Tab. | Asacol wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 zur:<br>• Behandlung akuter Schübe der Colitis ulcerosa.<br>• Langzeitbehandlung der Colitis ulcerosa zur Vermeidung eines Rezidivs.<br>[Stand FI: Jan 19] |
| Sulfasalazin<br>A07EC01<br>Colo-Pleon® Tabl. | Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa […]<br>[Stand FI: März 16] |
| Olsalazin<br>A07EC03<br>Dipentum® Tabl. | Leichte und mittelschwere Schübe der akuten Colitis ulcerosa.<br>Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa.<br>[…][Stand FI: Sept 14] |
| **Immunsupressiva** | |

| II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet | |
|---|---|
| Azathioprin<br>L04AX01<br>generisch<br>z.B. Azathioprin-ratiopharm® | Azathioprin ist in Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten, die Steroide nicht vertragen, die steroidabhängig sind oder bei denen trotz hochdosierter Behandlung mit Steroiden keine ausreichende oder nachhaltige therapeutische Wirkung erzielt werden kann, angezeigt:<br>[…]<br>– schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)<br>[Stand FI: Juni 18] |
| **Kortikosteroide** | |
| Budesonid<br>A07EA06<br>Generisch<br>z.B.<br>Budenofalk®<br>Rektalschaum | (topisch) Akutbehandlung der Colitis ulcerosa, die auf das Rektum und das Colon sigmoideum beschränkt ist.<br>[Stand FI: Mai 17] |
| Budesonid<br>A07EA09<br>Generisch<br>z.B.<br>Cortiment®<br>Retardtabl. | (systemisch) Einleitung der Remission bei erwachsenen Patienten mit leichter bis masig schwerer Colitis ulcerosa, wenn die Behandlung mit 5-ASA nicht ausreicht.<br>[Stand FI: Feb 18] |
| Hydrocortison-acetat<br>Colifoam®<br>H02AB09<br>Rektalschaum | (topisch) Entzündliche Erkrankungen im unteren Dickdarmbereich wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn und Proktosigmoiditis.<br>[Stand FI: Dez 17] |
| Prednison<br>H02A B07<br>generisch<br>z.B. Prednison-ratiopharm® 5 mg Tabletten | Prednison-ratiopharm ® 5 mg Tabletten ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: (Dosierungsschemata [DS]: a – d siehe Abschnitt 4.2).<br>[…]<br><u>Gastroenterologie/Hepatologie:</u><br>• Colitis ulcerosa (DS: b – c) |

| II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet | |
|---|---|
| Prednisolon<br>H02AB06<br>generisch<br>z.B. Prednisolon acis Tab. | Prednisolon acis ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: (Dosierungsschemata [DS]: a – d siehe Abschnitt 4.2).<br>[…]<br><u>Gastroenterologie/Hepatologie:</u><br>• Colitis ulcerosa (DS: b – c) |
| Methylprednisolon<br>H02AB04<br>generisch<br>z.B. Methylprednisolon JENAPHARM® | Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel:<br>[…]<br>Magen-Darm-Erkrankungen: – Colitis ulcerosa, |
| Betamethason<br>A07EA04<br>generisch<br>z.B. Betnesol Rektal-Instillation | (topisch) Linksseitige Colitis ulcerosa im unteren Darmbereich |

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Abteilung Fachberatung Medizin

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

# Vorgang: 2023-B-054 (Etrasimod)

| | |
|---|---|
| Auftrag von: | Abt. AM |
| Bearbeitet von: | Abt. FB Med |
| Datum: | 18. April 2023 |

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis ..... 3
1 Indikation ..... 4
2 Systematische Recherche ..... 4
3 Ergebnisse ..... 5
3.1 Cochrane Reviews ..... 5
3.2 Systematische Reviews ..... 9
3.3 Leitlinien ..... 19
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie ..... 51
Referenzen ..... 53

# Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| 5-ASA | 5-aminosalicylic acid |
| 6-MP | 6-mercaptopurine |
| ASUC | Acute severe ulcerative colitis |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| CD | Crohn's disease |
| CI | Konfidenzintervall |
| ECCO | European Crohn's and Colitis Organisation |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GIN | Guidelines International Network |
| GoR | Grade of Recommendations |
| GRADE | Grading of recommendations, assessment, development and evaluation |
| HR | Hazard Ratio |
| IFX | Infliximab |
| IPAA | Ileal pouch anal anastomosis |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| JAK | Janus kinase |
| KI | Konfidenzintervall |
| LoE | Level of Evidence |
| MS-IBD | Moderate to severe inflammatory bowel disease |
| MTX | Methotrexate |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| OR | Odds Ratio |
| PRESS | Peer Review of Electronis Search Strategies |
| RCT | Randomized controlled trial/s |
| RoB | Risk of bias |
| RR | Relatives Risiko |
| (S)AE | (Serious) adverse event/s |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| SR | Systematic Review |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| TRIP | Turn Research into Practice Database |
| UC | ulcerative colitis |
| WHO | World Health Organization |

# 1 Indikation

Indikation laut Anwendungsgebiet: “indicated for the treatment of patients 16 years of age and older with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) who have had an inadequate response, lost response, or were intolerant to either conventional therapy or an advanced treatment.”

*Hinweis zur Synopse: ,,Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt‘‘.*

# 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Colitis ulcerosa* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbank-recherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (https://www.ecosia.org/) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 18.11.2020 durchgeführt, die folgenden am 10.11.2021 und 28.03.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2275 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 15 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Cochrane Reviews

**Davies SC et al., 2020 [3].**

Oral Janus kinase inhibitors for maintenance of remission in ulcerative colitis.

**Fragestellung**

The primary objective was to assess the efficacy and safety of oral JAK inhibitors for the maintenance of remission in participants with quiescent UC.

**Methodik**

Population:

- Participants of all ages with quiescent UC, as defined by a combination of clinical, endoscopic, radiographic or histological criteria, were considered for inclusion.

Intervention:

- JAK inhibitor

Komparator:

- placebo or an active comparator

Endpunkte:

- the proportion of participants who failed to maintain clinical remission (as defined by the included studies).
- proportion of participants who failed to maintain clinical response (as defined by the included studies)
- the proportion of participants who failed to maintain endoscopic remission (as defined by the included studies)
- the proportion of participants who failed to maintain endoscopic response (as defined by the included studies)
- disease-specific quality of life, adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs), and withdrawal due to AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the following databases from inception to 20 September 2019: MEDLINE, Embase, CENTRAL, and the Cochrane IBD Group Specialized Register, WHO trials registry and clinicaltrials.gov. References and conference abstracts were searched to identify additional studies.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

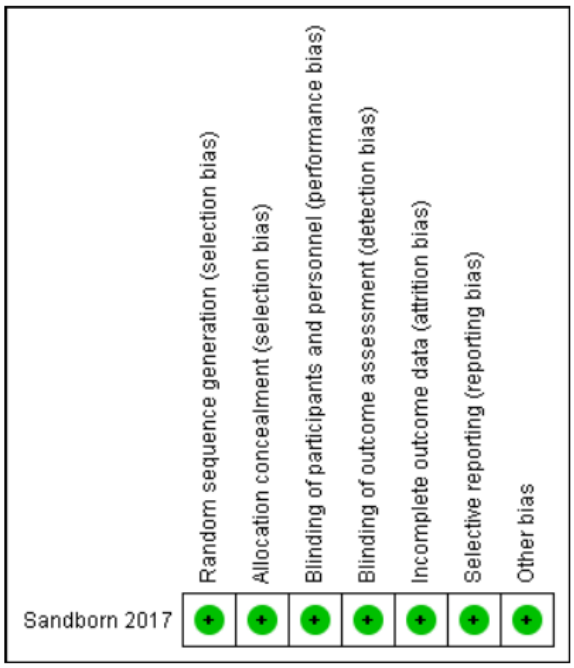
- 1 study

Charakteristika der Population:

- Sandborn 2017 included three phase 3, randomized, doubleblind, placebo-controlled trials of tofacitinib in the treatment of adults with moderate-to-severe ulcerative colitis (UC) (N = 593 participants). Participants were required to have an overall Mayo score of 6 to 12, with a rectal bleeding sub-score of 1 to 3 and an endoscopic sub-score of 2 or 3. OCTAVE 1 and OCTAVE 2 randomly assigned patients with active UC to receive induction therapy with 10 mg twice daily of tofacitinib or placebo for eight weeks. Patients who responded to treatment then had the opportunity to take part in the OCTAVE SUSTAIN trial where they were randomly assigned to receive maintenance therapy of tofacitinib (5 mg or 10 mg twice daily) or placebo for 52 weeks.

Qualität der Studien:

**Figure 2. 'Risk of bias' summary: review authors' judgements about each 'Risk of bias' item for each included study.**




Studienergebnisse:

- One RCT (593 participants) including patients with moderately to severely active UC met the inclusion criteria. Patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive maintenance therapy with tofacitinib at 5 mg twice daily, 10 mg twice daily or placebo for 52 weeks. The primary endpoint was remission at 52 weeks and the secondary endpoints included mucosal healing at 52 weeks, sustained remission at 24 and 52 weeks and glucocorticosteroid-free remission. This study was rated as low risk of bias. The study reported on most of the prespecified primary and secondary outcomes for this review including clinical remission, clinical response, endoscopic remission, AEs, SAEs and withdrawal due to AEs. However, the included study did not report on endoscopic response or disease-specific quality of life.
- Sixty-three per cent (247/395) of tofacitinib participants failed to maintain clinical remission at 52 weeks compared to 89% (176/198) of placebo participants (RR 0.70, 95% CI 0.64 to 0.77; high-certainty evidence). Forty-three per cent (171/395) of tofacitinib participants failed to maintain clinical response at 52 weeks compared to 80% (158/198) of placebo participants (RR 0.54, 95% CI 0.48 to 0.62; high-certainty evidence). Eighty-four per cent (333/395) of tofacitinib participants failed to maintain endoscopic

remission at 52 weeks compared to 96% (190/198) of placebo participants (RR 0.88, 95% CI 0.83 to 0.92; high-certainty evidence).

- AEs were reported in 76% (299/394) of tofacitinib participants compared with 75% (149/198) of placebo participants (RR 1.01, 95% CI 0.92 to 1.11; high-certainty evidence). Commonly reported AEs included worsening UC, nasopharyngitis, arthralgia (joint pain)and headache. SAEs were reported in 5% (21/394) of tofacitinib participants compared with 7% (13/198) of placebo participants (RR 0.81, 95% CI 0.42 to 1.59; low-certainty evidence). SAEs included non-melanoma skin cancers, cardiovascular events, cancer other than non-melanoma skin cancer, Bowen's disease, skin papilloma and uterine leiomyoma (a tumour in the uterus). There was a higher proportion of participants who withdrew due to an AE in the placebo group compared to the tofacitinib group. Nine per cent (37/394) of participants taking tofacitinib withdrew due to an AE compared to 19% (37/198) of participants taking placebo (RR 0.50, 95% CI 0.33 to 0.77; moderate-certainty evidence). The most common reason for withdrawal due to an AE was worsening UC. The included study did not report on endoscopic response or on mean disease-specific quality of life scores.

**Summary of findings for the main comparison. Tofacitinib compared to placebo for maintenance of remission in ulcerative colitis**

**Tofacitinib compared to placebo for maintenance of remission in ulcerative colitis**

**Patient or population:** participants with quiescent ulcerative colitis
**Setting:** outpatient
**Intervention:** tofacitinib (5 mg/10 mg)
**Comparison:** placebo

| Outcomes | Anticipated absolute effects* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | № of participants (studies) | Certainty of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Risk with placebo | Risk with Tofacitinib | | | | |
| Failure to maintain clinical remission (5 mg/10 mg)<br>Follow-up: 52 weeks | Study population<br>889 per 1,000 | 622 per 1,000 (569 to 684) | RR 0.70 (0.64 to 0.77) | 593 (1 study) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | Clinical remission was defined as a total Mayo score of ≤2, with no sub score ≥1 and a rectal bleeding sub score of 0 |
| Failure to maintain clinical response (5 mg/10 mg)<br>Follow-up: 52 weeks | Study population<br>798 per 1,000 | 431 per 1,000 (375 to 495) | RR 0.54 (0.47 to 0.62) | 593 (1 study) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | Clinical response was defined as a decrease from induction-trial baseline in the total Mayo score of at least 3 points and at least 30%, with an accompanying decrease in the rectal bleeding sub score or 0 or 1 |
| Failure to maintain endoscopic remission (5 mg/10 mg)<br>Follow-up: 52 weeks | Study population<br>960 per 1,000 | 844 per 1,000 (796 to 883) | RR 0.88 (0.83 to 0.92) | 593 (1 study) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | Endoscopic remission was defined as a Mayo endoscopic sub score of 0 |
| Adverse events (5 mg/10 mg)<br>Follow-up: 52 weeks | Study population<br>753 per 1,000 | 760 per 1,000 (692 to 835) | RR 1.01 (0.92 to 1.11) | 592 (1 study) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | Adverse events include worsening of ulcerative colitis, nasopharyngitis, arthralgia and headache |
| Serious adverse events (5 mg/10 mg)<br>Follow-up: 52 weeks | Study population<br>66 per 1,000 | 53 per 1,000 (28 to 104) | RR 0.81 (0.42 to 1.59) | 592 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ LOW[1] | Serious adverse events include cancer, intestinal perforation and cardiovascular events |
| Withdrawals due to adverse events (5 mg/10 mg)<br>Follow-up: 52 weeks | Study population<br>187 per 1,000 | 93 per 1,000 (62 to 144) | RR 0.50 (0.33 to 0.77) | 592 (1 study) | ⊕⊕⊕⊖ MODERATE[2] | Adverse events leading to withdrawal include worsening of ulcerative colitis |

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio.

**GRADE Working Group grades of evidence**
**High certainty:** we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
**Moderate certainty:** we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
**Low certainty:** our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
**Very low certainty:** we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

[1] Downgraded two levels due to very serious imprecision (34 events)
[2] Downgraded one level due to serious imprecision (74 events)

**Fazit der Autoren**

High-certainty evidence suggests that tofacitinib is superior to placebo for maintenance of clinical and endoscopic remission at 52 weeks in participants with moderate-to-severe UC in remission. The optimal dose of tofacitinib for maintenance therapy is unknown. High-certainty evidence suggests that there is no increased risk of AEs with tofacitinib compared to placebo. However, we are uncertain about the effect of tofacitinib on SAEs due to the low number of events. Further studies are required to look at the long-term effectiveness and safety of using tofacitinib and other oral JAK inhibitors as maintenance therapy in participants with moderate-to-severe UC in remission.

## 3.2 Systematische Reviews

**Attauabi M et al., 2023 [1].**

Comparative onset of effect of biologics and smallmolecules in moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis

**Fragestellung**

We aimed to assess the comparative onset of efficacy of biological therapies and small molecules for this patient population.

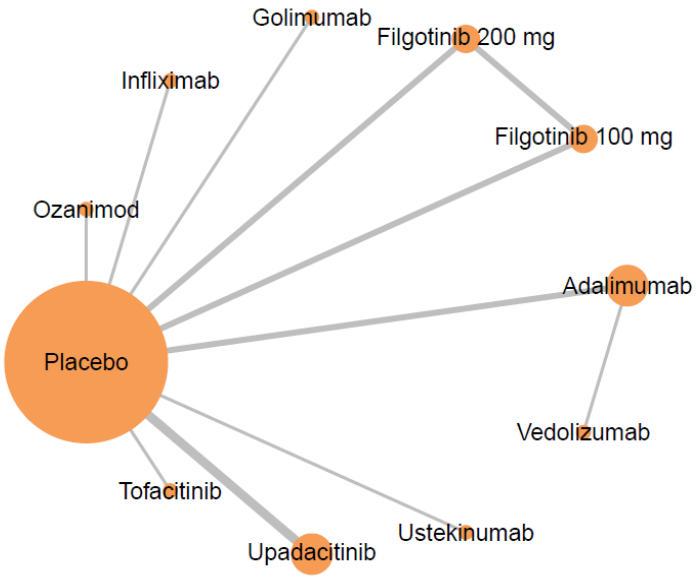
**Methodik**

Population:

- Patients with moderate-to-severe ulcerative colitis

Intervention/Komparator:

- biological therapies and small molecules and placebo




Endpunkte:

- co-primary outcomes were the overall clinical response and clinical remission of biological therapies or small molecules for UC at week 2 after treatment initiation, compared with placebo or each other
- Secondary outcomes included clinical response, clinical remission, biochemical response, biochemical remission, and endoscopic remission at weeks 2 and 6.

Recherche/Suchzeitraum:

- inception to 24 August 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 25 studies comprising 11,074 patients

Charakteristika der Population/Studien:

- patients with moderate-to-severe UC

Qualität der Studien:

- Low risk of bias: N=21 studies; Some concerns: N=3 studies; high risk of bias: N=1 study

Studienergebnisse:

*Key findings*

- Upadacitinib ranked highest for induction of clinical response and clinical remission at week 2 and was significantly superior to all agents but tofacitinib, which ranked second highest.
- Although the rankings remained consistent, no differences between upadacitinib and biological therapies were demonstrated in the sensitivity analyses of partial Mayo clinic score response or resolution of rectal bleeding at week 2.
- Tumor necrosisfactor-α (TNF) inhibitors were significantly superior to vedolizumab and ustekinumab for patient-reported outcome-2 (PRO-2) remission at week 2 in bio-naïve patients.
- Filgotinib 100 mg, ustekinumab, and ozanimod ranked lowest across all endpoints.

*Clinical response within two weeks of treatment*

- Clinical response within two weeks of treatment has only been reported in three studies on moderate-tosevere UC, which precluded statistical analysis.
- The post hoc analysis on the OCTAVE trials demonstrated separation of tofacitinib and placebo within three days in terms of achieving Mayo rectal bleeding Subscore = 0 (130/905 (14.4%) vs. 19/234 (8.2%), $p < 0.05$) and seven days in terms of achieving Mayo stool score = 0 (83/905 (9.2%) vs. 5/234 (2.3%), $p < 0.01$).11 A post hoc analysis on the U-ACHIEVE trial demonstrated significantly higher clinical response at day 8 among patients treated with upadacitinib as compared to placebo in terms of Mayo stool score = 0 (21/53 (39.6%) vs. 6/43 (14.0%), $p = 0.01$) and Mayo rectal bleeding Subscore = 0 (33/53 (62.3%) vs. 9/43 (20.9%), $p < 0.01$).43
- A post hoc analysis on the SELECTION trial demonstrated that filgotinib 200 mg induced significantly more often rectal bleeding subscore of 0 than placebo by day 6 in biologic-naive patients (20.8% vs 12.4%, $p = 0.04$), and day 5 in biologic-experienced patients (17.2% vs 9.2%, $p = 0.02$).

*Clinical response at week 2*

- The first systematic assessment of clinical response in patients with moderate-to-severe UC across the majority of biological therapies and small molecules was found to be two weeks after treatment initiation with no sign of funnel asymmetry (Egger's $p = 0.37$).
- All agents were significantly superior to placebo for the induction of clinical response at week 2 in the direct, pair-wise metaanalysis
- No comparison between vedolizumab and placebo at week 2 was identified; however, data from the VARSITY trial indicated no difference between vedolizumab and

adalimumab (RR = 0.93 (95% CI 0.80–1.09) The overall heterogeneity was high (I2 = 78%).

- When comparing the active medications, upadacitinib was significantly superior to all agents (high confidence) but tofacitinib (moderate confidence) in the overall analysis.
- Further, tofacitinib was significantly superior to filgotinib 100 mg and ozanimod. Accordingly, upadacitinib and tofacitinib ranked highest for this endpoint, while filgotinib 100 mg, ozanimod, and ustekinumab ranked lowest.

*Clinical response at week 6*

- In a direct, pair-wise meta-analysis, all agents apart from intravenous golimumab were significantly superior to placebo for the induction of clinical response at week 6 (Supplementary Fig. S8, I2 = 76%) (Egger's p = 0.84). In network meta-analysis, upadacitinib, which ranked highest, was significantly superior to infliximab, adalimumab, and filgotinib 100 mg but not vedolizumab or filgotinib 200 mg

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

In this network meta-analysis, we found upadacitinib to be significantly superior to all agents but tofacitinib for the induction of clinical response and clinical remission two weeks after treatment initiation. In contrast, ustekinumab and ozanimod ranked lowest. Our findings help to establish the evidence regarding the onset of efficacy of advanced therapies.

---

**Lu X et al., 2022 [9].**

Comparative efficacy of advanced treatments in biologic-naïve or biologic-experienced patients with ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis

**Fragestellung**

The relative treatment effects of filgotinib and adalimumab, golimumab, infliximab, tofacitinib, ustekinumab and vedolizumab were estimated using a network meta-analysis (NMA).

**Methodik**

Population:

- Patient with moderately to severely active UC

Intervention:

- filgotinib

Komparator:

- key comparators: adalimumab, golimumab, infliximab, tofacitinib, ustekinumab and vedolizumab

Endpunkte:

- clinical response (MCS ≤ 2 points with no individual subscore of > 1), clinical remission (≥ 30% and ≥ 3-point decrease from baseline MCS and rectal bleeding subscore of 0–1, or ≥ 1-point decrease in baseline rectal bleeding subscore), and endoscopic mucosal healing (MCS endoscopic subscore of 0–1) during the induction or maintenance phases, as defined in the studies.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase and Cochrane Library; searched: inception–May 2019, updated November 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Studies were assessed for heterogeneity

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seventeen trials (13 induction; 9 maintenance)

Charakteristika der Population/Studien:

- biologic-naïve or biologic-experienced

Qualität der Studien:

- A summary of potential bias including direction, magnitude and approach and details of the re-weighting calculations are outlined in Supplementary Material 2

Studienergebnisse:

*Induction phase analyses*

- MCS response/remission: biologic-experienced
  - The analysis network for MCS response/remission in biologic-experienced patients comprised seven treatment groups (adalimumab 160/80/40 mg, filgotinib 100 mg, filgotinib 200 mg, placebo, tofacitinib 10 mg, ustekinumab 6 mg/kg and vedolizumab 300 mg) across seven studies.
  - All interventions were statistically superior to placebo, with the exception of adalimumab 160/80/40 mg.
  - Treatment effects were similar between filgotinib 200 mg and all other comparators except for adalimumab 160/80/40 mg, over which filgotinib 200 mg was statistically superior (mean relative effect filgotinib 200 mg vs adalimumab 160/80/40 mg [95% CrI], – 0.75 [– 1.16, – 0.35].
- Endoscopic mucosal healing: biologic-experienced
  - In the biologic-experienced population, the analysis network for endoscopic mucosal healing comprised seven treatment groups (adalimumab 160/80/40 mg, filgotinib 100 mg, filgotinib 200 mg, placebo, tofacitinib 10 mg, ustekinumab 6 mg/kg and vedolizumab 300 mg) across 6 studies.
  - Adalimumab 160/80/40 mg and vedolizumab 300 mg were similar to placebo, and filgotinib 200 mg, tofacitinib 10 mg and ustekinumab 6 mg/kg were statistically superior to placebo.
  - Treatment effects were similar between filgotinib 200 mg and all other interventions.

*Maintenance phase analyses*

- MCS response/remission: biologic-experienced
  - The analysis network for MCS response/remission in biologic-experienced patients comprised 11 treatment groups (adalimumab 160/80/40 mg, filgotinib 100 mg, filgotinib 200 mg, placebo, tofacitinib 5 mg, tofacitinib 10 mg, ustekinumab 90 mg

Q8W, ustekinumab 90 mg Q12W, vedolizumab 108 mg SC, vedolizumab 300 mg Q4W and vedolizumab 300 mg Q8W) across 7 studies.
  - All interventions were statistically superior to placebo, except for ustekinumab 90 mg Q12W (Fig. 5e). Treatment effects were similar between filgotinib 200 mg and all interventions.
- Endoscopic mucosal healing: biologic-experienced
  - In the biologic-experienced population, the analysis network for endoscopic mucosal healing comprised 8 treatment groups (adalimumab 160/80/40 mg, filgotinib 100 mg, filgotinib 200 mg, placebo, ustekinumab 90 mg Q8W, ustekinumab 90 mg Q12W, vedolizumab 300 mg Q4W and vedolizumab 300 mg Q8W) across five studies.
  - All comparators were statistically superior to placebo with the exception of ustekinumab 90 mg Q12W (Fig. 5a). Treatment effects were similar between filgotinib 200 mg and all other interventions.

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

The current treatment landscape benefits patients with moderately to severely active UC, improving key outcomes; filgotinib 200 mg was similar to current standard of care in most outcomes.

Kommentare zum Review

- Im Ergebnisteil wurden ausschließlich Daten der „biologic-experienced“ dargestellt.

---

**Peyrin-Biroulet, L et al., 2022 [11].**

Comparative efficacy and safety of infliximab and vedolizumab therapy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis

**Fragestellung**

We conducted a systematic review and meta-analysis to compare the efficacy and safety of infliximab and vedolizumab in adult patients with moderate-to-severe Crohn’s disease or ulcerative colitis.

**Methodik**

Population:

- Patient with moderately to severely active UC

Intervention:

- infliximab (reference product or biosimilar)

Komparator:

- vedolizumab

Endpunkte:

- proportion of patients achieving clinical response (defined as a decrease from baseline in total Mayo score of ≥ 3 points and ≥ 30%, with an accompanying decrease in rectal bleeding subscore of ≥ 1 point or an absolute rectal bleeding subscore of 0 or 1),
- proportion of patients achieving clinical remission (a total Mayo score of ≤ 2 points with no individual subscore exceeding 1 point) and proportion of patients achieving mucosal healing (an absolute endoscopic subscore of 0 or 1 per the Mayo Scoring System).

- Safety outcomes included the proportions of patients experiencing any adverse event (AE), serious adverse event (SAE), any infection or serious infection, and the proportion who discontinued due to AEs or lack of efficacy that are evaluated at any point of time in a year

Recherche/Suchzeitraum:

- All searches were performed for the period of 1 January 2010 through 30 April 2021 to ensure the inclusion of recently published data.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias and generalisability for the included studies were evaluated according to criteria defined in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

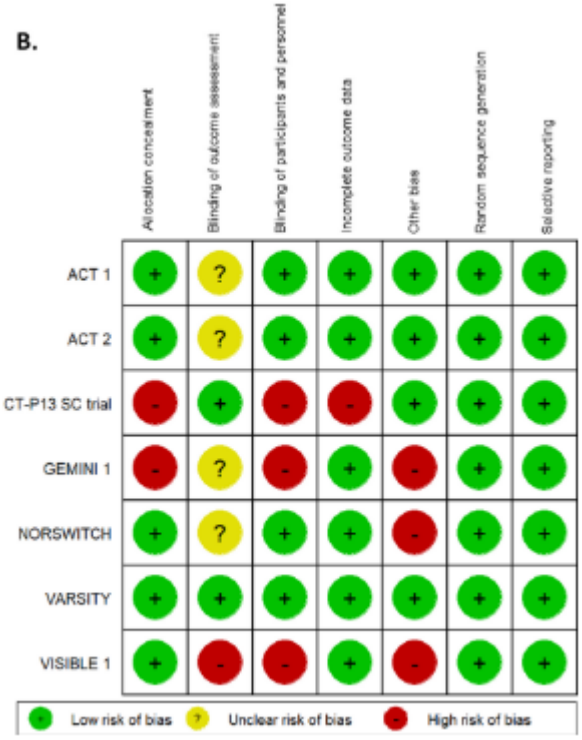
- Seven studies (reported in 13 articles)

Charakteristika der Population/Studien:

- adults (aged ≥ 18 years) with moderate-to-severe UC.
- patients with unspecified disease severity or those who had undergone intestinal surgery were excluded.

Qualität der Studien:

- Risk of bias in the included studies was principally considered to be low or was unclear (i.e. due to a lack of necessary information in the study reports).




Studienergebnisse:

*Safety*

- For the safety outcomes, rates of adverse events, serious adverse events, and discontinuations due to adverse events were similar in infliximab- and vedolizumab-treated patients in both diseases.
- The infection rate was higher in infliximab for Crohn's disease and higher in vedolizumab when treating patients with ulcerative colitis. There was no difference between the treatments in the proportions of patients who reported serious infections in both indications.

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

Indirect comparison of infliximab and vedolizumab trials in adult patients with moderate-to severe Crohn's disease or ulcerative colitis demonstrated that infliximab has better efficacy in the induction phase and comparable efficacy during the maintenance phase and overall safety profile compared to vedolizumab.

Kommentare zum Review

- Es wurden ausschließlich die Daten für die Indikation mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa

---

**Lasa JS et al., 2020 [8].**

Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis.

**Fragestellung**

Our aim was to compare the relative efficacy and safety of biologics and small-molecule drugs (SMDs) in patients with moderate-to-severe UC.

**Methodik**

Population:

- patients with moderate-to-severe UC

Intervention / Komparator:

- active comparator or placebo
  - biologic (infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, ustekinumab, etrolizumab) or a SMD (tofacitinib, filgotinib, ozanimod, upadacitinib) or placebo

Endpunkte:

- clinical remission (defined as a Mayo score of ≤ 2 with no individual subscore >1)
- endoscopic improvement (Mayo endoscopic subscore of 0 or 1)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) from January 1, 1990 until July 1, 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool v2

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 29 studies (4 were head-to-head RCTs)

Charakteristika der Population:

- induction and maintenance treatment of patients with moderate-to-severe UC

Qualität der Studien:

- Nicht dargestellt

Studienergebnisse:

*Indirect comparisons of active treatments on network meta-analysis*

- Indirect comparisons showed that upadacitinib was superior to all other interventions for induction of clinical remission [infliximab (OR, 2.53; 95% CI, 1.33-4.79), adalimumab (OR, 4.64; 95% CI, 2.47-8.71), golimumab (OR, 3; 95% CI, 1.32-6.82), vedolizumab (OR, 3.56; 95% CI, 1.84-6.91), ustekinumab (OR, 2.92; 95% CI, 1.31-6.51), etrolizumab (OR, 4.91; 95% CI, 2.59-9.31), tofacitinib (OR, 2.84; 95% CI, 1.28-6.31), filgotinib (OR, 4.49; 95% CI, 2.18-9.24), ozanimod (OR, 2.70; 95% CI, 1.18-6.20)].
- Upadacitinib ranked highest for induction of clinical remission (SUCRA 0.99). No significant differences between active interventions were observed when assessing adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs).
- Vedolizumab ranked lowest for both AEs and SAEs (SUCRA 0.18 and 0.13, respectively), whereas upadacitinib ranked highest for AEs (SUCRA 0.84) and ozanimod for SAEs (SUCRA 0.83).

**Fazit der Autoren**

In this systematic review and network meta-analysis of RCTs evaluating biologics and SMDs, upadacitinib was the best performing agent for efficacy outcomes in the overall population of patients with moderate to severe UC. However, upadacitinib was the worst performing agent in terms of AEs, and ozanimod in terms of SAEs. Vedolizumab was the best performing agent for safety outcomes. With paucity of direct comparisons, these results may help drug positioning.

---

**Singh S et al., 2020 [14].**

First- and Second-line Pharmacotherapies for Patients with Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis.

**Fragestellung**

[…] compared the efficacy and safety of different first-line (biologic-naïve) and second-line (prior exposure to tumor necrosis factor [TNF] antagonists) agents for treatment of moderate to severely active ulcerative colitis in a systematic review and network meta-analysis.

**Methodik**

Population:

- adults with moderate to severe ulcerative colitis who were either treatment-naïve (first-line) or previously exposed to TNFα antagonists (second-line)

Intervention:

- TNF antagonists, vedolizumab, tofacitinib, or ustekinumab, as first-line or second-line agents

Komparator:

- placebo or another active agent

Endpunkte:

- induction and maintenance of remission and endoscopic improvement; safety outcomes were serious adverse events and infections

Recherche/Suchzeitraum:

- searched publication databases through September 30, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane/GRADE

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 RCTs of first-line agents (in biologic-naïve patients), and 7 RCTs of second-line agents (in patients with prior exposure to TNFα antagonists), in patients with moderate-severe ulcerative colitis.

Charakteristika der Population:

- Median 40% (interquartile range, 30-50) patients were treated with concomitant immunomodulators and 51% (interquartile range, 45-57) were on corticosteroids at baseline.

Qualität der Studien:

- Overall, the studies were deemed to be at low risk of bias, and all included studies were industry-sponsored.

Studienergebnisse:

- Second-line Pharmacotherapy for Moderate-Severe Ulcerative Colitis
  Direct meta-analysis:
  - tofacitinib and ustekinumab, but not adalimumab or vedolizumab, were superior to placebo for induction of clinical remission.
  - tofacitinib and ustekinumab, but not vedolizumab or adalimumab, were superior to placebo for induction of endoscopic improvement

  Network Meta-Analysis:
  - In patients with prior exposure to TNF antagonists, ustekinumab (SUCRA,0.87) and tofacitinib (SUCRA,0.87) were ranked highest for induction of clinical remission and were superior to vedolizumab (OR vs ustekinumab, 5.99; 95% CI, 1.13–31.76 and OR vs tofacitinib, 6.18; 95% CI, 1.003–8.00; moderate confidence in estimates) and adalimumab (OR vs ustekinumab, 10.71; 95% CI, 2.01–57.20 and OR vs tofacitinib, 11.05; 95% CI, 1.79– 68.41; moderate confidence in estimates). Vedolizumab had lowest risk of infections (SUCRA, 0.81), followed by ustekinumab (SUCRA, 0.63) in maintenance trials.

**Fazit der Autoren**

In a systematic review and network meta-analysis, we found infliximab to be ranked highest in biologic-naïve patients, and ustekinumab and tofacitinib were ranked highest in patients with prior exposure to TNF antagonists, for induction of remission and endoscopic improvement in patients with moderate to severe ulcerative colitis. More trials of direct comparisons are needed to inform clinical decision-making with greater confidence.

---

**Choy MC et al., 2019 [2].**

Systematic Review and Meta-analysis: Optimal Salvage Therapy in Acute Severe Ulcerative Colitis.

**Fragestellung**

to examine the impact of infliximab dosage and intensification on colectomy-free survival in acute severe ulcerative colitis.

**Methodik**

Population:

- Patients were hospitalized or had acute severe flares of UC refractory to oral or intravenous (IV) corticosteroids

Intervention:

- IFX as rescue therapy

Komparator:

- Not mentioned (see results)

Endpunkte:

- primary outcome: colectomy-free survival at 3 months after commencement of IFX therapy
- Secondary outcomes: colectomy-free survival survival at 1 and 12 months, adverse drug events, mortality, and postoperative complications
- In all studies, cases were representative of hospitalized steroid-refractory ASUC, and colectomy was utilized as an objective outcome measure

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/MEDLINE, EMBASE, and CENTRAL databases from January 1999 to July 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach / Newcastle Ottawa Scale

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Forty-one cohorts (n = 2158 cases)
- 5 RCTs, 30 retrospective and 6 prospective observational cohorts
- Of the 5 RCT populations, 3 reported on IFX vs placebo and 2 reported on IFX vs cyclosporine

- Only the IFX-treated arms from these RCTs were extracted for this review. Additional data were obtained from 12 studies by correspondence

Qualität der Studien:

- the majority of studies were uncontrolled with respect to case selection and disease severity on admission. There were recurrent issues of incomplete outcome reporting and inconsistency in reporting of relevant data (demographics/biochemistry and complication rates). A quality assessment utilizing the Newcastle Ottawa Scale and the Cochrane risk of bias table demonstrated that the majority of included studies in the meta-analysis were of poor quality.

Studienergebnisse:

- Overall colectomy-free survival with infliximab salvage was 79.7% (95% confidence interval [CI], 75.48% to 83.6%) at 3 months and 69.8% (95% CI, 65.7% to 73.7%) at 12 months.
- Colectomy-free survival at 3 months was superior with 5-mg/kg multiple (≥2) doses compared with single-dose induction (odds ratio [OR], 4.24; 95% CI, 2.44 to 7.36; P < 0.001). However, dose intensification with either high-dose or accelerated strategies was not significantly different to 5-mg/kg standard induction at 3 months despite being utilized in patients with a significantly higher mean C-reactive protein and lower albumin levels.

**Fazit der Autoren**

In conclusion, IFX 5-mg/kg multiple-dose induction is effective as medical salvage therapy for ASUC. Although our data do not presently demonstrate the superiority of dose intensification over standard induction, it remains to be seen whether a dose-intensified strategy can further reduce the risk of colectomy when applied uniformly to all patients. However, this approach risks overtreating patients who are destined for a favorable outcome at the expense of increased costs and potential morbidity. Prospective RCTs comparing dose-intensified with standard-dose therapy in ASUC are both planned71 and underway (PREDICT UC; Clinicaltrials.gov: NCT02770040), which may provide more clarity, allow the generation of precise risk profiles, and facilitate prediction of outcome for patients who present with this highly challenging clinical condition.

## 3.3 Leitlinien

---

**Kucharzik T et al., 2023 [4].**

*Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)*

Colitis ulcerosa; Aktualisierte S3-Leitlinie (Version 6.1)

- Siehe auch Leitlinienreport [5]

**Zielsetzung/Fragestellung**

Ziel der Leitlinie ist, in der hausärztlichen, internistischen, chirurgischen, proktologischen, pädiatrischen, ernährungsmedizinischen und gastroenterologischen Praxis einfach anwendbar zu sein. Darüber hinaus soll die Leitlinie einen Handlungskorridor für häufige Entscheidungen liefern.

Patientenzielgruppe sind Patient*innen mit Colitis ulcerosa jeden Alters.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; zutreffend.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die systematische Recherche nach Literatur schließt an die Vorgängerversion an und wurde in der Zeit vom 18. Januar 2021 bis 10. Januar 2022 in der Medline-Datenbank über die PubMed-Suchoberfläche durchgeführt.
- Die Gültigkeit der Leitlinie beträgt ein Jahr (30. Juni 2023). Im kommenden Jahr wird eine vollständige Überarbeitung durch die Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden.

LoE/GoR:

- Die Literaturbewertung wurde nach der Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011 (s. Tabelle 3) durchgeführt. Die Details zur Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz sind unter im Leitlinienreport dargestellt.

Schema zur Graduierung von Empfehlungen

| Empfehlungsgrad (nur S3)[1] | Beschreibung | Syntax |
|---|---|---|
| A | starke Empfehlung | soll |
| B | Empfehlung | Sollte |
| 0 | Empfehlung offen | kann |

Einteilung der Konsensstärke

| Konsens | % Zustimmung |
|---|---|
| Starker Konsens | ≥ 95 |
| Konsens | ≥ 75 - 95 |
| Mehrheitliche Zustimmung | ≥ 50 - 75 |
| Kein Konsens | < 50 |

## Empfehlungen

### Komplizierte Verlaufsformen der Colitis ulcerosa/Schwere Colitis ulcerosa

Empfehlung 3.22 (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens); (Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens)

- Patienten mit einem schweren akuten Schub einer Colitis ulcerosa sollten stationär behandelt werden. (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens)
- Die Behandlung sollte in enger Zusammenarbeit in einem interdisziplinären Team inkl. eines erfahrenen Abdominalchirurgen erfolgen. (Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens)

Hintergrund

Eine mehr oder weniger einfach anwendbare und im klinischen Alltag bewährte Definition der schweren Colitis ulcerosa kann anhand der Kriterien von Truelove und Witts erfolgen84, 309. Diese Kriterien beinhalten:

• schwere Diarrhöen mit 6 oder mehr makroskopisch blutigen Stühlen pro Tag,
• Fieber (mit einer mittleren Abendtemperatur von über 37,5° Celsius oder einer Temperatur > 37,8° Celsius an wenigstens 2 von 4 Tagen,
• Tachykardie mit einem Puls > 90 /min, Anämie mit einem Hb-Wert < 75 % der Norm und
• eine BSG > 30 mm/h.

Diese Parameter bilden im Prinzip eine systemische Krankheitsaktivität ab, die sich in der Regel auch direkt aus dem klinischen Bild ergibt. Es handelt sich hier um schwer kranke Patienten. Die Anwendung von Score-Systemen spielt hier im klinischen Alltag eher eine bestätigende Rolle und ist nicht zwingend geboten. Allerdings ist grundsätzlich auf Zeichen einer systemischen Krankheitsmanifestation zu achten. Bei Kindern sollte der PUCAI zur Anwendung kommen86. In den PUCAI fließen ein: Bauchschmerzen, rektaler Blutabgang, Stuhlkonsistenz, Stuhlfrequenz, nächtlicher Stuhlgang und die Aktivitätsbeeinträchtigung (Summenbildung mit einem Wert zwischen 0-85). Ein PUCAI von > 65 Punkten zeigt einen schweren Colitisschub an.

Entscheidend ist, bei den Patienten frühzeitig die richtige Diagnose zu stellen und intestinale Infektionen auszuschließen310. Die schwere Colitis ulcerosa stellt nach wie vor ein bedrohliches Krankheitsbild dar, obwohl die Mortalitätsrate in spezialisierten Zentren < 1% liegt85. Daher ist die stationäre Behandlung dieser Patienten erforderlich. Eine Metaanalyse, die das Ansprechen der schweren Colitis ulcerosa auf Kortikosteroide untersuchte, zeigte eine mittlere Proktokolektomierate von 27% und eine Mortalitätsrate von 1%311. Dies trifft insbesondere für Patienten mit einem Lebensalter > 60 Jahre zu, da hier gezeigt werden konnte, dass die Mortalität in dieser Situation erhöht ist.

### Konventionelle Therapie

Empfehlung 3.23 (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens)

- Ein schwer verlaufender Schub einer Colitis ulcerosa soll mit einer systemischen Steroidtherapie (z.B. 1 mg/kg KG Prednisolonäquivalent pro Tag) behandelt werden. Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Empfehlung 3.24 (Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens)

- Patienten mit einem schweren akuten Schub sollten eine Thromboseprophylaxe erhalten. Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Empfehlung 3.25 (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens)

- Zur Beurteilung des Ansprechens der systemischen Steroidtherapie sollten das klinische Bild und objektivierbare Parameter herangezogen werden. Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

  Hintergrund

Steroide stellen in dieser Situation seit Mitte des letzten Jahrhunderts die Standardtherapie dar84, 313-317. Basierend auf mehreren Studien wird eine Dosis von 1 mg Prednisolon /kg KG/Tag empfohlen, höhere Dosierungen bringen keinen zusätzlichen Nutzen318. Eine Therapiedauer unter drei Wochen ist mit einer erhöhten Rückfallquote assoziiert, weiter gelten Dosierungen unter 15 mg Prednisolon/Tag als ineffektiv313. Grundsätzlich kann sowohl eine orale als auch eine intravenöse Gabe erfolgen, bei erheblicher Motilitätsstörung sollte die intravenöse Gabe bevorzugt werden. Zu den objektiven Parametern, die bezüglich des Ansprechens auf eine Therapie mit Steroiden herangezogen werden sollten, gehören u.a. die Stuhlfrequenz, Blutbeimengungen im Stuhl, Hb-Wert, Ultraschallbefund, Endoskopiebefund, CRP, Blutbild und fäkale Neutrophilenmarker.

Bei Kontraindikationen zur Steroidtherapie oder Intoleranz kommen Infliximab, Ciclosporin A oder Tacrolimus infrage. Da die Mehrheit der Studien zu diesen Substanzen in der steroidrefraktären Situation durchgeführt wurden, soll auf die Daten in diesem Abschnitt eingegangen werden.

Es ist entscheidend, dass bei einem Nichtansprechen frühzeitig (nach etwa drei Tagen) eine Therapieeskalation bzw. ein Wechsel der Therapiestrategie erwogen wird. Dies ist von Bedeutung, da gezeigt werden konnte, dass Patienten, die mit einer nicht effektiven Medikation inklusive Steroiden behandelt wurden, nicht nur eine erhöhte Morbidität aufwiesen, sondern auch verzögert operiert wurden319-322.

Die hier notwendige Therapie geht über die pharmakologische Therapie weit hinaus und kann nur unter stationären Bedingungen gewährleistet werden, da neben der medikamentösen Therapie bei diesen Patienten vorab generelle und spezifische Maßnahmen erforderlich sein können. Hierzu gehören engmaschige Laborwertkontrollen, mikrobiologische Untersuchungen (Reiseanamnese erheben), physio- und ggf. psychotherapeutische Betreuung und Bluttransfusionen323. Darüber hinaus gehören dazu:

1) Parenteraler Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich. Insbesondere eine Hypokaliämie sowie eine Hypomagnesiämie sollten vermieden werden, da beide Zustände eine intestinale Hypomotilität und damit ein toxisches Megakolon begünstigen324.

2) Alle motilitätshemmenden sowie sonstige potentiell Mukosa schädigende Medikamente sollten abgesetzt werden, da sie ebenfalls ein toxisches Megakolon begünstigen7, 325-327.

3) eine Sigmoidoskopie, um die Diagnose zu bestätigen und gleichzeitig Biopsien abzunehmen, die eine intestinale CMV-Reaktivierung ausschließen lassen (zusammen mit der systemischen CMV-Viruslast). Dies spielt insbesondere in der steroidrefraktären Situation eine Rolle, die CMV-Replikation sollte in dieser Situation behandelt werden328-333.

4) Ausschluss einer Infektion mit Clostridioides difficile, die gehäuft bei Patienten mit einer schweren Colitis ulcerosa auftritt und mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert ist53, 312, 334-339. Wenn ein positiver Clostridioides difficile Nachweis erfolgt, sollte entsprechend der DGVS-Leitlinie behandelt werden (s. Kapitel 4)340. Ob die immunsuppressive Therapie in dieser Situation gestoppt werden soll ist nicht klar, die Daten hierzu sind kontrovers341, 342.

5) eine Thromboseprophylaxe mit einem niedermolekularen Heparin, da das Thromboserisiko bei einem akuten Schub unabhängig von anderen Risikofaktoren deutlich erhöht ist339, 343-346.

6) eine Ernährungstherapie bei Patienten mit einer Malnutrition. Diese sollte vorzugsweise enteral durchgeführt werden, da diese mit weniger Komplikationen (9 versus 35%) assoziiert ist347 und die parenterale nicht mit einem besseren Endergebnis assoziiert ist348.

Bei Kindern liegt das Risiko, wegen eines schweren Colitisschubs stationär aufgenommen zu werden, bei 30-40 % bis zum 16. Lebensjahr und damit höher als bei Erwachsenen. Bei Kindern und Jugendlichen sollte Methylprednisolon einmal täglich in einer Dosis von 1-2 mg/kg/d i.v., maximal 40-60 mg/d gegeben werden311. Etwa 30-40 % der pädiatrischen Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa sprechen nicht auf die initiale Therapie an und benötigen eine Therapieeskalation mit Infliximab oder Ciclosporin. Bei einem PUCAI über 45 Punkten am Tag 3 der i.v. Steroidtherapie sollte eine weitere Diagnostik (Sigmoidoskopie mit Ausschluss einer CMV-Colitis) veranlasst und Vorbereitungen für eine erweiterte Therapie getroffen werden. Beträgt der PUCAI > 65 Punkte am Tag 5, empfiehlt sich, die Therapie zu erweitern, da ein Ansprechen wenig wahrscheinlich ist. Alternativ ist stets eine Kolektomie mit Eltern und Patient zu

diskutieren. Für Kinder und Jugendliche wurden von der ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) und der ESPGHAN (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) eine separate Leitlinie zur Behandlung des schweren Schubes herausgegeben349.

**Colitis ulcerosa refraktär auf systemische Steroidtherapie**

Empfehlung 3.26 (modifiziert 2019, 2020 und 2022) (Evidenzgrad siehe entsprechenden Wirkstoff*, Empfehlungsgrad B, Konsens)

- Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, sollten mit Ciclosporin (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Tacrolimus (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab vorzugsweise kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden. Empfehlungsgrad B, Konsens
- Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden. Expertenkonsens, Konsens

**Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz*

Empfehlung 3.27 (Evidenzgrad: siehe Empfehlung, Empfehlungsgrad B, Starker Konsens)

- Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit fulminanter Krankheitsaktivität, welche refraktär auf die Behandlung mit intravenösen Steroiden sind, sollten mit Infliximab (vorzugsweise als Kombinationstherapie mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder mit Ciclosporin A (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B) oder Tacrolimus (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Eine Proktokolektomie sollte mit in Erwägung gezogen werden (Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B). Starker Konsens

Empfehlung 3.28 (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, Starker Konsens)

- Tritt unter oben (3.27) genannter Therapie eine klinische Zustandsverschlechterung ein, sollte eine Proktokolektomie durchgeführt werden (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B). Die Proktokolektomie kann ebenso indiziert sein, wenn nach 4-7 Tagen keine Verbesserung des klinischen Zustands eintritt. Starker Konsens

Hintergrund

Bei einer Colitis ulcerosa mit steroidrefraktärem Verlauf sollten infektiöse Ursachen, wie C. difficile oder Cytomegalievirus ausgeschlossen werden (s. Kapitel 4). Eine intravenöse Steroidtherapie hat sich u.a. in einer retrospektiven Studie mit 110 Patienten als effektiver bei oral steroidrefraktärer, gesicherter Colitis ulcerosa gezeigt350, 351. Allerdings zeigte fast die Hälfte der Patienten in dieser Studie später einen steroidabhängigen Krankheitsverlauf.

Eine generelle Priorisierung der unter 3.26 genannten Biologika und Januskinase (JAK)-Inhibitoren kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht gegeben werden. Die einzige Head-to-head Studie zwischen Adalimumab und Vedolizumab ergab einen Effektivitätsvorteil für Vedolizumab 352 (s. Kommentar zu 3.30). Auch verschiedene jüngere Netzwerkmetaanalysen zeigen Unterschiede bzgl. der Effektivität und Wirkeintritt verschiedener Substanzen auf, die bei der individuellen Auswahl der Therapie eine Rolle spielen können 353, 354. Die Limitationen des indirekten Vergleichs von Effektivitätsdaten sollten hierbei berücksichtigt werden. Letzlich sind die Kriterien für die Therapiewahl vielfältig und schließen die

persönliche Erfahrung mit Substanzen, das Nebenwirkungspotential, Alter und Komorbiditäten des Patienten, die Erkrankungsaktivität, das Ansprechen auf Vortherapien, die mutmaßliche Geschwindigkeit des Wirkungseintritt sowie Zulassungsbeschränkungen und viele andere Faktoren mit ein. Eine allgemeingültige evidenzbasierte Priorisierung der Substanzen ist daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht sinnvoll. Die Reihenfolge der Aufzählung ist daher alphabetisch geordnet und stellt keine vorgeschlagene Priorisierung für den klinischen Einsatz dar.

Für die TNF-Antikörper wurde ein klarer Nutzen bei Patienten mit steroidabhängigem Krankheitsverlauf mit dem Erreichen einer steroidfreien Remission gezeigt, die zum Studienbeginn Steroide einnahmen355-358. Bei den genannten Studien wurden auch Patienten mit steroidrefraktärem Krankheitsverlauf eingeschlossen und es konnte eine Wirksamkeit an verschiedenen Endpunkten belegt werden. Obwohl der Anteil von Patienten mit Steroidtherapie und Grenzwerten für die Steroiddosis bei Studienbeginn jeweils erfasst wurde, sind möglicherweise die Steroiddosen vor Studienbeginn suboptimal gewesen und es ist nicht immer möglich, steroidrefraktäre von steroidabhängigen Patienten zu differenzieren und die Studiendaten getrennt für diese Gruppen zu analysieren. Verschiedene für die CU wirksame TNF-Antikörper können daher auch in der steroidrefraktären Situation eingesetzt werden. Bei der Wahl der TNF-Antikörper bei steroidrefraktären Verlaufsformen ist in der klinischen Situation letztlich die Aktivität der Erkrankung von entscheidender Bedeutung. In der VARSITY-Studie zeigte sich eine Überlegenheit von Vedolizumab gegenüber Adalimumab in der klinischen Wirksamkeit 352. Der Nutzen der verschiedenen TNF-Antikörper wird unter 3.30 ausführlich diskutiert.

Tofacitinib. Tofacitinib wurde in drei randomisierten, placebokontrollierten Studien (OCTAVE-1, OCTAVE-2, OCTAVE-Sustain) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität bei Colitis ulcerosa untersucht359. Mindestens 70% der Patienten wiesen einen steroidrefraktären Krankheitsverlauf auf. In der OCTAVE 1-Studie wiesen zur Woche 8 18,5% der Patienten eine Remission auf im Vergleich zu 8,2% in der Placebo Gruppe (p=0,007). In der OCTAVE-2 Studie wurde eine Remission bei 16,6% im Vergleich zu 3,6% in der Placebo-Gruppe nachgewiesen (p<0,001). Die Rate an Infektionen und schweren Infektionen war in der Tofacitinib-Gruppe etwas höher als in der Placebo-Gruppe. Bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität konnte in einer Subanalyse eine signifikante Verbesserung in der Tofacitinib-Gruppe in allen drei Studien nachgewiesen werden360. Entsprechend der Zulassungsstudien, wird Tofacitinb für 8 Wochen in einer Dosis von 2x10 mg/Tag gegeben, ist die Remission erreicht wird auf 2x5 mg/Tag dauerhaft umgestellt. Besteht in Woche 8 ein Ansprechen, jedoch keine Remission, können weitere 8 Wochen 2x10 mg/Tag gegeben werden. Besteht dann keine Remission sollte die Therapie beendet werden. Sicherheitsaspekte zum Einsatz von Tofacitinib werden unter der Empfehlung 3.29 diskutiert. Für die Behandlung der fulminanten Colitis ulcerosa liegen bisher keine Studiendaten für Tofacitinib vor, so dass hier keine Behandlungsempfehlung gegeben werden kann.

Filgotinib. Filgotinib ist ein JAK-Inhibitor, der eine überwiegende JAK1-Selektivität aufweist. In zwei Induktionsstudien und einer Erhaltungsstudie (Selection-Studien) wurde die Effektivität von Filgotinib im Vergleich zu Placebo untersucht 361. Patienten mit klinischem Ansprechen zu Woche 10 wurden in die Erhaltungsstudie aufgenommen. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich nach Induktion mit 200 mg Filgotinib im primären Endpunkt zu Woche 10 eine klinische Remission in der Filgotinib-Gruppe vs Placebo in der Induktionsstudie A (Biologika-naiv) mit 26·1% vs 15·3%, p=0·0157 und in der Induktionsstudie B (Biologika-erfahren) 11·5% vs 4·2%, 7·2%; 1·6–12·8, p=0·0103. Auch in den sekundären Endpunkten endoskopische Remission und histologische Remission zeigte sich zwischen 200 mg Filgotinib und Placebo nach 10 Wochen ein signifikanter Unterschied. In der Studie mit Biologika-naiven Patienten erhielten zuvor 22-24% der Patienten Kortikosteroide, in der Studie mit Biologika-erfahrenen Patienten 35%. Diese Patienten sind in die Effektivitätsdaten mit aufgenommen. Es ist nicht klar erkennbar, welche Patienten in dieser Gruppe einen steroidabhängigen bzw. einen steroidrefraktären Verlauf hatten. Da es fließende Übergänge zwischen beiden Gruppen gibt und Subanalysen auf eine rasche Remissioninduktion schließen lassen, ist von einer Effektivität bei Patienten mit steroidrefraktärem Verlauf und mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität auszugehen. Daten zu Filgotinib für die Therapie der fulminanten Colitis ulcerosa liegen nicht vor. Weder in der Filgotinib- noch in der Placebogruppe konnten weder während der Induktionstherapie noch in der Erhaltungsphase Unterschiede bzgl. potentieller Nebenwirkungen festgestellt werden. Real-World Daten zur klinischen Effektivität und zum Sicherheitsprofil von Filgotinib liegen derzeit noch nicht vor.

Ustekinumab. In den UNIFI-Studien362 wurde die Wirksamkeit von Ustekinumab in der Induktions- und Erhaltungstherapie nachgewiesen. In Woche 8 befanden sich mehr Patienten, die Ustekinumab erhalten hatten, in klinischer Remission als in der Placebogruppe: 50 der 320 Patienten, die 130 mg Ustekinumab erhalten hatten, sowie 50 der 322 Patienten, die 6 mg/kg KG Ustekinumab erhalten hatten, jedoch nur 17 der 319 Placebopatienten (15,6% vs. 15,5% vs. 5,3 %; p< 0,001). Die Ergebnisse der sekundaren

Endpunkte in Woche 8 waren ebenfalls bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten signifikant besser als bei den Placebopatienten. Von den 233 Patienten, die keine Therapieantwort auf die erstmalige i.v.-Ustekinumabtherapie zeigten und die in Woche 8 Ustekinumab s.c. erhalten hatten, konnte bei 139 Patienten nach weiteren 8 Wochen ein Therapieansprechen nachgewiesen werden (59,7%). Von allen Patienten, die Ustekinumab erhalten hatten, zeigten 77,6% nach 16 Wochen (498 von 642) ein Therapieansprechen.

Ozanimod. Ozanimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat-Modulator, der primär an S1P- und S5P-Rezeptoren bindet und der über eine Internalisierung des S1P-Rezeptors die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten an den Ort der mukosalen Entzündung inhibiert. In der True-North Studie wurde Ozanimod gegen Placebo bei 645 Patienten mit Colitis ulcerosa getestet, die kein Ansprechen auf eine konventionelle Therapie zeigten. Am Ende der Induktionsphase waren signifikant mehr Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Placebo-Gruppe in klinischer Remission (47.8% vs. 25.9, P<0.001) 363. Eine mukosale Heilung konnte in der Induktionsphase bei 12.6% (Ozanimod) vs. 3.7% (Placebo) der Patienten erreicht werden. Auch in allen übrigen sekundären Endpunkten wie dem klinischen Ansprechen und der endoskopische Befundbesserung zeigten sich signifikante Ergebnisse im Vergleich zu Placebo. Etwa ein Drittel der Patienten erhielt zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses systemische Steroide und muss daher als steroidrefraktär bzw. steroidabhängig bezeichnet werden, wenngleich die vorliegenden Studiendaten keine exakte Differenzierung zwischen den beiden Krankheitsverläufen erlauben. Etwa 75% der Patienten waren bereits in der Vergangenheit mit Steroiden behandelt worden. Auf dem Boden der Studie kann insgesamt von einer Effektivität bei steroiderefraktären Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität ausgegangen werden. Daten zu Ozanimod für die Therapie der fulminanten Colitis ulcerosa liegen nicht vor. Trotz Auftreten einer Lymphopenie unter 500 Lymphozyten/µl bei etwa einem Drittel der Patienten konnten in der Studie keine erhöhten Infektionsraten beobachtet werden. Real-World Daten zum Einsatz von Ozanimod bei Colitis ulcerosa liegen bisher nicht vor, lediglich die Langzeitdaten der TOUCHSTONE Phase 2 Studie, die in einem Zeitraum über 4 Jahre keine relevanten Sicherheitsprobleme identifizierte 364.

Fulminante Colitis ulcerosa

Während bei den weniger aktiven Erkrankungsformen mit geringerem Remissionsdruck unterschiedliche TNF-Antikörper, einschließlich Infliximab, Adalimumab oder Golimumab, eingesetzt werden können, sind für die fulminante Manifestation nur Infliximab oder die Calcineurininhibitoren kontrolliert untersucht worden. Für die Differenzierung der Aktivität der Erkrankung gibt es keine einheitlichen Kriterien, so dass diese letztlich der individuellen klinischen Einschätzung unterliegt. Die letzten Jahre haben zahlreiche kontrollierte Studien für die fulminante steroidrefraktäre Situation geliefert, auf die weiter unten im Detail eingegangen werden soll. Die Schwierigkeit bleibt jedoch ein Ansprechen bzw. ein Nicht-Ansprechen auf eine Therapie zu beurteilen und rechtzeitig auch die Entscheidung für oder gegen ein operatives Vorgehen zu treffen. Im Folgenden soll die Bedeutung der Faktoren diskutiert werden, die uns bei der klinischen Beurteilung helfen sollen. Bei der klinischen Evaluation zeigte sich, dass bei einer Stuhlfrequenz von > 12/Tag nach 2 Tagen Behandlung mit intravenösen Steroiden einer Proktokolektomierate von 55% beobachtet wurde365. Die Oxford-Kriterien beurteilen den Tag drei, besteht hier eine Stuhlfrequenz von > 8/Tag oder 3-8/Tag zusammen mit einem CRP > 45 mg/l erfolgt eine Proktokolektomie in 85% während dieses stationären Aufenthaltes. Bei den Laborparametern konnte in einer prospektiven Arbeit mit 67 Patienten gezeigt werden, dass eine BSG > 75 mm/h oder eine Körpertemperatur > 38°C bei Aufnahme mit einem 5-9fach erhöhtem Risiko für eine Proktokolektomie assoziiert ist367. In der Radiologie sollte man sich auf die Daten beschränken, die in der Praxis heute noch relevant sind. Hierzu zählt die Kolondilatation > 5,5 cm gemessen bei einer Abdomenübersichtsaufnahme, die mit einer Proktokolektomie-Rate von 75% assoziiert wurde365. Damit übereinstimmend zeigt eine retrospektive Studie, dass der Nachweis eines Ileus mit einer Proktokolektomie-Rate von 74% assoziiert war368. Die Daten für die endoskopische Beurteilung als prädiktiver Marker für den weiteren Verlauf beschränken sich auf kleine Fallserien72, 369. Die ausgeprägtesten Läsionen sind bei der Colitis ulcerosa im distalen Kolon lokalisiert, womit eine Sigmoidoskopie zur Beurteilung ausreichend ist370. Im klinischen Alltag ist es entscheidend das Gesamtbild zu beurteilen. Retrospektive Daten zeigen, dass tiefe Ulzerationen, Steroidrefraktärität, Kolondilatation sowie Hypalbuminämie (< 30 g/dl) in hohem Maße (85%) mit der Notwendigkeit einer Proktokolektomie assoziiert sind371.

Nachfolgend werden die zur Verfügung stehenden medikamentösen Optionen erläutert.

Antibiotika. Es liegen zwei Arbeiten vor, die die Frage adressieren, ob eine begleitende Antibiotikatherapie erfolgen sollte. In einer Arbeit wurde die Antibiotika-Therapie bei 30 Patienten mit

einer Colitis ulcerosa in einem open-label Design untersucht. Die Gabe von Amoxicillin, Tetracyclin und Metronidazol über zwei Wochen schien hier einen Effekt bei der steroidrefraktären Colitis ulcerosa zu haben372. Im Gegensatz dazu zeigte eine frühere randomisierte placebokontrollierte Studie an 39 Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa keinen Effekt mit Metronidazol und Tobramycin373.

Ciclosporin. Es liegen mittlerweile mehrere Arbeiten vor, die die Wirksamkeit von Ciclosporin in dieser Situation belegen. Historisch war in einer ersten randomisierten und placebokontrollierten Studie, die noch 4 mg/kg KG/Tag intravenös einsetzte eine schnelle Wirksamkeit von Ciclosporin A in der Behandlung der steroidrefraktären Colitis ulcerosa beschrieben worden374. Limitierend ist, dass nur 20 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, wobei 9 von 11 Patienten unter Ciclosporin ansprachen und keine der 9 Patienten in der Placebogruppe ansprach374. Es folgte die randomisierte, doppelt verblindete Studie von d'Haens und Kollegen, die die Frage beantworten sollte, ob Ciclosporin A eine Alternative zur Kortikosteroidtherapie darstellen kann. Es wurden 30 Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa entweder mit 40 mg Methylprednisolon/Tag oder mit 4 mg/kg KG/Tag Ciclosporin A intravenös behandelt. Nach 8 Tagen konnte bei 8/15 Patienten der Methylprednisolongruppe und bei 9/14 Patienten der Ciclosporin A-Gruppe ein Therapieansprechen verzeichnet werden375. Es folgte die Arbeit, die 4 mg/kg KG/Tag mit 2 mg/kg KG/Tag Ciclosporin verglich und keinen Unterschied in Bezug auf das Ansprechen an Tag 8 zeigen konnte376. Obwohl nicht alle Patienten beim Studieneinschluss einen steroidrefraktären Verlauf aufwiesen, hat sich die Dosierung 2 mg/kg KG Ciclosporin heute als Standard durchgesetzt. In der Studie wurden die Serumspiegel gemessen und die Ciclosporin-Konzentrationen ggf. angepasst. Die optimalen therapeutischen Serumspiegel sind nicht bekannt, anzustreben sind Spiegel zwischen 250 und 400 ng/ml. Die Dosisanpassung erfolgt über Messungen der Talspiegel. Die beiden aktuellsten und größten Arbeiten unterstreichen diese Ergebnisse. Die Studie der französischen Studiengruppe randomisierte 115 Patienten mit steroidrefraktärer Colitis ulcerosa entweder in den Ciclosporinarm (2 mg/kg KG) oder in den Infliximabarm377. Ziel war es zu zeigen, dass Infliximab Ciclosporin nicht unterlegen ist, primärer Endpunkt war daher Therapieversagen an Tag sieben. Die Daten zeigen, dass Ciclosporin nicht wirksamer ist als Infliximab. Die CONSTRUCT-Studie hat bei 135 steroidrefraktären Patienten Ciclosporin (2 mg/kg KG) mit Infliximab verglichen und konnte ebenfalls für Infliximab keine Unterlegenheit nachweisen378. Die Proktokolektomierate in dieser Studie betrug 25% während des stationären Aufenthaltes, 30% innerhalb von drei Monaten und 45% innerhalb des ersten Jahres378. Diese aktuellen Daten sind in der Metaanalyse von 2005 nicht enthalten, womit die Schlussfolgerung dieser, dass Ciclosporin der Standardtherapie, also Steroiden, nicht überlegen ist, kaum zu halten ist379. Limitierend sind die mit Ciclosporin assoziierten Nebenwirkungen, die den Einsatz im klinischen Alltag einschränken.

Fasst man die Daten der verschiedenen kontrollierten und unkontrollierten Studien zusammen, so kann mit dem Einsatz von Ciclosporin zumindest kurzfristig die Proktokolektomie in 76-85% der Patienten verhindert werden374-376, 380, 381. In zwei Arbeiten mit 76 und 142 Patienten, die Ciclosporin erhalten hatten, kam es über sieben Jahre in 58% und 88% zur Proktokolektomie382, 383. Mehrere Arbeiten zeigen, dass der Übergang von Ciclosporin zu einer Thiopurintherapie signifikant das Risiko für eine spätere Proktokolektomie senkt381-384. Für andere Medikamente wie z.B. Vedolizumab liegen für diese Situation noch keine Daten vor.

Tacrolimus. Die Daten zu Tacrolimus beschränken sich auf wenige Arbeiten. Es liegt eine randomisierte placebokontrollierte Studie vor, die zwei Serumkonzentrationen in der steroidrefraktären Situation verglichen hat (5-10 ng/ml und 10-15 ng/ml). Hier konnte eine dosisabhängige Wirksamkeit nachgewiesen werden, jedoch war die Studie nicht aussagekräftig, um signifikante Unterschiede bei schwerer Colitis ulcerosa zu detektieren. Die Nebenwirkungen traten insbesondere in der Hochdosisgruppe auf385. Die zweite Studie ist ebenfalls eine randomisierte placebokontrollierte Studie über zwei Wochen, die zeigen konnte, dass orales Tacrolimus signifikant Placebo bei der steroidrefraktären Colitis ulcerosa Patienten überlegen ist386. Zu diesem Ergebnis kommt auch eine Metaanalyse, die beide Studien einschließt387. Wie die Langzeitprognose in Bezug auf die Operation ist, ist aufgrund der eingeschränkten Patientenzahlen nur schwierig zu beurteilen. Die Proktokolektomie-freien Raten nach 1, 3, 6 und 12 Monaten lagen bei 86%, 84%, 78% und 69%387. Nach 44 Monaten waren 57% der Patienten nicht proktokolektomiert. Verschiedene retrospektive Studien liegen vor388. In einer Meta-Analyse zeigten sich signifikant höhere klinische Ansprechraten unter Tacrolimus als unter Placebo (RR=4.61, 95%CI 2.09-10.17, p=0.00015). Der Anteil der Patienten ohne zwischenzeitlich erfolgte Proktokolektomie nach 1, 3, 6 und 12 Monaten war 86%, 84%, 78% und 69%387. In einer offenen Studie an 100 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU wurde die Therapie mit Tacrolimus mit einer anti-TNF-Therapie verglichen, es zeigten sich vergleichbare Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten389. Aus diesen Daten und der klinischen Praxis kann geschlossen werden, dass auch Tacrolimus als

Therapiealternative zur konventionellen Steroidtherapie infrage kommt. Ciclosporin und Tacrolimus können für die genannten Indikationen in Deutschland nur off-label eingesetzt werden.

Infliximab. In zwei randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten Studien (ACT 1 und 2) konnte zunächst generell die Wirksamkeit von Infliximab in der Behandlung der Colitis ulcerosa nachgewiesen werden355. In der ACT-1-Studie wurden 364 Patienten mit mäßig aktiver Colitis ulcerosa, die zuvor nicht auf Kortikosteroide und/oder Immunmodulatoren angesprochen hatte, behandelt. 69% der Patienten, die eine Dosis von 5 mg/kg KG erhielten, zeigten in Woche 8 ein klinisches Ansprechen, in der Gruppe der Patienten, die 10 mg/kg KG erhielten, waren es 61% und in der Placebogruppe 37%, die Remissionsraten lagen bei 38,8% (5 mg/kg KG Infliximab), 32% (10 mg/kg KG Infliximab) und 14,9% (Placebo). Die Gabe von Infliximab kann dann in einer Dosierung von 5 mg/kg KG zu den Zeitpunkten Woche 0, 2 und 6 erfolgen. Eine Fortführung in 8 wöchentlichen Abständen als Erhaltungstherapie sollte sich, bei entsprechender Wirksamkeit, anschließen355.

Für die steroidrefraktäre Situation liegt zum einen die doppelblinde, randomisierte Pilotstudie von Järnerot und Kollegen vor, die 45 Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa eingeschlossen hat, die zuvor nicht auf die konventionelle Steroidtherapie angesprochen hatten390. Sieben Patienten der Infliximabgruppe und 14 Patienten der Placebogruppe mussten sich innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung einer Proktokolektomie unterziehen (statistisch signifikanter Unterschied). Die Proktokolektomierate in diesem Kollektiv betrug nach drei Jahren 12/24 (50%) Patienten in der Infliximab-Gruppe sowie 16/21 in der Placebo-Gruppe391. In einer retrospektiven Multicenterstudie, mit 211 Patienten mit steroidrefraktärer Colitis, die Infliximab erhielten, betrugen die Proktokolektomieraten nach 36%, 41% und 46% nach 1, 3 und 5 Jahren392. Auf die französische Studie sowie die CONSTRUCT-Studie und damit die beiden größten kontrollierten Studie für diese Fragestellung wurde oben bereits eingegangen und gezeigt, dass Infliximab dem Ciclosporin nicht unterlegen ist377, 378. Die Kolektomieraten für die mit Infliximab behandelten Patienten betrugen in der CONSTRUCT-Studie 21% während des initialen Krankenhausaufenthaltes, 29% in 3 Monaten und 35% nach 12 Monaten378.

Welche Faktoren dienen uns als Prädiktoren? Bestehen bei Aufnahme eines steroidrefraktären Patienten eine deutliche CRP-Erhöhung, niedrige Serumalbuminspiegel, Seropositivität für perinukleäre anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper sowie schwere endoskopische Läsionen, dann ist die Wahrscheinlichkeit für ein kurzfristiges Rezidiv oder eine Proktokolektomie hoch393, 394. Für eine Proktokolektomie-freie Remissionserhaltung spricht ein schnelles Ansprechen, mukosale Heilung und Infliximab-Serumspiegel > 2,5 µg/ml in Woche 14. Damit übereinstimmend sprechen niedrige Serumspiegel in Woche 6 (< 2,5 µg/ml) für ein primäres Nichtansprechen395. Warum sind die Serumspiegel in den Fällen der schweren Colitis ulcerosa niedrig? Es konnte gezeigt werden, dass hier Infliximab über den Stuhl verloren geht396. Auch wenn die Induktion in der CONSTRUCT-Studie mit einer Gabe in den Wochen 0, 2 und 6 den Standard darstellt, weist eine kleine retrospektive Studie daraufhin, dass vielleicht ein beschleunigtes Induktionsschema mit einer Reduktion der frühen Proktokolektomierate in 50 hospitalisierten Patienten assoziiert ist397. Zusätzlich hatten Thiopurin naive Patienten einen besseren Verlauf in Bezug auf Operation398.

Abwägung Infliximab versus Calcineurininhibitor

Die CYSIF-Studie randomisierte 111 Thiopurin-naive Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa (Lichtiger Score > 10) trotz erfolgter fünftägiger intravenöser Steroidtherapie377. Die Patienten erhielten entweder Ciclosporin (2 mg/kg KG für 8 Tage, Zielspiegel: 150-250 µg/ml; gefolgt von 4 mg/kg KG Ciclosporin oral) oder Infliximab (5 mg/kg KG in den Wochen 0, 2 und 6)377. Alle Patienten, die ein Ansprechen an Tag 8 zeigten, erhielten orales Azathioprin und begannen die Steroide zu reduzieren. Die Studie war angelegt um zu zeigen, dass unter Ciclosporin weniger Therapieversager auftreten. Etwa 85% der Patienten in beiden Gruppen zeigten jedoch an Tag 7 ein Therapieansprechen. Ein Therapieversagen an Tag 98 zeigte sich bei 60% in der Ciclosporin- und bei 54% in der Infliximab-Gruppe (nicht signifikant). Die Proktokolektomierate an Tag 98 betrug 18% in der Ciclosporin- und 21% in der Infliximabgruppe (nicht signifikant). Ebenfalls zeigten sich keine Unterschiede bei den schweren Nebenwirkungen. Auch die oben bereits diskutierte CONSTRUCT-Studie, die als primäres Ziel hatte zu zeigen, dass Infliximab dem Ciclosporin nicht unterlegen ist, konnte keine signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Behandlungsarmen mit Hinblick auf Lebensqualität, Proktokolektomie, Mortalität oder das Auftreten schwerer Infektion zeigen378. Damit übereinstimmend zeigt eine Metaanalyse, die sechs retrospektive Arbeiten einschloss, vergleichbare Remissionsraten bei Patienten mit einer schweren, steroidrefraktären Colitis ulcerosa, die entweder Ciclosporin oder Infliximab erhielten399. Aus ökonomischer Sicht konnten

die Zeit und die Kosten des stationären Aufenthaltes gesenkt werden, jedoch stiegen gleichzeitig die gesamten Behandlungskosten an400.

Damit kann die Frage, welche der beiden Substanzen eingesetzt werden sollte, nicht eindeutig beantwortet werden. Dies stellt eher eine individuelle Entscheidung dar. Bei Patienten mit einem niedrigen Cholesterin und Magnesium-Spiegel sollte Ciclosporin aufgrund des erhöhten Risikos neurologischer Komplikationen eher vermieden werden. Bei Ansprechen auf die Infliximab-Therapie ist der Übergang in die Erhaltungstherapie in der Praxis einfacher. Lange war das Argument lieber Ciclosporin einzusetzen, da, sollte es zur Operation kommen, mit weniger Komplikationen zu rechnen sei401. Die Daten beruhen jedoch auf einer kleinen Fallserie und die Daten für Infliximab erlauben derzeit keine eindeutige Aussage, womit hieraus keine sichere Schlussfolgerung gezogen werden kann. Viel entscheidender für das operative Risiko ist die langfristige Einnahme von Steroiden402.

Die weitere Frage ist, wie medikamentös vorgegangen wird, wenn es nach Steroiden entweder mit Infliximab oder einem Calcineurininhibitor zu einem Therapieversagen kommen sollte. Ist es sinnvoll in dieser Situation die jeweils andere Option zu versuchen? Zunächst ist dies in jedem Fall eine Situation in der man die chirurgischen Optionen ausführlich besprechen und anbieten sollte. Es liegen keine kontrollierten Daten für diese Situation vor, sondern nur Fallserien, die nicht hilfreich sind403. Eine Drittlinientherapie sollte daher, wenn überhaupt, spezialisierten Zentren vorbehalten sein. In diesem Fall sollte eine enge Abstimmung mit dem chirurgischen Partner erfolgen.

Empfehlung 3.30 (modifiziert 2019, 2020 und 2022) (Evidenzgrad: siehe Wirkstoff*, Empfehlungsgrad B, starker Konsens)

- Patienten mit einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa sollten mit Azathioprin/Mercaptopurin (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden*. Empfehlungsgrad B, starker Konsens

**Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz*

Hintergrund

Die Wirksamkeit von JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacizinib), Ozanimod, Thiopurinen, TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab), Vedolizumabund Ustekinumab bei der steroidabhängigen Verlaufsform einer Colitis ulcerosa wurde in verschiedenen Studien untersucht. Eine generelle Priorisierung bezüglich des klinischen Einsatzes verschiedener Therapeutika bei Steroidabhängigkeit kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht gegeben werden (s. auch Kommentar zu Empfehlung 3.26). Bei steroidabhängiger Colitis ulcerosa ist Azathioprin signifikant wirksamer als 5-ASA zur Induktion einer klinischen und endoskopischen Remission. In einer open-Label-Studie wurden 72 Patienten zwischen einer Therapie mit Azathioprin 2 mg/kg/d und oralem 5-ASA 3.2 g/d ergänzend zu einer Steroidtherapie mit 40 mg/d Prednisolon randomisiert413. 53% der Patienten unter Azathioprin erreichten eine steroidfreie klinische und endoskopische Remission nach 6 Monaten, verglichen mit 21% der mit 5-ASA behandelten Patienten. In einer Open-Label Kohortenstudie mit 42 Patienten unter Azathioprintherapie ergaben sich steroidfreie Remissionsraten von 55%, 52% und 45% nach 12, 23 und 36 Monaten414. Aus diesen Studien lässt sich eine effektive Wirkung von Thiopurinen bei Patienten mit steroidabhängiger Colitis ulcerosa ableiten.

Steroidfreie Remission war ein sekundärer Endpunkt der großen klinischen anti-TNF-Studien. Eine klare Differenzierung zwischen steroidabhängigem und steroidrefraktärem Verlauf wurde in keiner dieser Studien durchgeführt. Es liegen lediglich Daten dazu vor, wie hoch der Anteil der Patienten war, die unter dieser Therapie Steroide erhielten. Bezüglich Infliximab untersuchten die ACT-1 und die ACT-2 Studien 364 Patienten mit endoskopisch gesicherter Colitis ulcerosa, bei denen trotz Therapie mit Kortikosteroiden und/oder Thiopurinen (ACT-1) und Kortikosteroiden und/oder Thiopurinen und/oder

5-ASA (ACT-2) eine mittelschwere bis schwere Krankheitsaktivität vorlag. Alle Patienten waren anti-TNF-naiv und wurden zwischen Placebo und Infliximab randomisiert. 56% der Patienten nahmen bei Studieneinschluss Kortikosteroide, 38% mit einer Äquivalenzdosis von mindestens 20 mg/d Prednisolon. Von den Patienten, welche zur Baseline Steroide einnahmen, erreichten unter Infliximab 21.5% eine steroidfreie Remission zur Woche 30, unter Placebo 7,2% (p=0,007)355.

Die ULTRA 2 Studie untersuchte die Wirkung von Adalimumab bei 494 Patienten mit endoskopisch gesicherter Colitis ulcerosa mit mittelstarker bis starker Krankheitsaktivität trotz Therapie mit Kortikosteroiden und/oder Thiopurinen. Die Patienten wurden zwischen Placebo und einer Therapie mit 160 mg Adalimumab an Woche 0, 80 mg an Woche 2 und dann 40 mg zweiwöchentlich randomisiert356. 59% der Patienten nahmen zur Baseline Steroide, 40% waren im Vorfeld TNF-Versager, 31% der Patienten waren zur Woche 16 steroidfrei, aber nur 16% unter Placebo ($p < 0,05$). Zur Woche 52 waren unter Adalimumab 13,3% der Patienten, die unter Steroiden in die Studie eingeschlossen wurden, in steroidfreier Remission, unter Placebo nur 5,7% ($p = 0,035$).

Die Wirksamkeit von Golimumab bei Patienten, bei denen trotz Therapie mit Steroiden oder 5-ASA oder Thiopurinen eine mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa vorlag, wurde in den PURSUIT-Studien belegt357, 358. Alle Studienteilnehmer waren anti-TNF-naiv. In diesen Studien war die Induktionsphase von der Remissionserhaltungsphase getrennt. Das klinische Ansprechen lag zu Woche 6 bei 51,0% bei Patienten, die mit 200 und dann 100 mg Golimumab behandelt worden waren bzw. 5,9% bei Patienten, die mit 400 mg und dann 200 mg behandelt worden waren357. In der PURSUIT-M Studie wurden 464 Patienten, welche in der Induktionsphase ein Ansprechen gezeigt hatten, erneut zur Erhaltungstherapie mit Golimumab oder Placebo randomisiert. In der Subgruppe der Patienten, welche zur Baseline Steroide einnahmen, waren zur Woche 54 34,4% unter Golimumab in steroidfreier Remission, unter Placebo 20,7% Die genannten TNF-Antikörper sind wirksamer als Placebo in der Induktion und dem Erhalt einer steroidfreien Remission bei Patienten unter Steroidtherapie zur Baseline.

Die Frage des Nutzens einer Kombinationstherapie von Infliximab mit Azathioprin im Vergleich mit Infliximab allein bzw. Azathioprin allein wurde in der UC-SUCCESS Studie an Biologika-naiven und mehrheitlich Thiopurin-naiven Patienten untersucht415. In dieser randomisiert kontrollieren Studie stellte sich die Kombinationstherapie von Infliximab und Azathioprin wirksamer als die Monotherapien dar; unter der kombinierten Therapie erreichten 39,7% der Patienten an Woche 16 eine steroidfreie Remission, unter Infliximab 22,1% und unter Azathioprin 23,7% (p=0,032).

Entsprechende Daten einer Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Colitis ulcerosa liegen für Adalimumab und Golimumab nicht vor. Für diese Substanzen gibt es lediglich Hinweise auf eine Reduktion einer Autoantikörperbildung durch eine Ko-Immunsuppression. Ein Beleg dafür, dass dies jedoch auch die Wirksamkeit verbessert, steht noch aus.

TNF-Antikörper wurden bisher nie in direkten Vergleichsstudien gegeneinander getestet. In zwei Netzwerk-Metaanalysen erwies sich jedoch zumindest bei Biologika-naiven CU-Patienten die Therapie mit Infliximab am effektivsten, gefolgt von Golimumab und Adalimumab416, 417. Dies sollte bei der Wahl der Therapie mitberücksichtigt werden.

Steroidfreie Remission war ebenso ein sekundärer Endpunkt bei der GEMINI-1 Studie. Bei dieser Studie zur Wirkung von Vedolizumab bei mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa erfolgte eine randomisierte Induktionsphase mit 374 Patienten. Die Responder an Woche 6 wurden dann zwischen Vedolizumab oder Placebo für die Erhaltungstherapie erneut randomisiert418. In einem weiteren Induktionsarm wurden Patienten, aus einer open-label-Kohorte, die auf Vedolizumab angesprochen hatten, für die Remissionserhaltung zwischen Vedolizumab und Placebo randomisiert. Die Studienteilnehmer waren refraktär auf Steroide und/oder Thiopurine oder eine anti-TNF-Therapie.53,7% der Patienten der GEMINI-1 Studie standen unter einer Steroidtherapie zum Studieneinschluss, 48% waren Versager einer anti-TNF-Therapie. Von den Patienten unter Steroidtherapie bei Studieneinschluss, die auf die Induktionstherapie angesprochen hatten, waren 38,5% der auf eine Remissionserhaltung mit Vedolizumab randomisierten Patienten an Woche 52 in steroidfreier Remission, verglichen mit 13,9% unter Placebo ($p < 0,001$). Die (p=0,024)358.

Die genannten TNF-Antikörper sind wirksamer als Placebo in der Induktion und dem Erhalt einer steroidfreien Remission bei Patienten unter Steroidtherapie zur Baseline.

Die Frage des Nutzens einer Kombinationstherapie von Infliximab mit Azathioprin im Vergleich mit Infliximab allein bzw. Azathioprin allein wurde in der UC-SUCCESS Studie an Biologika-naiven und

mehrheitlich Thiopurin-naiven Patienten untersucht415. In dieser randomisiert kontrollieren Studie stellte sich die Kombinationstherapie von Infliximab und Azathioprin wirksamer als die Monotherapien dar; unter der kombinierten Therapie erreichten 39,7% der Patienten an Woche 16 eine steroidfreie Remission, unter Infliximab 22,1% und unter Azathioprin 23,7% (p=0,032).

Entsprechende Daten einer Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Colitis ulcerosa liegen für Adalimumab und Golimumab nicht vor. Für diese Substanzen gibt es lediglich Hinweise auf eine Reduktion einer Autoantikörperbildung durch eine Ko-Immunsuppression. Ein Beleg dafür, dass dies jedoch auch die Wirksamkeit verbessert, steht noch aus.

TNF-Antikörper wurden bisher nie in direkten Vergleichsstudien gegeneinander getestet. In zwei Netzwerk-Metaanalysen erwies sich jedoch zumindest bei Biologika-naiven CU-Patienten die Therapie mit Infliximab am effektivsten, gefolgt von Golimumab und Adalimumab416, 417. Dies sollte bei der Wahl der Therapie mitberücksichtigt werden.

Steroidfreie Remission war ebenso ein sekundärer Endpunkt bei der GEMINI-1 Studie. Bei dieser Studie zur Wirkung von Vedolizumab bei mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa erfolgte eine randomisierte Induktionsphase mit 374 Patienten. Die Responder an Woche 6 wurden dann zwischen Vedolizumab oder Placebo für die Erhaltungstherapie erneut randomisiert418. In einem weiteren Induktionsarm wurden Patienten, aus einer open-label-Kohorte, die auf Vedolizumab angesprochen hatten, für die Remissionserhaltung zwischen Vedolizumab und Placebo randomisiert. Die Studienteilnehmer waren refraktär auf Steroide und/oder Thiopurine oder eine anti-TNF-Therapie.53,7% der Patienten der GEMINI-1 Studie standen unter einer Steroidtherapie zum Studieneinschluss, 48% waren Versager einer anti-TNF-Therapie. Von den Patienten unter Steroidtherapie bei Studieneinschluss, die auf die Induktionstherapie angesprochen hatten, waren 38,5% der auf eine Remissionserhaltung mit Vedolizumab randomisierten Patienten an Woche 52 in steroidfreier Remission, verglichen mit 13,9% unter Placebo ($p < 0,001$). Die der Therapie mit Vedolizumab war sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungstherapie unabhängig von einer Begleittherapie mit Steroiden oder Immunsuppressiva und ebenso unabhängig von einer vorangegangenen anti-TNF-Therapie.

Eine kürzlich durchgeführte randomisierte Vergleichsstudie zum Einsatz zweier Biologika (VARSITY-Studie) nach Versagen der konventionellen Therapie zeigte unter Vedolizumab bei 31,3% der CU Patienten eine Remission im Vergleich zu 22,5% unter Adalimumab (p=0.0061) (primärer Endpunkt in Woche 52)419. Der Vorteil von Vedolizumab im Therapieansprechen gegenüber Adalimumab zeigte sich bereits 6 - 14 Wochen nach Therapiebeginn. Der Vorteil von Vedolizumab gegenüber Adalimumab konnte bereits zuvor in zwei Netzwerk-Metaanalysen gezeigt werden416, 417. Die beschriebenen Vorteile gelten nicht nur für Patienten mit Steroidabhängigkeit, sondern auch für Patienten mit streroidrefraktärem Verlauf mit mittelschwerer bis schwerer Entzündungsaktivität (s. Empfehlung 3.26). Dies sollte bei der Wahl der Therapie mitberücksichtigt werden.

Der mögliche Einsatz von Tofacitinib bei steroidabhängiger Colitis ulcerosa beruht auf den Ergebnissen der OCTAVE-Studien, die einschließlich möglicher Sicherheitsaspekte unter den Empfehlungen 3.27 und 3.29 detaillierter diskutiert werden. Unter den mehr als 70% Patienten in alle drei OCTAVE Studien, die ein Therapieversagen auf Steroide aufwiesen, waren auch viele Patienten mit einem steroidabhängigen Verlauf. Zum Zeitpunkt des Studieneinschluss wurden in allen drei Studien noch mehr als 45% der Patienten mit Steroiden behandelt, die exakte Zahl an steroidabhängigen Patienten wurde jedoch nicht spezifiziert359. Methotrexat (MTX) wurde kürzlich in einer multizentrischen Studie an 111 Patienten mit steroidabhängiger Colitis ulcerosa untersucht420. Der primäre Endpunkt mit einer steroidfreien Remission in Woche 16 bei 31,7% der Patienten unter MTX im Vergleich zu 19,6% (p=0,15) unter Placebo wurde nicht errreicht. Der sekundäre Endpunkt mit dem Anteil der Patienten mit steroidfreier klinischer Remission in Woche 16 lag unter MTX bei 41,7% und unter Placebo bei 23.5% (p=0,04). Wenngleich ein klarer Trend bezüglich eines Therapieansprechens erkennbar ist, kann aufgrund der aktuellen Datenlage keine generelle Empfehlung zum Einsatz von Methotrexat bei Colitis ulcerosa ausgesprochen werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ustekinumab bei Patienten mit einer Colitis ulcerosa wurde bereits unter der Empfehlung 3.26-3.29 ausführlich diskutiert. Etwa die Hälfte der in UNIFI eingeschlossenen Patienten wurde zu Beginn der Therapie mit Corticosteroiden behandelt362.

Die Wirksamkeit von Ozanimod wurde in der True-North Studie untersucht (s. auch Kommentar zu 3.26) 363. In diese Studie wurden auch Patienten mit steroidabhängigem Verlauf eingeschlossen.

Die Wirksamkeit von Filgotinib bei Patienten mit steroidabhängigem Verlauf einer Colitis ulcerosa wurde in der Selection-Studie untersucht 361 (s. auch Kommentar zu 3.26). Sowohl in die beiden Induktionsstudien als auch in die Erhaltungsstudie wurden Patienten mit steroidabhängigem Verlauf eingeschlossen.

**Colitis ulcerosa mit nicht ausreichendem Ansprechen auf eine Therapie mit Thiopurinen**

Empfehlung 3.31 (modifiziert 2019, 2020 und 2022) (Empfehlungsgrad B, Konsens)

- Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit Thiopurinen ansprechen, sollten mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. in Kombination mit Thiopurinen) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden*. Empfehlungsgrad B, Konsens
- Eine Proktokolektomie sollte in Erwägung gezogen werden. Expertenkonsens, Konsens

Hintergrund

Nach Ausschluss infektiöser Komplikationen sollte bei Versagen einer immunsuppressiven Therapie eine Behandlung mit Biologika erfolgen, sofern diesbezüglich keine Kontraindikationen vorliegen. JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib), Ozanimod, TNF-Antikörper (Adalimumab, Golimumab und Infliximab), Vedolizumab und Ustekinumab wurden sämtlich in Studien zur Behandlung der CU bei Patienten, die refraktär auf Thiopurine waren untersucht und die Wirksamkeit bestätigt. Eine generelle Priorisierung bezüglich des klinischen Einsatzes der verschiedenen Therapeutika kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien in dieser speziellen Situation nicht gegeben werden.

Die ACT1 und ACT2 Studien haben 334/728 (46%) Patienten mit aktiver Erkrankung trotz immunsuppressiver Therapie eingeschlossen355. Unter Infliximab erreichten unabhängig von der Dosis (5 oder 10 mg) signifikant mehr Patienten nach 8 Wochen eine klinische Remission als unter Placebo. Dabei wurde allerdings das Ansprechen in der Subgruppe von Patienten, die Immunsuppressiva-refraktär waren, nicht berichtet. In einem Cochrane Database Review wurden 7 Studien von Infliximab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die refraktär auf eine Steroidtherapie und/oder Immunsuppression waren, ausgewertet421. Drei Infusionen (Woche 0, 2 und 6) waren bei der Induktion einer klinischen Remission an Woche 8 effektiver als Placebo (RR 3,22, 95% CI 2,18-4,76). Auch hier wurde keine Subgruppenanalyse für Patienten durchgeführt, die refraktär auf eine Therapie mit Immunsuppressiva waren.

In der ULTRA-1 Studie wurde eine Überlegenheit von Adalimumab gegenüber Placebo bei der Remissionsinduktion bei Patienten mit CU berichtet. 159 von 390 Patienten (39%) erhielten eine Immunsuppression zur Baseline422, 423. Bei Patienten mit begleitender Immunsuppression konnte Adalimumab an Woche 8 bei 15,1% (8/53) eine Remission induzieren, unter Placebo bei 0% (0/15); bei Patienten unter Immunsuppression und Steroidtherapie zur Baseline lagen die Remissionsraten an Woche 8 bei 12.2% (6/49) unter Adalimumab und 9,5% (2/34) unter Placebo. In der ULTRA-2 Studie waren 173 von 494 Patienten unter immunsuppressiver Therapie356. Adalimumab 160 mg/80 mg/40 mg zweiwöchentlich induzierte eine klinische Remission zu Woche 8 bei 8/53 (15,1%) Patienten verglichen mit 2/52 (3,8%) Patienten unter Placebo.

Eine prospektive Kohortenstudie untersuchte 53 Patienten unter Infliximab oder Adalimumab bei mittelschwerer CU. Die klinische Ansprechrate lag bei 88,7% ohne signifikanten Unterschied zwischen den Therapiegruppen424. Alle eingeschlossenen Patienten waren intolerant oder Therapieversager auf eine immunsuppressive Therapie, obwohl nur 5/25 Patienten unter Adalimumab und 15/28 Patienten unter Infliximab zur Baseline eine immunsuppressive Therapie erhalten hatten.

In der PURSUIT Studie mit Golimumab wurden 31.2% der Patienten mit mittelschwer bis schwerer Krankheitsaktivität mit Thiopurinen behandelt. Die begleitende Immunsuppression beeinflusste das Outcome nicht.

Bei Patienten, die refraktär auf eine immunsuppressive Therapie sind, stellt sich häufig die Frage, ob die Immunsuppression bei Beginn einer anti-TNF-Therapie fortgeführt werden soll. In deie UC-SUCCESS-Studie wurden nur Patienten mit steroidrefraktärem Verlauf eingeschlossen. Die Patienten mussten entweder naiv auf Immunsuppressiva sein (90%) oder mindestens drei Monate vor Baseline keine Immunsuppression erhalten haben. Wegen des hohen Anteils von Immunsuppressiva-naiven Patienten lassen sich die Daten vermutlich nicht direkt auf Immunsuppressiva-refraktäre Patienten extrapolieren. Die Empfehlung zur begleitenden Immunsuppression bei Infliximab-Therapie beruht daher auf indirekten

Daten, die zeigen, dass eine begleitende Immunsuppression die Bildung von Autoantikörpern reduzieren kann und/oder durch höhere Through Level die Effektivität der Therapie erhöht415, 425. Weder Subgruppenanalysen klinischer Studien noch retrospektive Analysen pharmakokinetischer Proben ergaben ähnliche Ergebnisse für Adalimumab oder Golimumab358, 426. Hinweise auf eine vermehrte klinische Wirksamkeit einer Co-Immunsuppression gibt es für Adalimumab und Golimumab jedoch nicht.

In die GEMINI-1 Studie wurden 17,8% Patienten unter Immunsuppression und 16,6% unter Immunsuppression und Steroiden eingeschlossen418. Die Subgruppenanalyse zum Ansprechen auf die Induktionstherapie enthielt nicht die gesamte Gruppe der Immunsuppressions-Versager, sondern nur die von Versagern auf eine Immunsuppression, die im Vorfeld kein Versagen auf eine anti-TNF-Therapie gezeigt hatten. In dieser Gruppe wurde ein Trend zum Nutzen von Vedolizumab gegenüber Placebo beobachtet, der aber keine Signifikanz erreichte (49% vs. 34,5%, p=0,08). Die gleiche Subgruppenanalyse in der Erhaltungstherapie ergab 1 Jahr nach erneuter Randomisierung von Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen hatten eine signifikant höhere Remissionsrate unter Vedolizumab vergleichen mit Placebo (44,6% unter Vedolizumab alle 8 Wochen, 50% unter Vedolizumab alle 4 Wochen und 18% unter Placebo). Eine begleitende immunsuppressive Therapie hat diese Ergebnisse nicht wesentlich beeinflusst. Eine Entscheidung zu einer Therapie mit Vedolizumab sollte in dieser Situation von der Krankheitsaktivität der CU abhängig gemacht werden, da mit einem Therapieansprechen erst nach einigen Wochen gerechnet werden kann.

Es liegen nur wenige Daten zur Wirkung eines zweiten TNF-Antikörpers nach Versagen einer anti-TNF-Therapie vor. Bezüglich Vedolizumab wurden bei der GEMINI-1 Studie 48% Patienten mit vorangegangenem Versagen einer anti-TNF-Therapie eingeschlossen. In Subanalysen gab es keine signifikanten Unterschiede dieser Subgruppe zur gesamten Studienpopulation, was nahelegt, dass Patienten mit vorangegangenem anti-TNF-Versagen ein ähnliches Outcome haben wie anti-TNF-naive Patienten.

In der OCTAVE-1 und OCTAVE-2 Studie zur Wirksamkeit von Tofacitinib bei CU wurden Patienten mit vorangegangenem Therapieversagen auf Azathioprin eingeschlossen. Ca. 70% der Patienten in allen OCTAVE Studien zeigten ein Therapieversagen auf Azathioprin. Die Ergebnisse der OCTAVE-Studien und mögliche Sicherheitsaspekte werden unter den Empfehlungen 3.27 und 3.29 detaillierter diskutiert. Damit stellt Tofacitinib eine Option für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU dar, die refraktär auf eine Therapie mit Thiopurinen sind. Da keine vergleichenden Studiendaten vorliegen, kann keine Rangfolge der Therapieoptionen nach Versagen einer Thiopurintherapie empfohlen werden.

Die Wirksamkeit von Filgotinib wurde in der Selection-Studie untersucht 361 (s. auch Kommentar zu 3.26). In der Biologika-naiven Studiengruppe erhielten etwa 22% der Patienten gleichzeitig Thiopurine, bei den Biologika-erfahrenen Patienten etwa 10%. Den Studiendaten ist nicht zu entnehmen, wie hoch der Anteil der Patienten war, die in der Vergangenheit mit Thiopurinen behandelt wurden und die nicht angesprochen haben bzw. einen Wirkverlust hatten. Da Thiopurine im Algorithmus der CU-Therapie nach wie vor eine relevante Rolle spielen, kann jedoch davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Patienten wie auch in anderen Zulassungsstudien eine Therapieerfahrung mit Thiopurinen gemacht haben und dass die Ergebnisse der Studie daher auf die Thiopurin-refraktären Patienten extrapoliert werden können.

Ustekinumab wurde in den UNIFI-Studien auch bei etwas einem Drittel der Patienten mit Therapieversagen unter einer Therapie mit Thiopurinen untersucht362. Diese Daten sind in der analysierten Gesamtpopulation enthalten. Wirksamkeitsdaten innerhalb dieser Patientensubpopulation liegen nicht vor. Die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ustekinumab werden unter den Empfehlungen 3.26-3.29 ausführlich diskutiert.

Die Wirksamkeit von Ozanimod wurde in der True-North Studie untersucht 363 (s. auch Kommentar zu 3.26). 40% bzw. 45% der Patienten waren je nach Kohorte zuvor mit Thiopurinen behandelt worden. Die Effektivitätsdaten in dieser speziellen Subgruppe sind nicht explizit aufgeführt. Da sie einen großen Anteil der Patienten ausmachen, ist von einer Effektivität auszugehen.

Neben einigen Fallserien, die den Einsatz von Tacrolimus bei CU unterstützen250, 427, gibt es keine kontrollierten klinischen Studien zu dieser Therapie bei Patienten mit Versagen einer immunsuppressiven Therapie.

Mit den Patienten sollten die Vorzüge und Risiken einer kombinierten immunsuppressiven Therapie auch im Vergleich zur Option einer operativen Therapie kritisch besprochen werden.

## Colitis ulcerosa mit primärem oder sekundärem Therapieversagen unter einer Therapie mit TNF-Antikörpern

Empfehlung 3.32 (modifiziert 2019, 2020 und 2022)

- Patienten mit primärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern sollten mit Calcineurininhibitoren (Evidenzgrad 3), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.* Empfehlungsgrad B, Konsens
- Patienten mit mittelschwerer Colitis ulcerosa mit sekundärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern sollten mit Calcineurininhibitoren (Evidenzgrad 3), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), alternativen TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.* Empfehlungsgrad B, Konsens
- Eine Proktokolektomie sollte in Erwägung gezogen werden. Expertenkonsens, Konsens

**Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz*

Hintergrund

Bei der Frage, welche Therapieoptionen bei einem Therapieversagen auf TNF-Antikörper zur Verfügung stehen, ist die Differenzierung zwischen primärem Nichtansprechen oder einem sekundären Therapieversagen von klinischer Bedeutung. Grundsätzlich sollte auch bei primärem Therapieversagen eines TNF-Antagonisten die Möglichkeit einer Therapieintensivierung durch Dosiserhöhung in Betracht gezogen werden. Insbesondere bei endoskopisch starker Entzündung, kann durch den sogenannten „fecal loss“ applizierter Antikörper über den Darm verloren gehen und eine Dosiserhöhung notwendig sein396. Bei einem primären Therapieversagen hängt die Wahl der weiteren Therapie ansonsten entscheidend von dem Remissionsdruck ab. Bei hoher Krankheitsaktivität würde eher die Entscheidung zugunsten des Einsatzes eines Calcineurininhibitors fallen, da hier eine rasche Remissionsinduktion zu erwarten ist. Bei geringradiger Entzündungsaktivität kann auch der Einsatz von Vedolizumab in Erwägung gezogen werden. Der Wechsel von einem TNF-Antikörper auf einen anderen TNF-Antikörper ist bei primärem Therapieversagen nur mit einer geringen Aussicht auf Erfolg in etwa 30% der Fälle verbunden428, so dass hierzu nicht geraten werden kann.

Anders stellt sich die Situation bei sekundärem Therapieversagen dar. In der ULTRA-2 Studie wurde der Co-primäre Endpunkt einer klinischen Remission an Woche 16 in der Subgruppe von Patienten mit anti-TNF-Versagen im Vorfeld nicht erreicht; der weitere klinische Co-primäre Endpunkt einer klinischen Remission an Woche 52 wurde erreicht (10,2% unter Adalimumab vs. 3,0% unter Placebo, p=0,039). Der Unterschied war bei diesem und anderen Endpunkten geringer als bei anti-TNF-naiven Patienten. Der sekundäre Endpunkt einer steroidfreien Remission an Woche 52 unter den Patienten, die zur Baseline unter Steroiden standen, wurde unter den anti-TNF-Versagern nicht erreicht. In einer Meta-Analyse wurden 8 Studien, bei denen das Ansprechen auf eine Zweitlinientherapie mit einem TNF-Antikörper nach sekundärem Versagen einer primären TNF-Antikörper Therapie untersucht wurde, ausgewertet. In allen Studien wurde von Infliximab auf Adalimumab gewechselt, die Ansprechraten lagen dabei zwischen 23% und 92%, die Remissionsraten zwischen 0% und 50%428. Wenngleich die Studien sehr heterogen sind und keine gepoolte Datenanalyse erlauben, rechtfertigt die derzeitige Datenlage doch einen versuchsweisen Wechsel von einem auf einen zweiten Antikörper.

In der GEMINI-1 Studie, in der 48% der Patienten anti-TNF-Versager waren, war die Remissionsrate unabhängig von einer vorangegangenen Therapie mit TNF-Antikörper418. In einer deutsche Kohortenstudie waren 25% der Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn nach 14 Wochen in

klinischer Remission429. Daten zur Wirkung von TNF-Antikörern nach primärem Therapieversagen von Vedolizumab liegen aktuell nicht vor.

In der OCTAVE-1 und OCTAVE-2 Studie zur Wirksamkeit von Tofacitinib bei CU wurden Patienten mit vorangegangenem Therapieversagen auf TNF-Antikörper eingeschlossen. Ca. 50% der Patienten in den OCTAVE Studien zeigten ein Therapieversagen auf TNF-Antikörper. 430. Die Studiendaten zu Tofacitinib einschließlich der Sicherheitsaspekte werden unter den Empfehlungen 3.27 und 3.29 genauer diskutiert. Basierend auf den Ergebnissen der OCTAVE-Studien stellt Tofacitinib eine Therapieoption bei Patienten mit einem Versagen auf einen TNF-Antikörper dar. Eine generelle Priorisierung bezüglich der Wahl der geeigneten Therapie bei Versagen eine TNF-Antikörper Therapie kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht gegeben werden.

Die Wirksamkeit von Filgotinib wurde in der Selection-Studie B auch bei Biologika-erfahrenen Patienten untersucht (s. auch Kommentar zu 3.26) 361. 91-93% der Patienten, die mit Filgotinib behandelt wurden, erhielten in der Vergangenheit eine Therapie mit TNF-Antikörpern, etwa 45% sogar erfolglos eine Therapie mit einem TNF-Antikörper und Vedolizumab. Auch in dieser refraktären Patientengruppe konnte sowohl in der Induktionstherapie als auch in der Erhaltungstherapie ein signfikanter Effekt von Filgotinib (200 mg) nachgewiesen werden.

In den UNIFI-Studien wurden etwa fünzig Prozent Therapieversager gegen TNF-Antikörper eingeschlossen362. Die klinische Remission in Woche 8 zeigte in beiden Subgruppen ein signifikant besseres Ergebnis für Ustekinumab mit einem vergleichbaren Delta von etwa 10%. Die klinische Remission in Woche 44 stellte sich in der Biologika-naiven Population besser dar als in der Biologika-refraktären Gruppe. Beide Subgruppenanalysen wiesen jedoch signifikante Ergebnisse auf.

In der True North Studie (siehe auch Kommentar zu 3.26) wurden je nach Kohorte 30% bzw. 43% mit TNFa-Antikörper vorbehandelte Patienten bzgl. der Wirksamkeit von Ozanimod untersucht, davon 38% mit primärem TNFa-AntikörperNichtansprechen und 65% mit sekundärem TNFa-Antikörper Therapieversagen 363. 30% der Patienten waren mit Vedolizumab vorbehandelt, die Zahl der mit Tofacitinib vorbehandelten Patienten lag bei 0.7% bzw bei 3.5%. Insgesamt handelte es sich also um ein stark vorbehandelte Patientengruppe. Je nach untersuchter Kohorte lag die Zahl der Patienten mit TNFa-Antikörper-Vorbehandlung bei 30% bzw. 43%, davon wiesen etwa zwei Drittel ein sekundäres Therapieversagen auf, ein Drittel zeigte ein primäres Nicht-Ansprechen. In den Subanalysen wiesen die TNFa-Antikörper-vorbehandelten Patienten eine klinische Remission von 10% vs. 5.4% im Vergleich zu 22.1% vs. 6.6% in der Biologika-naiven Patientengruppe zu Woche 10 auf. In der Erhaltungsphase nach 52 Wochen zeigt sich eine klinische Remission von 40.9% vs. 22.2%, p=0.0003 in der Biologika-naiven Gruppe gegenüber 28.9% vs 10.1%, p=0.005 in der TNFa-Antikörper vorbehandelten Gruppe mit nahezu identischem Delta zwischen Ozanimod und Placebo. Ozanimod scheint daher auch bei dieser refraktären Patientengruppe noch eine signifikante Effektivität aufzuweisen.

Randomisierte Vergleichsstudien, die uns einen Hinweis geben, welches Biologikum, Ozanimod oder JAK-Inhibitor in dieser Patientengruppe besonders wirkungsvoll sind, gibt es bisher nicht. Eine Priorisierung bzgl. des klinischen Einsatzes kann daher nicht vorgeschlagen werden. Kriterien für eine individuelle Priorisierung werden unter der Empfehlung 3.26 diskutiert.

Da es sich bei den Patienten mit primärem oder sekundären Therapieversagen auf einen TNF-Antikörper grundsätzlich um eine sehr kranke und häufig „austherapierte“ Patientenpopulation handelt, sollte in dieser Situation die Möglichkeit einer Proktokolektomie immer mit in Erwägung gezogen und mit den Patienten diskutiert werden.

### Remissionserhaltung bei kompliziertem Verlauf einer Colitis ulcerosa

Empfehlung 3.33 (Evidenzgrad: siehe Empfehlung, Empfehlungsgrad B, starker Konsens)

- Nach Erreichen einer Remission sollte eine remissionserhaltende Therapie mit Thiopurinen bei Patienten mit milder bis moderater Erkrankungsaktivität eingesetzt werden, wenn frühe oder gehäufte Schübe unter einer optimal dosierten Therapie mit 5-Aminosalizylaten auftreten oder eine Unverträglichkeit gegen 5-Aminosalizylate besteht (Evidenzgrad 1), wenn ein steroidabhängiger Erkrankungsverlauf besteht (Evidenzgrad 2) oder wenn ein Ansprechen auf eine remissionsinduzierende Therapie

mit Ciclosporin oder Tacrolimus besteht (Evidenzgrad 3) Empfehlungsgrad B, starker Konsens.

Hintergrund

Mehrere randomisiert-kontrollierte Studien haben die Wirksamkeit von Thiopurinen (Azathioprin und Mercaptopurin) in der Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa untersucht413, 434-439. Eine Cochrane-Meta-Analyse mit 7 dieser Studien und 302 Patienten kommt zu der Schlussfolgerung, dass die Effektivität von Thiopurinen insgesamt mäßig ist und die Evidenz für den Einsatz von Thiopurinen bei der Colitis ulcerosa deutlich schwächer ist als bei Morbus Crohn235. Die Studienqualität in den älteren Studien ist insgesamt nicht mehr vergleichbar mit den Ergebnissen heutiger Studien. Unklar ist aufgrund dieser Studien auch, ob eine Begleitmedikation mit 5-ASA eine Therapieoptimierung ermöglicht. Zu beachten ist eine hohe Rate von Azathioprin-induzierten Nebenwirkungen, insbesondere Auslösung einer akuten Pankreatitis, Hepatopathie und Knochenmarkssuppression. Eine zusätzliche Evidenz für die Anwendung von Thiopurinen bei der Colitis ulcerosa ergibt sich aus retrospektiven Studien440-445. Eine Studie aus Oxford mit 346 Patienten zeigte eine Remissionsrate von 58% mit Azathioprin, die auf 87% erhöht werden konnte, wenn die Patienten für mindestens 6 Monate mit Azathioprin behandelt wurden. Die Remissionsrate nach 5 Jahren lag bei 62% bei einer strengen Definition des Rezidivs und bei 81%, wenn leichtere Schübe mit einem kurzen Steroidstoß behandelt werden konnten. Die mediane Zeit bis zum erneuten Schub nach Beendigung der Therapie mit Azathioprin lag bei 18 Monaten441. Eine neuere retrospektive Studie zeigt Rezidive bei etwa 1/3 der Patienten 3 Jahre nach Beendigung einer Thiopurin-Therapie, wobei insbesondere bei einer ausgedehnten Colitis ulcerosa, biologischen Hinweise für eine erhöhte entzündliche Aktivität zum Zeitpunkt der Therapiebeendigung oder nur eine kurze Therapie mit Thiopurinen bestand446.

Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin A, Tacrolimus) werden als Rescue-Therapie bei Steroid-refraktären Verläufen einer Colitis ulcerosa eingesetzt. Aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils sollten sie nach Möglichkeit innerhalb von 6 Monaten beendet werden, so dass sie eine wichtige Rolle als Bridging-Therapie spielen, bis CED-Therapeutika mit verzögertem Wirkeintritt wirksam sein können. Thiopurine sollten in dieser Situation bereits überlappend mit Calcineurin-Inhibitoren gegeben werden, sobald ein eindeutiges Ansprechen auf die Calcineurininhibitoren zu erkennen ist. Parallel sollten Steroide ausgeschlichen werden. Durch den Einsatz von Thiopurinen zusammen mit Calcineurin-Inhibitoren ist es möglich, die hohe Kolektomierate nach einer Monotherapie mit Calcineurin-Inhibitoren zwischen 36 und 69% nach 12 Monaten signifikant zu reduzieren380, 381, 409, 410. Retrospektive Fallserien konnten zeigen, dass durch Thiopurine das Risiko einer Kolektomie nach Anwendung von Calcineurin-Inhibitoren reduziert werden kann380, 381, 447. Eine Beendigung der Calcineurin-Inhibitoren sollte unter Berücksichtigung des verzögerten Wirkungseintritts von Thiopurinen nach 3-6 Monaten erfolgen.

Eine optimale Dosis für Azathioprin wurde bei der Indikation Colitis ulcerosa durch Studien nicht festgelegt. Als Dosierung für Azathioprin wird in Analogie zum Morbus Crohn üblicherweise 1,5-2,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag, bzw. die Hälfte der Dosis für 6-Mercaptopurin verwendet242. Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaft der Substanz (Wirkungseintritt erst nach 6-12 Wochen) ist eine längerfristige Therapieplanung erforderlich.

Empfehlung 3.34 (modifiziert 2019, 2020 und 2022) (Evidenzgrad: siehe Empfehlung, Empfehlungsgrad B, starker Konsens)

- Bei Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Falle von Infliximab ggf. in Kombination mit Azathioprin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) ansprechen, sollte eine remissionserhaltende Therapie mit den jeweiligen Substanzen fortgesetzt werden. Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Remissionserhalt mit TNF-Antikörpern

In den ACT-Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten unter Infliximab-Therapie zu den Zeitpunkten Woche 8, 30 und Woche 54 (nur ACT-1 Studie) im Vergleich zu Placebo signifikant häufiger in Remission blieben (siehe Tabelle 9). Zu beachten ist, dass der Anteil der Patienten mit steroidfreier Remission, wenngleich statistisch signifikant, gering ausfiel. In ACT-1 lag die Steroid-freie Remission in Woche 54 bei 24% (IFX 5 mg/kg), 19% (IFX 10 mg/kg) bzw. 10% (placebo), in ACT-2 waren es in Woche 30 18% (IFX 5 mg/kg), 27% (IFX 10 mg/kg), und 3% (Placebo)355.

In einer Studie wurde der Langzeitverlauf von 121 Patienten mit refraktärem Verlauf einer Colitis ulcerosa, die mit IFX behandelt wurden, berichtet448. 67% der Patienten sprachen auf die Therapie mit IFX an, hiervon hatten 68% ein anhaltendes klinisches Ansprechen (medianer Beobachtunsgzeitraum 33.0 Monate; 17.0-49.8 Monate), insgesamt 17% wurden kolektomiert.

Für Adalimumab konnte ebenfalls eine Überlegenheit im Remissionserhalt gegenüber Placebo gezeigt werden, so lagen die Remissionsraten in der ULTRA-2 Studie in Woche 8 bei 16.5% (Adalimumab) bzw. 9.3% (Placebo; p=0.019) und in Woche 52 bei 17.3% (Adalimumab) vs. 8.5% (Placebo, p=0.004) 356. Da Infliximab zum Zeitpunkt der ULTRA-2 Studie bereits zugelassen war, fand sich ein relevanter Anteil (40%) von Patienten, die zuvor mit IFX behandelt wurden. Für diese Patienten fand sich hinsichtlich einer Remission in Woche 8 kein Unterschied zu Placebo, in Woche 52 befanden sich lediglich 10,2% dieser Patienten in Remission (Placebo 3%; p=0,039). In einer Übersichtsarbeit aus 2015 mit Einschluss einzelner Fallserien wurden bei IFX-vorbehandelten Patienten Remissionsraten von 0-50% berichtet428, 449. Durch eine langfristige Adalimumab-Therapie über 52 Wochen konnte zudem die Hospitalsierungsrate gesenkt werden449. Daten zum Einsatz jenseits von Woche 52 stammen aus der gepoolten Analyse von ULTRA-1, ULTRA-2 und ULTRA-3450. Für 199 Patienten liegen Daten zur Therapie über vier Jahre vor, die Remissionsrate in Woche 208 lag dabei bei 24.7%, ca. 60% der Patienten, die nach einem Jahr in Remission waren, blieben auch in Woche 156 noch in Remission.

In der PURSUIT-M Studie wurde die Wirksamkeit von subkutanem Golimumab bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die zuvor keine TNF-Antikörper Therapie erhalten hatten, gezeigt358. Bei Patienten, die in Woche 6 auf Golimumab angesprochen hatten, war dies in Woche 54 noch bei 47% (50 mg Golimumab s.c. alle 4 Wochen) bzw. 49,7% (100 mg Golimumab s.c. alle 4 Wochen) dieser Patienten der Fall, im Vergleich zu 31.2% unter Placebo. Unter 100 mg Golimumab s.c. alle 4 Wochen wurde eine klinische Remission mit 27,8% und Mukosaheilung mit 42,4% in Woche 54 berichtet (Placebo 15.6% bzw. 26.6%).

Empfehlung 3.35 (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens)

- Methotrexat, Ciclosporin und Tacrolimus sollten zur Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa nur in Ausnahmesituationen eingesetzt werden. Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Bisher liegen keine ausreichenden Studiendaten vor, die einen Einsatz von Methotrexat oder Tacrolimus zur Remissionserhaltung nahe legen würden. Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit Methotrexat mit 67 Patienten zeigte, dass eine orale Therapie mit 12,5 mg Methotrexat pro Woche keine Remissionserhaltung über einen Zeitraum von 9 Monaten ermöglicht459.

Verschiedene retrospektive Studien haben sich mit der Wirksamkeit von Methotrexat in der Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa beschäftigt. Die meisten dieser Patienten wiesen ein Therapieversagen oder eine Unverträglichkeit auf Azathioprin auf. Die Ansprechraten bzw. die Remissionsraten lagen in diesen Studien zwischen 30-80%438, 460. Insgesamt ist die Datenlage zur Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa sehr heterogen. Eine systematische Cochrane Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass Methotrexat für die Erhaltungstherapie der Colitis ulcerosa zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden kann461.

Empfehlung 3.36 (modifiziert 2019, 2020 und 2022) (Expertenkonsens, starker Konsens)

- Aufgrund fehlender Evidenz kann keine Empfehlung zur Dauer einer Remissionserhaltung mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib), Ozanimod,

Thiopurinen, TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab), Ustekinumab, und Vedolizumab gegeben werden. Expertenkonsens, starker Konsens

Hintergrund

Zu keiner der genannten Substanzen bestehen ausreichend Daten, um weder die optimale Therapiedauer noch die optimalen Voraussetzungen, die Therapie zu beenden, abzuschätzen. Über die Dauer der remissionserhaltenden Therapie sollte daher im Einzelfall entschieden werden.

In einer retrospektiven Studie wurde die Wirksamkeit von Azathioprin bei 346 Patienten mit Colitis ulcerosa untersucht, die Remissionsraten nach einem, zwei und fünf Jahren lagen 95%, 69% und 55%441. Einschränkend muss hier der retrospektive Charakter beachtet werden, zudem waren Remission und Schub der CU lediglich über die Abwesenheit bzw. den Einsatz einer Steroidmedikation definiert. Die Zunahme der Lymphomrate nach einer mehrjährigen Thiopurintherapie sollte berücksichtigt werden.

Auch für den Einsatz von Biologika (TNF-Antikörper, Vedolizumab, Ustekinumab) bzw, für JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) und Ozanimod ist die optimale Therapiedauer nicht bekannt. In den jeweiligen Zulassungsstudien, die für Infliximab355, 356, 358 und Vedolizumab418 ebenso wie für die anderen Biologika, JAK-Inhibitoren und Ozanimod eine Erhaltungstherapie über ca. ein Jahr vorsahen, konnte eine Überlegenheit im Remissionserhalt gegenüber Placebo dokumentiert werden. Eine TNF-Antikörper-Therapie sollte daher über mindestens ein Jahr erfolgen. Inwieweit Patienten, die sich nach einem Jahr in Remission befinden, von einer Fortführung dieser Therapie profitieren, und, ob die Remission rein klinisch oder endoskopisch definiert sein sollte, ist derzeit nicht abschließend geklärt.

Nach Beendigung einer TNF-Antikörper-Therapie wird ein relevanter Anteil der Patienten binnen 12 Monaten nach Therapieende einen erneuten Schub erleiden. In einer Meta-Analyse aus 2016 betrug die Rezidivrate 12 Monate nach Beendigung einer Therapie mit Infliximab oder Adalimumab bei Patienten mit Colitis ulcerosa 28%, das Wiederansprechen auf die zuvor beendete Therapie betrug ca. 80%81. Eine weitere Metaanalyse, die sowohl Patienten mit Morbus Crohn als auch mit Colitis ulcerosa einschloss, zeigte eine Relapserate von etwa 50% 2 Jahre nach Beendigung einer TNF-Antikörper Therapie 462.

Empfehlung 3.37

- Ein therapeutisches Drug-Monitoring kann unter einer Therapie mit Thiopurinen, TNF-Antikörpern und Vedolizumab durchgeführt werden, wenn dadurch eine klinische Entscheidung unterstützt wird. Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens
- Unter einer Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren sollen regelmäßig Spiegelbestimmungen durchgeführt werden. Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Trotz steigender Anzahl verfügbarer medikamentöser Therapien bei Colitis ulcerosa und der Möglichkeit der Kombinationstherapie für gewisse Präparate ist die Zahl der effektiven Therapien weiterhin limitiert. Die Ansprech- und Remissionsraten unter Zweit- und Drittlinien-anti-TNF-alpha-Inhibitor-Therapie sind zudem sehr gering, sodass die verfügbaren Therapien in einer optimalen Dosierung und optimalen Dosierungsintervallen angewendet werden sollten.

## 5. Chirurgie - Operative Verfahren

Empfehlung 5.1.1

- Als Standardoperation sollte eine restaurative Proktokolektomie durchgeführt werden. Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die restaurative Proktokolektomie hat sich in den letzten 35 Jahren als Standardoperation zur Behandlung der therapierefraktären Colitis ulcerosa oder bei maligner Entartung im Rahmen der Erkrankung etabliert. Die ileoanale Pouchoperation erzielt für den Patienten eine bestmögliche Lebensqualität mit

durchschnittlich 5-6 Stuhlgängen pro Tag und dem Erhalt der Kontinenz in über 90% der Patienten578, 579.

Empfehlung 5.1.2

- Die restaurative Proktokolektomie sollte in der Regel mit protektivem Ileostoma erfolgen, eine einzeitige Operation sollte nur in selektionierten Einzelfällen erfolgen. Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die Anastomoseninsuffizienz nach ileopouchanaler Anastomose beträgt ca. 10%. Sowohl die absolute Rate und die klinischen Auswirkungen eines derartigen Lecks werden potentiell durch ein protektives Stoma verringert. Es ist wahrscheinlich, dass ein Leck auch die spätere Pouchfunktion kompromittiert, die Datenlage hierzu ist aber widersprüchlich. RCTs mit adäquater Fallzahl liegen nicht vor. Eine große aktuelle Registerstudie aus Dänemark über den Verlauf von 33 Jahren zeigte allerdings eine signifikante Assoziation eines späteren Pouchversagens mit dem Verzicht auf ein protektives Stoma580.

Um Selektionskriterien zu identifizieren, bei deren Vorliegen in ausgewählten Fällen doch auf ein Schutzstoma verzichtet werden kann (einzeitiges Vorgehen), werteten zwei „high-volume"-Zentren ihre Pouch-Datenbanken gemeinsam aus. Knapp 15% der 3733 Patienten erhielten kein protektives Stoma. Mit dem Stoma-Verzicht signifikant assoziiert waren eine Stapleranastomose, das Fehlen von Steroiden in der präoperativen Medikation, die FAP oder ein Karzinom als OP-Indikation, weibliches Geschlecht und Alter unter 26 Jahren. Die postoperative Morbidität einschließlich der Anastomoseninsuffizienzrate unterschied sich dann nicht zwischen den Patienten mit und ohne Stoma581. Zusammengefaßt sollte bei Patienten, bei denen wegen therapierefraktärer Situation eine restaurative Proktokolektomie erfolgt, grundsätzlich nicht auf ein Stoma verzichtet werden, da die potenziellen Nachteile eines Stomas durch die Vorteile bei den in der Regel schwer kranken Patienten mehr als aufgewogen werden582.

Empfehlung 5.1.3

- Der J-Pouch sollte die Pouchkonstruktion der Wahl sein, da er am einfachsten anzulegen ist und im Langzeitverlauf eine vergleichbare Funktion aufweist wie andere Konstruktionen. Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die verfügbaren Studien zeigen keinen eindeutigen funktionellen Vorteil für das J-Design. In einer Metaanalyse von 18 nicht randomisierten Studien (NRS) mit insgesamt 1519 Patienten ergab sich in Bezug auf frühe postoperative Komplikationen kein Unterschied. Bezüglich Stuhlfrequenz erwiesen sich W- und S-Pouch dem J-Pouch als überlegen, wohingegen hinsichtlich Pouchentleerungsstörungen der S-Pouch am schlechtesten abschnitt583. In einer neueren randomisiert kontrollierten Studie (W- versus J-Pouch) lag nach einem Jahr die mediane Stuhlfrequenz pro 24 Stunden beim J- Pouch signifikant höher als beim W-Pouch (7 vs. 5), nach 9 Jahren hatten sich die Unterschiede angeglichen. Alle anderen untersuchten Parameter, darunter Einlagen-Gebrauch, Inkontinenz und Lebensqualität, waren vergleichbar584. Der K-Pouch wurde in einer kleinen randomisierten Studie aus Norwegen mit dem J-Pouch verglichen, wobei sich keine signifikanten funktionellen Unterschiede ergaben585.

Auch wenn es in den vorliegenden Studien tendenziell Vorteile für die anderen Pouch-Konfigurationen, vor allem im Kurzzeitverlauf, zu geben scheint, bleibt der J-Pouch aufgrund seines einfachen Designs der Standardpouch. Zudem erscheint die klinisch sehr quälende, in einem relevanten Anteil der Patienten auftretende, Pouchentleerungsproblematik nach S- und W-Pouch in den verfügbaren Studien nicht ausreichend berücksichtigt.

Empfehlung 5.1.4

- Die freie oder gedeckte Perforation sollte als Notfallindikation operiert werden. Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die freie oder gedeckte Perforation stellt die schwerste Komplikation der Colitis ulcerosa dar. Die Beurteilung der klinischen Symptomatik wird hierbei durch eine bestehende Immunsuppression und/oder

Antibiotikatherapie häufig erschwert, sodass eine operative Therapie vor Eintreten septischer Komplikationen durchgeführt werden sollte. In der Hälfte der Fälle geht der Perforation kein Megakolon voraus. Trotz operativer Therapie beträgt die Mortalität derzeit bis zu 27%586, 587. Um die Mortalität dieser schwersten Komplikation zu senken, stellt die rechtzeitige Operation die entscheidende Maßnahme dar321, 403, 588. Bei einer Notfalloperation stellt die Kolektomie mit Blindverschluß des Rektums und endständiger Ileostomie den primären Standardeingriff dar (siehe auch 5.1.5. und 5.1.6.)589, 590.

Empfehlung 5.1.5

- Bei einer therapierefraktären Blutung sollte bei fortgesetzter Transfusionspflichtigkeit dringlich operiert werden. Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die Inzidenz der schweren Blutung bei Patienten mit CU beträgt bis zu 4,5%591. Sie ist verantwortlich für bis zu 5% der Notfalleingriffe. Als Operationsindikation wird entweder eine massive initiale Blutung mit Kreislaufinstabilität und Katecholaminpflichtigkeit oder im Verlauf ein Transfusionsbedarf von mehr als 4 Erythrozytenkonzentraten pro 24 Stunden angesehen. Für Kinder ist eine Transfusionsbedürftigkeit von 45-60 ml Erythrozytenkonzentrat/kg KG in 24 Stunden, bei anhaltender Blutung über 2-3 Tage 30ml EK/kg KG als lebensbedrohlich anzusehen. Wenn möglich, sollten Kinder mit schwerem akutem Schub einer Colitis ulcerosa in ein Zentrum mit kindergastroenterologischer und chirurgischer Expertise verlegt werden. Besteht einer der oben aufgeführten Konstellationen sollte dringlich (innerhalb von 24 Stunden) kolektomiert werden, in der Regel als subtotale Kolektomie mit Absetzung im oberen Rektum403.

Empfehlung 5.1.6

- Patienten mit einem medikamentös therapierefraktären fulminanten Schub sollten dringlich operiert werden. Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die Diagnose des therapierefraktären fulminanten Schubes wird interdisziplinär gestellt und orientiert sich an den Kriterien der schweren Colitis nach Truelove and Witts, ist aber selber nicht einheitlich definiert. Dieses erschwert die Interpretation der Literatur. Radiologisch weist eine Kolondilatation von 6 cm auf ein toxisches Megakolon hin325, 592. Der therapierefraktäre fulminante Schub stellt mindestens eine relative Operationsindikation dar, wenn sich über einen Zeitraum von 72 Stunden durch konservative intensivmedizinische bzw. medikamentöse Behandlung mit hochdosierten Steroiden keine substanzielle Verbesserung der Erkrankungsintensität erzielen lässt. Eine sinnvolle Alternative zu einer weiteren Steigerung der medikamentösen Therapie mit Calcineurininhibitoren oder mit anti-TNF-alpha-Antagonisten stellt die Operation dar. Es ist hierbei zu berücksichtigen, dass eine weitere Steigerung der medikamentösen Therapie mittels Calcineurininhinhibitor oder anti-TNF-alpha-Antikörper die Operation in maximal 42-65% der Fälle um mindestens 1 Jahr aufschieben kann410, 593. In einer multivariaten Analyse konnte auch gezeigt werden, dass eine spätere Operation (8 versus 5 Tage) bei schwerer akuter Colitis zu signifikant mehr Majorkomplikationen führt321.

Zusammengefasst kann bei der fulminanten Colitis eine intensivierte medikamentöse Therapie über einen Zeitraum von maximal 5-7 Tagen erfolgen, sollte sich der Patient darunter nicht verschlechtern. Eine Verschlechterung unter der Therapie erfordert eine dringliche Operation innerhalb von 24 Stunden, weil dadurch die Mortalität und Morbidität verringert wird. Liegt ein toxisches Megakolon vor, ist das Zeitfenster einer konservativen Therapie deutlich geringer und sollte 48 bis maximal 72 Stunden nicht überschreiten. Patienten, die sich unter der Therapie verschlechtern oder nicht verbessern, sollten wiederum dringlich operiert werden587.

Kinder mit einem fulminanten Schub einer Colitis ulcerosa sollen in ein Zentrum mit gastroenterologischer und chirurgischer Expertise verlegt werden. Das Krankheitsbild ist bei Kindern sehr selten und die klinischen Symptome unterscheiden sich durchaus von denen bei Erwachsenen. Hilfreich kann die Berechnung des PUCAI (pediatric ulcerative colitis activity index) sein594. Hierbei beinhaltet ein Wert höher 45 Punkte an Tag 3 oder ein Wert höher 70 an Tag 5 eine hohe Sensitivität und Spezifität für „Nicht-Ansprechen auf Steroide“595.

Empfehlung 5.1.8

- Eine elektive Operation kann bei Patientenwunsch erfolgen. Dabei sind die Risiken der konservativen Behandlungsstrategien gegen die Risiken einer Operation abzuwägen. Evidenzgrad 4, Empfehlungsstärke 0, starker Konsens

Hintergrund

Die Operation stellt eine gute Alternative zu einer langjährigen medikamentösen Therapie dar. Im Langzeitverlauf lässt sich trotz aller möglichen Komplikationen nach restaurativer Proktokolektomie mit ileo-analem Pouch eine gute Lebensqualität für über 90% aller Patienten erreichen. Insbesondere Patienten, die ein dauerhaftes Krankheitsgefühl beklagen, eine schlechte Medikamenten-Compliance haben oder unter Karzinomangst leiden, profitieren besonders von einer Operation578, 579, 591.

In einer aktuellen Fall-Kontroll-Studie zwischen Patienten nach Pouchanlage versus Patienten unter anti-TNF-alpha-Therapie ergab sich kein Lebensqualitätsunterschied (IBDQ), aber Pouchpatienten hatten höhere „QUALIs“ und die Kosten für das Gesundheitssystem waren insgesamt niedriger599.

Grundvoraussetzung für eine elektive Operation bei Patientenwunsch ist ein intensives Beratungsgespräch mit einem in der Pouchchirurgie erfahrenen Viszeralchirurgen. Vor der Entscheidung für eine Operation sollen funktionelle Beschwerden ausgeschlossen werden.

---

**Raine T et al., 2021 [12].**

*European Crohn’s and Colitis Organisation (ECCO)*

ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment

**Zielsetzung/Fragestellung**

These guidelines set out the evidence for the use of different medical therapies in the treatment of UC.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie Repräsentatives Gremium;

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; zutreffend.

Recherche/Suchzeitraum:

- The team of librarians performed a comprehensive literature search on PubMed/Medline, Embase, and the Cochrane Central databases using specific search strings for each PICO question (until January 2020)

LoE

- To determine the quality of the evidence for each outcome across all studies, we started with rating the evidence from RCTs as ‘high’ quality, and then assessed the following five factors that could lead to downrating the quality of evidence: risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and publication bias. Risk of bias was assessed using the Cochrane tool.
- GRADE

GoR

- The strength of each recommendation was graded either as ‘strong’ [meaning that the desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects, or vice versa] or as ‘weak’ [meaning that the balance is less certain] while also considering the quality of evidence, values and preferences of patients, balance between desirable and undesirable effects, and cost effectiveness
- GRADE

**Recommendations: Medical management of moderately-to-severely active ulcerative colitis**

5.1: Induction of remission in moderately-to-severely active ulcerative colitis

- Recommendation 11: We recommend oral prednisolone for induction of remission in non-hospitalised patients with moderately-to-severely active UC [strong recommendation; very low quality of evidence].
- Recommendation 12: We recommend treatment with anti-TNF agents [infliximab, adalimumab, and golimumab] to induce remission in patients with moderate-to-severe UC who have inadequate response or intolerance to conventional therapy [strong recommendation, moderate-quality evidence].
- Recommendation 13: We recommend treatment with vedolizumab for the induction of remission in patients with moderately-to-severely active UC who have inadequate response or intolerance to conventional therapy [strong recommendation, low quality of evidence].
- Recommendation 14: We recommend treatment with tofacitinib to induce remission in patients with moderate-to-severe UC who have inadequate response or intolerance to conventional therapy [strong recommendation, moderate quality of evidence].
- Recommendation 15: We recommend treatment with ustekinumab for the induction of remission in patients with moderately-to-severely active UC with inadequate response or intolerance to conventional therapy. [strong recommendation, moderate quality of evidence].

5.2: Maintenance of remission of moderately-to-severely active ulcerative colitis

- Recommendation 16: We recommend anti-TNF agents [infliximab, adalimumab, or golimumab] for the maintenance of remission in patients with UC who responded to induction therapy with the same drug [strong recommendation, high quality evidence].
- Recommendation 17: In UC patients who have lost response to an anti-TNF agent, there is currently insufficient evidence to recommend for or against the use of therapeutic drug monitoring to improve clinical outcomes.
- Recommendation 18: We recommend vedolizumab for maintenance of remission in patients with UC who responded to induction therapy with vedolizumab [strong recommendation, moderate-quality evidence].
- Recommendation 19: We suggest the use of vedolizumab rather than adalimumab for the induction and maintenance of remission in patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis [weak recommendation, low level of evidence].
- Recommendation 20: We recommend tofacitinib for maintaining remission in patients with UC who responded to induction therapy with tofacitinib [strong recommendation, moderate quality of evidence].

- Recommendation 21: We recommend ustekinumab for the maintenance of remission in patients with UC who responded to induction therapy with ustekinumab [strong recommendation, moderate quality of evidence].

---

**Spinelli A et al., 2021 [15].**

*European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)*

ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment

**Zielsetzung/Fragestellung**

The European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] aims to develop a practical guide for the medical and surgical management of adult patients with UC based on an interdisciplinary, evidence-based approach. The present article is focused on the first-line treatment of adult ASUC patients and on the surgical management of refractory adult UC patients, including preoperative assessment and technical aspects. The following statements are complementary to the guidelines on medical treatment of adult UC patients, which are presented in a separate article.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

Update: The current guidelines, together with those on UC medical management, are intended to update the previous ECCO recommendations, published in 2017

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; zutreffend.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/MEDLINE, EMBASE (Excerpta Medica Database), and Cochrane central databases

LoE/GoR

- Oxford 2011 Levels of Evidence (levels 1-5)
- High levels of evidence may not exist for answering clinical questions in the surgical research area, because of the nature of medical problems and research and ethical limitations. The steering committee felt that using the GRADE methodology for the surgical PICOs might often result in a statement of "insufficient evidence to make a recommendation", although the question itself might be of high clinical importance. For this reason, the steering committee decided that the formulation of the surgical PICOs, the professional literature search, and the process of selection of articles would be similar for the medical and surgical PICOs, and then each surgical PICO would generate a statement based on the "Oxford 2011 Levels of Evidence"[1]. This is an evidence-ranking system that can be used by clinicians and researchers to find the likely best evidence and answer clinical questions. This decision was approved by the ECCO GuiCom.

[1] OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebm-levels-of-evidence (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2011).

**1 Medical management of ASCU**

Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad)

1.1 Statement 1.1

Intravenous corticosteroids as the initial standard treatment for adult patients with ASUC is recommended, as this treatment induces clinical remission and reduces mortality [EL3]

1.2 Statement 1.2

Either infliximab or cyclosporine should be used in adult patients with steroid-refractory ASUC. When choosing between these strategies, centre experience and a plan for maintenance therapy after cyclosporine should be considered [EL3]

1.3 Statement 1.3

There is currently insufficient evidence to determine the optimal regimen of infliximab rescue therapy in patients with ASUC refractory to corticosteroid therapy [EL4]

1.4 Statement 1.4

Third-line sequential rescue therapies with calcineurin inhibitors [cyclosporine or tacrolimus] in ASUC refractory to corticosteroid therapy may delay the need for colectomy but are associated with high rates of adverse events and should only be administered in specialized centres [EL2a]

**2 Medical versus surgical management of refractory moderate-to-severe UC**

2.1 Statement 2.1

Reconstructive surgery may be offered to refractory and corticosteroid-dependent patients and improves quality of life despite the risk of early and late complications [EL2b]. Proctocolectomy with end ileostomy is an alternative for some patients and has lower morbidity and comparable quality of life [EL3a]

**4 Surgical strategy of refractory moderate-to-severe UC**

4.1 Statement 4.1

After total proctocolectomy for medically refractory UC, IPAA is the procedure of choice, but permanent end-ileostomy is also a reasonable option for some patients. A shared decision-making approach should be used to tailor procedure selection to the patient's preference [EL3]

4.2 Statement 4.2

In patients with medically refractory UC, a modified 2-stage IPAA is associated with fewer septic and non-septic complications and with shorter hospital length of stay than 3-stage or 2-stage IPAA [EL3]

---

**Feuerstein JD et al., 2020 [6] & Singh S et al., 2020 [13].**

*American Gastroenterological Association (AGA)*

AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis.

**Fragestellung**

(…) focuses on drugs and treatment strategies for the management of adult (18 years and older) outpatients with moderate to severe UC.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- focuses on drugs and treatment strategies for the management of adult (18 years and older) outpatients with moderate to severe UC on May 2018.

LoE/GoR

- GRADE approach

**Table 2.** GRADE Definitions of Quality and Certainty of the Evidence

| Quality grade | Definition |
|---|---|
| High | We are very confident that the true effect lies close to the estimate of the effect |
| Moderate | We are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of effect, but there is a possibility that it is substantially different. |
| Low | Our confidence in the estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of effect. |
| Very low | We have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect |
| Evidence gap | Available evidence is insufficient to determine true effect |

**Table 3.** GRADE Definitions on Strength of Recommendation and Guide to Interpretation

| Strength of recommendation | Wording in the guideline | For the patient | For the clinician |
|---|---|---|---|
| Strong | "The AGA recommends…" | Most individuals in this situation would want the recommended course and only a small proportion would not. | Most individuals should receive the recommended course of action. Formal decision aids are not likely to be needed to help individuals make decisions consistent with their values and preferences. |
| Conditional | "The AGA suggests…" | The majority of individuals in this situation would want the suggested course, but many would not. | Different choices would be appropriate for different patients. Decision aids may be useful in helping individuals in making decisions consistent with their values and preferences. Clinicians should expect to spend more time with patients when working towards a decision. |
| No recommendation | "The AGA makes no recommendation…" | — | The confidence in the effect estimate is so low that any effect estimate is speculative at this time. |

## Recommendations

| Recommendations | Strength of recommendation | Quality of evidence |
|---|---|---|
| 1. In adult outpatients with moderate to severe UC, the AGA recommends using infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, tofacitinib, or ustekinumab over no treatment. (Medications are ordered based on year of approval by the US FDA.) | Strong | Moderate |
| 2a. In adult outpatients with moderate to severe UC who are naïve to biologic agents, the AGA suggests using infliximab or vedolizumab rather than adalimumab, for induction of remission. Comment: Patients, particularly those with less severe disease, who place higher value on the convenience of self-administered subcutaneous injection, and a lower value on the relative efficacy of medications, may reasonably chose adalimumab as an alternative. | Conditional | Moderate |
| 2b. In adult outpatients with moderate to severe UC who are naïve to biologic agents, the AGA recommends that tofacitinib only be used in the setting of a clinical or registry study. (No recommendation, knowledge gap) Comment: Updated FDA recommendations (July 26, 2019) on indications for use of tofacitinib in UC recommends its use only after failure of or intolerance to TNF-$\alpha$ antagonists. | No recommendation | Knowledge gap |
| 2c. In adult outpatients with moderate to severe UC who have previously been exposed to infliximab, particularly those with primary nonresponse, the AGA suggests using ustekinumab or tofacitinib rather than vedolizumab or adalimumab for induction of remission. | Conditional | Low |
| 3a. In adult outpatients with active moderate to severe UC, the AGA suggests against using thiopurine monotherapy for induction of remission. | Conditional | Very low |
| 3b. In adult outpatients with moderate to severe UC in remission, the AGA suggests using thiopurine monotherapy rather than no treatment for maintenance of remission. | Conditional | Low |
| 3c. In adult outpatients with moderate to severe UC, the AGA suggests against using methotrexate monotherapy for induction or maintenance of remission. | Conditional | Low |
| 4a. In adult outpatients with active moderate to severe UC, the AGA suggests using biologic monotherapy (TNF-$\alpha$ antagonists, vedolizumab, or ustekinumab) or tofacitinib rather than thiopurine monotherapy for induction of remission. | Conditional | Low |
| 4b. In adult outpatients with moderate to severe UC in remission, the AGA makes no recommendation in favor of or against using biologic monotherapy or tofacitinib rather than thiopurine monotherapy for maintenance of remission. | No recommendation | Knowledge gap |
| 5a. In adult outpatients with moderate to severe UC, the AGA suggests combining TNF-$\alpha$ antagonists, vedolizumab or ustekinumab with thiopurines or methotrexate rather than biologic monotherapy. Comment: Patients, particularly those with less severe disease, who place higher value on the safety of biologic monotherapy and lower value on the efficacy of combination therapy may reasonably chose biologic monotherapy. | Conditional | Low |
| 5b. In adult outpatients with moderate to severe UC, the AGA suggests combining TNF-$\alpha$ antagonists, vedolizumab, or ustekinumab with thiopurines or methotrexate rather than thiopurine monotherapy. | Conditional | Low |
| 6. In adult outpatients with moderate to severe UC, the AGA suggests early use of biologic agents with or without immunomodulator therapy rather than gradual step up after failure of 5-ASA. Comment: Patients, particularly those with less severe disease, who place higher value on the safety of 5-ASA therapy and lower value on the efficacy of biologic agents or tofacitinib may reasonably chose gradual step therapy with 5-ASA therapy. | Conditional | Very low |
| 7. In adult outpatients with moderate to severe UC who have achieved remission with biologic agents and/or immunomodulators or tofacitinib, the AGA suggests against continuing 5-ASA for induction and maintenance of remission. | Conditional | Very low |
| 8. In hospitalized adult patients with ASUC, the AGA suggests using intravenous methylprednisolone dose equivalent of 40–60 mg/d rather than higher doses of intravenous corticosteroids. | Conditional | Very low |
| 9. In hospitalized adult patients with acute severe UC without infection, the AGA suggests against | Conditional | Very low |

| | | |
|---|---|---|
| 10. In hospitalized adult patients with ASUC refractory to intravenous corticosteroids, the AGA suggests using infliximab or cyclosporine. | Conditional | Low |
| 11. In hospitalized adult patients with acute severe UC being treated with infliximab, the AGA makes no recommendation on routine use of intensive vs standard infliximab dosing. | No recommendation | Knowledge gap |

**NICE, 2019 [10].**

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

Ulcerative colitis Management in adults, children and young people.

**Fragestellung**

covers the management of ulcerative colitis in children, young people and adults. It aims to help professionals to provide consistent high-quality care and it highlights the importance of advice and support for people with ulcerative colitis.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; zutreffend.

Recherche/Suchzeitraum:

- May 2019: This guideline is an update of NICE guideline CG166 (published June 2013) and replaces it.
  - We have reviewed the evidence on inducing remission for people with mild-to-moderate ulcerative colitis. These recommendations are marked [2019].
  - Recommendations marked [2008] or [2013] last had an evidence review in 2008 or 2013. In some cases minor changes have been made to the wording to bring the language and style up to date, without changing the meaning.

LoE/GoR

- the wording of recommendation reflects the strength of recommendation (for example the word “offer” was used for strong recommendations and “consider” for weak recommendations)

**Recommendations**

**Treating mild-to-moderate ulcerative colitis**

Extensive disease

- To induce remission in people with a mild-to-moderate first presentation or inflammatory exacerbation of extensive ulcerative colitis, offer a topical aminosalicylate and a high-dose oral aminosalicylate as first-line treatment. [2019]

- If remission is not achieved within 4 weeks, stop the topical aminosalicylate and offer a high-dose oral aminosalicylate with a time-limited course of an oral corticosteroid. [2019]
- For people who cannot tolerate aminosalicylates, consider a time-limited course of an oral corticosteroid. [2019]

**Biologics and Janus kinase inhibitors for moderately to severely active ulcerative colitis: all extents of disease**

For guidance on biologics and Janus kinase inhibitors for treating moderately to severely active ulcerative colitis, see the NICE technology appraisal guidance on:

- infliximab, adalimumab and golimumab for moderately to severely active ulcerative colitis
  - Infliximab, adalimumab and golimumab are recommended, within their marketing authorisations, as options for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults whose disease has responded inadequately to conventional therapy including corticosteroids and mercaptopurine or azathioprine, or who cannot tolerate, or have medical contraindications for, such therapies.
  - The choice of treatment between infliximab, adalimumab or golimumab should be made on an individual basis after discussion between the responsible clinician and the patient about the advantages and disadvantages of the treatments available. This should take into consideration therapeutic need and whether or not the patient is likely to adhere to treatment. If more than 1 treatment is suitable, the least expensive should be chosen (taking into account administration costs, dosage and price per dose).
  - Infliximab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating severely active ulcerative colitis in children and young people aged 6–17 years whose disease has responded inadequately to conventional therapy including corticosteroids and mercaptopurine or azathioprine, or who cannot tolerate, or have medical contraindications for, such therapies.
  - Infliximab, adalimumab or golimumab should be given as a planned course of treatment until treatment fails (including the need for surgery) or until 12 months after starting treatment, whichever is shorter. Specialists should then discuss the risks and benefits of continued treatment with the patient, and their parent or carer if appropriate:
  - They should continue treatment only if there is clear evidence of response as determined by clinical symptoms, biological markers and investigation, including endoscopy if necessary. People who continue treatment should be reassessed at least every 12 months to determine whether ongoing treatment is still clinically appropriate.
  - They should consider a trial withdrawal from treatment for all patients who are in stable clinical remission. People whose disease relapses after treatment is stopped should have the option to start treatment again.
- vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis
  - Vedolizumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults only if the company provides vedolizumab with the discount agreed in the patient access scheme.
  - Vedolizumab should be given until it stops working or surgery is needed. At 12 months after the start of treatment, people should be reassessed to see whether treatment should continue. Treatment should only continue if there is clear evidence

of ongoing clinical benefit. For people in complete remission at 12 months, consider stopping vedolizumab, resuming treatment if there is a relapse. People who continue vedolizumab should be reassessed at least every 12 months to see whether continued treatment is justified.

- tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis
  - Tofacitinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults when conventional therapy or a biological agent cannot be tolerated or the disease has responded inadequately or lost response to treatment. It is recommended only if the company provides tofacitinib with the discount agreed in the commercial arrangement.

**Treating acute severe ulcerative colitis: all extents of disease**

The multidisciplinary team

- For people admitted to hospital with acute severe ulcerative colitis:
  - ensure that a gastroenterologist and a colorectal surgeon collaborate to provide treatment and management
  - ensure that the composition of the multidisciplinary team is appropriate for the age of the person
  - seek advice from a paediatrician with expertise in gastroenterology when treating a child or young person
  - ensure that the obstetric and gynaecology team is included when treating a pregnant woman. [2013]

Step 1 therapy

- For people admitted to hospital with acute severe ulcerative colitis (either a first presentation or an inflammatory exacerbation):
  - offer intravenous corticosteroids to induce remission and
  - assess the likelihood that the person will need surgery. [2013]
- Consider intravenous ciclosporin or surgery for people:
  - who cannot tolerate or who decline intravenous corticosteroids or
  - for whom treatment with intravenous corticosteroids is contraindicated.

  Take into account the person's preferences when choosing treatment. [2013]

Step 2 therapy

- Consider adding intravenous ciclosporin to intravenous corticosteroids or consider surgery for people:
  - who have little or no improvement within 72 hours of starting intravenous corticosteroids or
  - whose symptoms worsen at any time despite corticosteroid treatment.

  Take into account the person's preferences when choosing treatment. [2013]
- Infliximab is recommended as an option for the treatment of acute exacerbations of severely active ulcerative colitis only in patients in whom ciclosporin is contraindicated or clinically inappropriate, based on a careful assessment of the risks and benefits of treatment in the individual patient. [2008]
- In people who do not meet the criterion above, infliximab should only be used for the treatment of acute exacerbations of severely active ulcerative colitis in clinical trials. [2008]

**Maintaining remission in people with ulcerative colitis**

All extents of disease

- Consider oral azathioprine or oral mercaptopurine to maintain remission:
  - after 2 or more inflammatory exacerbations in 12 months that require treatment with systemic corticosteroids or
  - if remission is not maintained by aminosalicylates. [2013]
- To maintain remission after a single episode of acute severe ulcerative colitis:
  - consider oral azathioprine or oral mercaptopurine
  - consider oral aminosalicylates if azathioprine and/or mercaptopurine are contraindicated or the person cannot tolerate them. [2013]

---

**Lamb CA et al., 2019 [7].**

*British Society of Gastroenterology (BSG)*

British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults.

**Fragestellung**

Management of inflammatory bowel disease in adults over 16 years.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: every 2 years

Recherche/Suchzeitraum:

- searches of the Medline and EMBASE databases were performed in March 2017 and updated in March 2018

LoE/GoR

- GRADE

**Recommendations for UC**

- We recommend that moderate to severe ulcerative colitis should be treated with oral corticosteroids such as prednisolone 40 mg daily weaning over 6–8 weeks (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence. Agreement: 100%).
- We recommend that oral 5-ASA should be the standard maintenance medical therapy in ulcerative colitis (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence). We recommend that the choice of formulation should consider patient preference, likely adherence and cost. Once daily dosing is effective (GRADE: strong recommendation, highquality evidence) and may improve adherence (Agreement: 100%).

- We recommend that ulcerative colitis patients on maintenance therapy with high-dose mesalazine, who required two or more courses of corticosteroids in the past year, or who become corticosteroid-dependent or refractory, require treatment escalation with thiopurine (GRADE: strong recommendation, moderate-quality evidence), anti-TNF therapy (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence), vedolizumab (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence) or tofacitinib (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence). The choice of drug should be determined by clinical factors, patient choice, cost, likely adherence and local infusion capacity (Agreement: 96.6%).
- We recommend that vedolizumab can be used in the induction and maintenance of remission of ulcerative colitis in patients where anti-TNF treatment has failed (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence. Agreement: 97.7%).
- We recommend that tofacitinib can be used in the induction and maintenance of remission of ulcerative colitis in patients where anti-TNF treatment has failed (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence. Agreement: 91.1%).

# 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2023) am 28.03.2023**

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | [mh “Colitis, Ulcerative”] |
| 2 | [mh “Inflammatory Bowel Diseases”[mj]] |
| 3 | colitis:ti,ab,kw NEAR/3 (ulcerosa OR ulcerative):ti,ab,kw |
| 4 | (inflammatory NEXT bowel NEXT disease*):ti,ab,kw |
| 5 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 |
| 6 | #5 with Cochrane Library publication date from Mar 2018 to present, in Cochrane Reviews |

**Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 28.03.2023**

verwendete Suchfilter:
*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | colitis, ulcerative/therapy[mh] |
| 2 | "inflammatory bowel diseases/therapy"[mh:noexp] |
| 3 | "inflammatory bowel diseases/drug therapy"[mh:noexp] |
| 4 | (ulcerative colitis[tiab]) OR (colitis ulcerosa[tiab]) |
| 5 | (inflammatory bowel disease[ti]) OR (inflammatory bowel diseases[ti]) |
| 6 | (#4 OR #5) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])) |
| 7 | #1 OR #2 OR #3 OR #6 |
| 8 | (#7) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR ((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk |

| # | Suchfrage |
|---|---|
| | of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab]) |
| 9 | (#8) AND ("2018/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) |
| 10 | (#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal] |
| 11 | (#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt]) |

**Leitlinien in Medline (PubMed) am 28.03.2023**

verwendete Suchfilter:
*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | colitis, ulcerative[mh] |
| 2 | inflammatory bowel disease[mh:noexp] |
| 3 | (ulcerative colitis[tiab]) OR (colitis ulcerosa[tiab]) |
| 4 | (inflammatory bowel disease[ti]) OR (inflammatory bowel diseases[ti]) |
| 5 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 |
| 6 | (#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti]) |
| 7 | (#6) AND ("2018/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) |
| 8 | (#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt]) |

**Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 29.03.2023**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen


1. **Attauabi M, Dahl EK, Burisch J, Gubatan J, Nielsen OH, Seidelin JB.** Comparative onset of effect of biologics and small molecules in moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. EClinicalMedicine 2023;57:101866.
2. **Choy MC, Seah D, Faleck DM, Shah SC, Chao CY, An YK, et al.** Systematic review and meta-analysis: optimal salvage therapy in acute severe ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2019;25(7):1169-1186.
3. **Davies SC, Hussein IM, Nguyen TM, Parker CE, Khanna R, Jairath V.** Oral Janus kinase inhibitors for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(1):Cd012381. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012381.pub2.
4. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Colitis ulcerosa; Aktualisierte S3-Leitlinie (Version 6.1) [online]. AWMF-Registernummer 021-009. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 29.03.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009l_S3_Colitis-ulcerosa_2023-03.pdf.
5. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Colitis ulcerosa; Leitlinienreport der aktualisierten S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [online]. AWMF-Registernummer 021-009. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 29.03.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009m_S3_Colitis-ulcerosa_2023-03.pdf.
6. **Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, et al.** AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2020;158(5):1450-1461.
7. **Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al.** British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
8. **Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L.** Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022;7(2):161-170.
9. **Lu X, Jarrett J, Sadler S, Tan M, Dennis J, Jairath V.** Comparative efficacy of advanced treatments in biologic-naïve or biologic-experienced patients with ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Int J Clin Pharm 2022 [Online ahead of print].
10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ulcerative colitis: management [online]. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 29.03.2023]. (NICE guideline; Band NG130). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng130.
11. **Peyrin-Biroulet L, Arkkila P, Armuzzi A, Danese S, Guardiola J, Jahnsen J, et al.** Comparative efficacy and safety of infliximab and vedolizumab therapy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol 2022;22(1):291.

12. **Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al.** ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. J Crohns Colitis 2022;16(1):2-17.

13. **Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP.** AGA technical review on the management of moderate to severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2020;158(5):1465-1496.

14. **Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ.** First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18(10):2179-2191.

15. **Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al.** ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: surgical treatment. J Crohns Colitis 2022;16(2):179-189.

---

[A] Rethlefsen M, Kirtley S, Waffenschmidt S, Aula AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMAStatement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. BMC 2021; 10:39. https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z

[B] McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-6. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-054

| Verfasser | |
|---|---|
| Name der Institution | DGVS<br>GPGE |
| Datum der Erstellung | 10. April 2023 |

*(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)*

| Indikation |
|---|
| "indicated for the treatment of patients 16 years of age and older with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) who have had an inadequate response, lost response, or were intolerant to either conventional therapy or an advanced treatment."<br><br>Inoffizielle Übersetzung:<br>„indiziert zur Behandlung von Patient:innen ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle oder fortgeschrittene Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben." |
| **Fragen zur Vergleichstherapie** |
| Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?<br>*(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)* |
| Der Behandlungsstandard der Colitis ulcerosa sieht im ersten Therapieschritt in Abhängigkeit von der Entzündungsaktivität und Lokalisation der Erkrankung eine topische oder systemische Therapie mit Mesalazin und/oder Glucokortikoiden vor. Erst nach Versagen oder unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie wird in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf bei Steroidabhängigkeit oder bei steroidrefraktärem Verlauf auf verschiedene Immunsuppressiva einschließlich Biologika und Small Molecules zurückgegriffen [1, 2].<br>Eine „konventionelle Therapie" bei Colitis ulcerosa ist weder in Deutschland noch international einheitlich definiert. Zu den konventionellen Therapeutika zählen bei der Colitis ulcerosa sicherlich Mesalazin in den unterschiedlichen Applikationsformen sowie Glucokortikoide einschließlich Budesonid in unterschiedlicher Galenik und Applikationsform. Einige Autor:innen zählen auch Azathioprin zur konventionellen Therapie und sprechen von einem Versagen der konventionellen Therapie erst bei Unverträglichkeit oder Versagen von Azathioprin. Dieser Einschätzung liegt historisch vor allem zu Grunde, dass die ersten Biologika, die bei Colitis ulcerosa eingesetzt wurden, nämlich die TNF-Antikörper, im Zulassungstext auch ein Therapieversagen auf Azathioprin bzw. eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation hierfür aufweisen müssen. Der Zulassungstext der TNF-Antikörper ist wiederum eng verknüpft mit den Einschlusskriterien |

der jeweiligen Zulassungsstudien [3-5]. Den Zulassungstexten jüngerer Biologika, JAK-Inhibitoren, Anti-Integrine oder S1P-Rezeptor-Agonisten bei Colitis ulcerosa liegen Studien mit etwas anderen Einschlusskriterien zugrunde, die u.a. nicht mehr ein Therapieversagen auf Azathioprin fordern [6-10]. Der Begriff der konventionellen Therapie wird daher in jüngerer Zeit enger definiert und schließt bei der Colitis ulcerosa nur Mesalazin und Glucokortikoide mit ein. Generell ist der Terminus „konventionelle Therapie“ veraltet und spiegelt die Behandlungsrealität der Colitis ulcerosa nur noch unzureichend wider.

Die gerade aktualisierte Leitlinie für Colitis ulcerosa sieht bei Steroidabhängigkeit folgende Therapieoptionen vor:
*Empfehlung 3.30:* Patient:innen mit einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa sollten mit Azathioprin/Mercaptopurin (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden. Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Bei steroidrefraktärem Verlauf der Erkrankung ergibt sich folgende Behandlungsempfehlung:
*Empfehlung 3.26*: Patient:innen mit einer Colitis ulcerosa mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, sollten mit Ciclosporin (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Tacrolimus (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab vorzugsweise kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.
Empfehlungsgrad B, Konsens
Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden.

Etwas limitierter sind die vorgeschlagenen Therapieoptionen bei der fulminant verlaufenden, steroidrefrakären Verlaufsform der Erkrankung. Hier ergibt sich gemäß der aktualisierten Leitlinie hauptsächlich basierend auf der Grundlage zweier randomisierter Vergleichsstudien [11, 12] für diese Verlaufsform folgende Empfehlung.
*Empfehlung 3.27:* Patient:innen mit einer Colitis ulcerosa mit fulminanter Krankheitsaktivität, welche refraktär auf die Behandlung mit intravenösen Steroiden sind, sollten mit Infliximab (vorzugsweise als Kombinationstherapie mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder mit Ciclosporin A (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B) oder Tacrolimus (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Eine Proktokolektomie sollte mit in Erwägung gezogen werden (Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B).

Da die Konsensuskonferenz zum letzten Leitlinienupdate bereits im Mai 2022 abgeschlossen wurde, ist der bereits für die oben aufgeführten Indikationen zugelassene JAK1-Inhibitor Upadacitinib noch nicht mit in die Leitlinie aufgenommen, würde aber

grundsätzlich auf der Grundlage der publizierten Daten mit zu den Substanzen, die in den Empfehlungen 3.26, 3.27 und 3.30 aufgeführt sind, hinzugerechnet werden [13]

Die Medikamente sind in allen genannten Empfehlungen 3.26, 3.27 und 3.30 bewusst alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.
Auf eine eindeutige Priorisierung der verschiedenen Immunsuppressiva, Biologika und Small Molecules, zu denen u.a. Azathioprin, die TNF-Antikörper Infliximab, Adalimumab und Golimumab, das anti-Integrin Vedolizumab, der IL12/IL23-AK Ustekinumab, die JAK-Inhibitoren Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib sowie der S1P-Rezeptor-Agonist Ozanimod zählen, wurde bewusst verzichtet. Es gibt derzeit keine eindeutig definierte Rangfolge bzgl. des Einsatzes der genannten zugelassenen Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren weder beim Versagen der konventionellen Therapie noch bei Versagen einer Biologikatherapie. Grund für die fehlende Priorisierung ist zum einen die Tatsache, dass bis auf die Varsity-Studie randomisierte Vergleichsstudien, die evtl. eine Priorisierung erlauben können, fehlen. In der Varsity-Studie wurden in einer Head-to-Head Studie Vedolizumab mit Adalimumab bei moderat bis schwer verlaufender Colitis ulcerosa miteinander verglichen [14]. Hierbei zeigt sich im primären Endpunkt der klinischen Remission in Woche 52 eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vedolizumab im Vergleich zu Adalimumab. Selbst die VARSITY-Studie erlaubt jedoch als Einzelstudie nicht die Empfehlung einer klaren Rangfolge, da Teilergebnisse der Studie keine eindeutige Aussage zulassen. Beispielsweise zeigt sich bei dem wichtigen sekundären Endpunkt „steroidfreie Remission zu Woche 52“ Adalimumab gegenüber Vedolizumab zumindest numerisch überlegen.

In der klinischen Praxis wird in Deutschland bei steroidabhängigem Verlauf häufig noch mit Azathioprin behandelt gefolgt von TNF-Antikörpern bei Unverträglichkeit oder fehlendem Therapieerfolg auf Thiopurine. Bei steroidrefraktärem Verlauf werden primär meist TNF-Antikörper ± Azathioprin eingesetzt. Dieser Priorisierung in der Behandlungspraxis liegt jedoch nicht unbedingt eine medizinische Rationale zu Grunde, sondern diese Behandlungspraxis basiert mehr auf Gewohnheit bzw. der persönlichen Erfahrung mit dem Einsatz der vielfältigen Therapiemöglichkeiten.

Ergänzende Stellungnahme der GPGE für Jugendliche ab 16 Jahren:
Die Therapieempfehlungen für die Colitis ulcerosa bei jugendlichen Patienten wurden in einer gemeinsamen Leitlinie der European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) und der European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) zusammengefasst.[15,16]
Der Behandlungsstandard für jugendliche Patienten mit Colitis ulcerosa (ab 16 Jahren) entspricht im Wesentlichen dem für erwachsene Patienten und basiert initial auf einer topischen oder systemischen Therapie mit Mesalazin und/oder Glucokortikoiden.[15] Bei Steroidabhängigkeit oder bei steroidrefraktärem Verlauf sieht die ECCO/ESPGHAN Leitlinie zur Colitis ulcerosa den Einsatz von Azathioprin gefolgt von TNF-Antikörpern vor.[15] Dieses Vorgehen ist durch die vorhandenen Zulassungen in Deutschland von Azathioprin und TNF-Antikörpern (Infliximab und Adalimumab, jeweils ab 6 Jahren) für jugendliche Patienten mit Colitis ulcerosa gedeckt und wird in der klinischen Praxis auch so umgesetzt.

Alle weiteren Therapieoptionen, welche regelhaft für erwachsene Patienten zur Verfügung stehen (siehe o.g. Empfehlungen 3.26 und 3.30), können für jugendliche Patienten nur als off-Label Therapie nach individueller Kostenrücksprache mit der Krankenversicherung oder im Rahmen von Zulassungsstudien angewendet werden. Ein „off-label use“ wird bei Versagen von Thiopurinen und/oder TNF-Antikörpern in den pädiatrischen ECCO/ESPGHAN Leitlinien zur Colitis ulcerosa aber explizit erwähnt[15,16] und wird in pädiatrischen CED-Zentren bei zahlreichen jugendlichen Patienten auch erfolgreich angewendet. Der „off-label use“ bei jugendlichen Patienten macht eine alternative Priorisierung der Therapien, z.B. Vedolizumab vor anti-TNF, jedoch nur in Ausnahmefällen möglich.

Bei der akuten schweren Colitis ulcerosa bei jugendlichen Patienten ist laut Leitlinie nach Versagen einer intravenösen Steroidbehandlung ebenfalls eine Therapie mit Infliximab (vorzugsweise als Kombinationstherapie mit einem Thiopurin) oder mit Ciclosporin A oder Tacrolimus empfohlen.[16] Ciclosporin A und Tacrolimus sind allerdings für die Colitis ulcerosa als überbrückende Therapie nicht zugelassen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
*(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Klinisch werden als Entscheidungskriterien für den individuellen Einsatz und die Priorisierung der genannten Medikamente verschiedene Kriterien herangezogen. Hierzu zählen unter anderem die Wirksamkeit, die sich im Vergleich aus Head-to-Head Analysen (VARSITY-Studie), Netzwerkmetaanalysen sowie sogenannten Real-World Evidence Analysen ergibt. Weitere Entscheidungskriterien umfassen potentielle Nebenwirkungen, die erwartete Geschwindigkeit des Wirkungseintritts, Komorbiditäten, Sicherheitsaspekte incl. Infektionsrisiken, das Vorliegen extraintestinaler Manifestationen, Schwangerschaftswunsch, die persönliche Erfahrung und letztlich auch die Therapiekosten. Eine einheitliche Priorisierung gibt es demnach aufgrund der Vielzahl der zu berücksichtigenden Faktoren nicht. Eine individuelle Priorisierung findet anhand der aufgeführten Kriterien jedoch durchaus regelhaft statt.

Eine Differenzierung der Patient:innen, die auf eine erstmalige Biologika-Therapie bzw. auf mehrere Biologika-Therapien unzureichend angesprochen haben, erscheint aktuell nicht sinnvoll. Grundsätzlich gilt, dass die Ansprechraten auf das jeweils zuerst eingesetzte Biologikum besser sind als bei bio-erfahrenen Patient:innen. Die Gruppe der Patient:innen, die kein oder ein unzureichendes Ansprechen auf mehrere Biologika-Therapien zeigen, beschreibt grundsätzlich ein Patientenkollektiv, das aufgrund des Verlaufs als besonders kompliziert bzw. therapierefraktär angesehen werden muss. Auch diese Patient:innen werden mit den gleichen Biologika bzw. Small Molecules behandelt, wie diejenigen, die nur ein Versagen auf eine Biologika-Therapie aufweisen. Die oben beschriebenen individuellen Therapiekriterien gelten für dieses Kollektiv therapierefraktärer Patient:innen in gleicher Weise. In der klinischen Praxis würde man sich bei den auf mehrere Biologika

refraktären Patient:innen häufig – wie auch in der Leitlinie aufgeführt – für eine Proktokolektomie entscheiden.

Ergänzende Stellungnahme der GPGE für Jugendliche ab 16 Jahren:
Die o.g. Kriterien für Behandlungsentscheidungen werden auch für jugendlichen Patienten ab 16 Jahren angewendet. Zusätzlich werden Verzögerungen des Wachstums und der Pubertät, sowie die psychosoziale Entwicklung der Jugendlichen in die Therapie-entscheidungen einbezogen.

*Referenzliste:*


1. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, et al. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. Dtsch Arztebl Int 2020;117:564-574.
2. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, et al. [Februar 2023- AWMF-Registriernummer: 021-009]. Z Gastroenterol 2023;im Druck.
3. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;353:2462-76.
4. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2012;142:257-65 e1-3.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014;146:85-95; quiz e14-5.
6. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2013;369:711-21.
7. Sandborn WJ, Su C, Panes J. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2017;377:496-7.
8. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2019;381:1201-1214.
9. Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Jr., et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2021;397:2372-2384.
10. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2021;385:1280-1291.
11. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. Lancet 2012;380:1909-15.
12. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1:15-24.
13. Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. Lancet 2022;399:2113-2128.
14. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2019;381:1215-1226.

15. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloi M, Strisciuglio C, Braegger CP, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):257-291. doi: 10.1097/MPG.0000000000002035.
16. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):292-310. doi: 10.1097/MPG.0000000000002036.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-054

| Verfasser | |
|---|---|
| Name der Institution | DGVS |
| Datum der Erstellung | 16. Dezember 2023 |

*(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)*

| Indikation |
|---|
| "indicated for the treatment of patients 16 years of age and older with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) who have had an inadequate response, lost response, or were intolerant to either conventional therapy or an advanced treatment."<br><br>Inoffizielle Übersetzung:<br>„indiziert zur Behandlung von Patient:innen ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle oder fortgeschrittene Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben." |
| Fragen zur Vergleichstherapie |
| Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?<br>*(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)* |
| Der Behandlungsstandard der Colitis ulcerosa sieht im ersten Therapieschritt in Abhängigkeit von der Entzündungsaktivität und Lokalisation der Erkrankung eine topische oder systemische Therapie mit Mesalazin und/oder Glucokortikoiden vor. Erst nach Versagen oder unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie wird in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf bei Steroidabhängigkeit oder bei steroidrefraktärem Verlauf auf verschiedene Immunsuppressiva einschließlich Biologika und Small Molecules zurückgegriffen [1, 2].<br>Eine „konventionelle Therapie" bei Colitis ulcerosa ist weder in Deutschland noch international einheitlich definiert. Zu den konventionellen Therapeutika zählen bei der Colitis ulcerosa sicherlich Mesalazin in den unterschiedlichen Applikationsformen sowie Glucokortikoide einschließlich Budesonid in unterschiedlicher Galenik und Applikationsform. Einige Autor:innen zählen auch Azathioprin zur konventionellen Therapie und sprechen von einem Versagen der konventionellen Therapie erst bei Unverträglichkeit oder Versagen von Azathioprin. Dieser Einschätzung liegt historisch vor allem zu Grunde, dass die ersten Biologika, die bei Colitis ulcerosa eingesetzt wurden, nämlich die TNF-Antikörper, im Zulassungstext auch ein Therapieversagen auf Azathioprin bzw. eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation hierfür aufweisen müssen. Der Zulassungstext der TNF-Antikörper ist wiederum eng verknüpft mit den Einschlusskriterien der jeweiligen Zulassungsstudien [3-5]. Den Zulassungstexten jüngerer Biologika, JAK- |

Inhibitoren, Anti-Integrine oder S1P-Rezeptor-Agonisten bei Colitis ulcerosa liegen Studien mit etwas anderen Einschlusskriterien zugrunde, die u.a. nicht mehr ein Therapieversagen auf Azathioprin fordern [6-10]. Der Begriff der konventionellen Therapie wird daher in jüngerer Zeit enger definiert und schließt bei der Colitis ulcerosa nur Mesalazin und Glucokortikoide mit ein. Generell ist der Terminus „konventionelle Therapie“ veraltet und spiegelt die Behandlungsrealität der Colitis ulcerosa nur noch unzureichend wider. Der Terminus „Standardtherapie“, der die Substanzen Mesalazin und Glucokortikoide in unterschiedlichen Applikationsformen beinhaltet, wäre adäquater und sollte zukünftig verwendet werden.

Die gerade aktualisierte Leitlinie für Colitis ulcerosa sieht bei Steroidabhängigkeit folgende Therapieoptionen vor:

*Empfehlung 3.30:* Empfehlung 3.30 (modifiziert 2019, 2020, 2022 und 2023)

Patienten mit einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa sollten mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Thiopurinen (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden*.
Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Bei steroidrefraktärem Verlauf der Erkrankung ergibt sich folgende Behandlungsempfehlung:

Empfehlung 3.26 (modifiziert 2019, 2020, 2022 und 2023)

Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, sollten mit Calcineurininhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab vorzugsweise kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.
Empfehlungsgrad B, Konsens
Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden.
Expertenkonsens, Konsens

Etwas limitierter sind die vorgeschlagenen Therapieoptionen bei der fulminant verlaufenden, steroidrefraktären Verlaufsform der Erkrankung. Hier ergibt sich gemäß der aktualisierten Leitlinie hauptsächlich basierend auf der Grundlage zweier randomisierter Vergleichsstudien [11, 12] für diese Verlaufsform folgende Empfehlung.

*Empfehlung 3.27:* Patient:innen mit einer Colitis ulcerosa mit fulminanter Krankheitsaktivität, welche refraktär auf die Behandlung mit intravenösen Steroiden sind, sollten mit Infliximab (vorzugsweise als Kombinationstherapie mit einem Thiopurin)

(Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder mit Ciclosporin A (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B) oder Tacrolimus (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Eine Proktokolektomie sollte mit in Erwägung gezogen werden (Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B).

Die Medikamente sind in allen genannten Empfehlungen 3.26, 3.27 und 3.30 bewusst alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.
Auf eine eindeutige Priorisierung der verschiedenen Immunsuppressiva, Biologika und Small Molecules, zu denen u.a. Azathioprin, die TNF-Antikörper Infliximab, Adalimumab und Golimumab, das anti-Integrin Vedolizumab, der IL12/IL23-AK Ustekinumab, der IL-23 AK Mirikizumab, die JAK-Inhibitoren Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib sowie der S1P-Rezeptor-Agonist Ozanimod zählen, wurde bewusst verzichtet. Es gibt derzeit keine eindeutig definierte Rangfolge bzgl. des Einsatzes der genannten zugelassenen Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren weder beim Versagen der konventionellen Therapie noch bei Versagen einer Biologikatherapie. Grund für die fehlende Priorisierung ist zum einen die Tatsache, dass bis auf die Varsity-Studie randomisierte Vergleichsstudien, die evtl. eine Priorisierung erlauben können, fehlen. In der Varsity-Studie wurden in einer Head-to-Head Studie Vedolizumab mit Adalimumab bei moderat bis schwer verlaufender Colitis ulcerosa miteinander verglichen [13]. Hierbei zeigt sich im primären Endpunkt der klinischen Remission in Woche 52 eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vedolizumab im Vergleich zu Adalimumab. Selbst die VARSITY-Studie erlaubt jedoch als Einzelstudie nicht die Empfehlung einer klaren Rangfolge, da Teilergebnisse der Studie keine eindeutige Schlussfolgerung bzgl. einer Priorisierung zulassen. Beispielsweise zeigt sich bei dem wichtigen sekundären Endpunkt „steroidfreie Remission zu Woche 52“ Adalimumab gegenüber Vedolizumab zumindest numerisch überlegen.

In der klinischen Praxis wird in Deutschland bei steroidabhängigem Verlauf häufig noch mit Azathioprin behandelt gefolgt von TNF-Antikörpern bei Unverträglichkeit oder fehlendem Therapieerfolg auf Thiopurine. Bei steroidrefraktärem Verlauf werden primär häufig TNF-Antikörper ± Azathioprin eingesetzt. Dieser Priorisierung in der Behandlungspraxis liegt jedoch nicht unbedingt eine medizinische Rationale zu Grunde, sondern diese Behandlungspraxis basiert mehr auf Gewohnheit bzw. der persönlichen Erfahrung mit dem Einsatz der vielfältigen Therapiemöglichkeiten.
Da neben der Varsity Studie zunehmend weitere Daten einen Vorteil von Vedolizumab gegenüber TNF-Antikörpern bei der Colitis Ulcerosa nach Versagen der Standardtherapie aufzeigen, wird in dieser klinischen Konstellation zunehnehmend häufiger primär Vedolizumab eingesetzt.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
*(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Klinisch werden als Entscheidungskriterien für den individuellen Einsatz und die Priorisierung der genannten Medikamente verschiedene Kriterien herangezogen. Hierzu zählen unter anderem die Wirksamkeit, die sich im Vergleich aus Head-to-Head Analysen

(VARSITY-Studie), Netzwerkmetaanalysen sowie sogenannten Real-World Evidence Analysen ergibt. Weitere Entscheidungskriterien umfassen potentielle Nebenwirkungen, die erwartete Geschwindigkeit des Wirkungseintritts, Komorbiditäten, Sicherheitsaspekte incl. Infektionsrisiken, das Vorliegen extraintestinaler Manifestationen, Schwangerschaftswunsch, die persönliche Erfahrung und letztlich auch die Therapiekosten. Eine einheitliche Priorisierung gibt es demnach aufgrund der Vielzahl der zu berücksichtigenden Faktoren nicht. Eine individuelle Priorisierung findet anhand der aufgeführten Kriterien jedoch durchaus regelhaft statt.

Eine Differenzierung der Patient:innen, die auf eine erstmalige Biologika-Therapie bzw. auf mehrere Biologika-Therapien unzureichend angesprochen haben, erscheint aktuell nicht sinnvoll. Grundsätzlich gilt, dass die Ansprechraten auf das jeweils zuerst eingesetzte Biologikum besser sind als bei bio-erfahrenen Patient:innen. Die Gruppe der Patient:innen, die kein oder ein unzureichendes Ansprechen auf mehrere Biologika-Therapien zeigen, beschreibt grundsätzlich ein Patientenkollektiv, das aufgrund des Verlaufs als besonders kompliziert bzw. therapierefraktär angesehen werden muss. Auch diese Patient:innen werden mit den gleichen Biologika bzw. Small Molecules behandelt, wie diejenigen, die nur ein Versagen auf eine Biologika-Therapie aufweisen. Die oben beschriebenen individuellen Therapiekriterien gelten für dieses Kollektiv therapierefraktärer Patient:innen in gleicher Weise. In der klinischen Praxis würde man sich bei den auf mehrere Biologika refraktären Patient:innen häufig – wie auch in der Leitlinie aufgeführt – für eine Proktokolektomie entscheiden.

*Referenzliste:*


1. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. Dtsch Arztebl Int 2020;117:564-574.
2. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, et al. [Februar 2023- AWMF-Registriernummer: 021-009]. Z Gastroenterol 2019;im Druck.
3. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;353:2462-76.
4. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2012;142:257-65 e1-3.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014;146:85-95; quiz e14-5.
6. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2013;369:711-21.
7. Sandborn WJ, Su C, Panes J. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2017;377:496-7.
8. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2019;381:1201-1214.
9. Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Jr., et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2021;397:2372-2384.
10. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2021;385:1280-1291.

11. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. Lancet 2012;380:1909-15.
12. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1:15-24.
13. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2019;381:1215-1226.