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):
Risankizumab (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt)

Vom 20. Februar 2025

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3
1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekostenermittlung ... 20
4. Verfahrensablauf ... 21
5. Beschluss ... 23
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 31
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 Stellungnahmeverfahrens ... 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 AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG ... 41
5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH ... 53
5.3 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH ... 58

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) 65

5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 83

5.6 Stellungnahme der Dr. Falk Pharma GmbH..... 87

D. Anlagen 96

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 96

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....103

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

Der Wirkstoff Risankizumab (Skyrizi) wurde am 1. Juni 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 24. Juli 2024 hat Risankizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. August 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Risankizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Skyrizi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen."

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Dezember 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 Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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 wurde in der Nutzenbewertung von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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 Risankizumab (Skyrizi) gemäß Fachinformation

Skyrizi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.02.2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) <u>Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risankizumab:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risankizumab:

- 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 Absatz 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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 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 Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren (Etrasimod, Ozanimod).

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, für den Wirkstoff Mirikizumab der Beschluss vom 18. Januar 2024 und für den Wirkstoff Etrasimod der Beschluss vom 2. Oktober 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 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 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 die Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren Etrasimod und Ozanimod als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie[1] Colitis ulcerosa werden diese Wirkstoffe mit Ausnahme von dem erst kürzlich im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoff Etrasimod 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[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.

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.

[1] Kucharzik T et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2). Z Gastroenterol 2024; 62: 769–858
[2] 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.

Für die in der Indikation Colitis ulcerosa zuletzt zugelassenen Wirkstoffe Upadacitinib, Mirikizumab und Etrasimod (Zulassung am 22. Juli 2022, am 26. Mai 2023 und am 16. Februar 2024) 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 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 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.

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 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Risankizumab wie folgt bewertet:

a) Für Erwachsene 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 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 Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier die Daten der randomisierten Studien INSPIRE (Induktionsstudie) und COMMAND (Erhaltungsstudie) zum Vergleich von Risankizumab mit Placebo dar. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Therapie mit einem Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigten. Während der gesamten Studiendauer war gemäß des Studienprotokolls der Einsatz fast aller der als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe ausgeschlossen. Nur der Wirkstoff Ozanimod wurde nicht explizit als verbotene Begleitmedikation in den jeweiligen Studienprotokollen aufgeführt. Im Verlauf der Studien INSPIRE und COMMAND wurde jedoch keine Person mit Ozanimod behandelt. Die Studien sind somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

In der Gesamtschau ist damit sowohl für Patientengruppe a) Erwachsene 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 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 Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Risankizumab. Risankizumab ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

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

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

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

Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier die Daten der randomisierten Studien INSPIRE und COMMAND dar, in der Risankizumab 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 Risankizumab 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 Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Etrasimod (Beschluss vom 2. Oktober 2024) herangezogen.

Auch die damals im Verfahren zu Etrasimod zu Grunde gelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Es 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. Trotz dieser Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Etrasimod-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren berechneten Zahlen erachtet. Insgesamt stellen die Patientenzahlen im Beschluss zu Etrasimod eine bessere Schätzung dar.

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 Skyrizi (Wirkstoff: Risankizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Oktober 2024):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Risankizumab ist durch in der Therapie mit Colitis ulcerosa erfahrene Ärztinnen und Ärzte vorgesehen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2025).

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.

Behandlungsdauer:

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

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

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

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

Verbrauch:

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Risankizumab	180 mg – 360 mg	180 mg – 360 mg	1 x 180 mg – 1 x 360 mg	6,5	6,5 x 180 mg – 6,5 x 360 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab					
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	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	26,1	26,1 x 120 mg
Ozanimod	0,92 mg	0,92 mg	1 x 0,92 mg	365,0	365 x 0,92 mg
Ustekinumab	90 mg	90 mg	1 x 90 mg	4,3	4,3 x 90 mg
Vedolizumab	108 mg	108 mg	1 x 108 mg	26,1	26,1 x 108 mg

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Risankizumab	180 mg – 360 mg	180 mg – 360 mg	1 x 180 mg – 1 x 360 mg	6,5	6,5 x 180 mg – 6,5 x 360 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab oder Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	13,0	13,0 x 50 mg
Filgotinib	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365,0	365 x 200 mg
Infliximab	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	26,1	26,1 x 120 mg
Ozanimod	0,92 mg	0,92 mg	1 x 0,92 mg	365,0	365 x 0,92 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
Vedolizumab	108 mg	108 mg	1 x 108 mg	26,1	26,1 x 108 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 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 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 (Apotheke nabgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Risankizumab 2 mg	1 ILO	2 942,76 €	1,77 €	0,00 €	2 940,99 €

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheke nabgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab 40 mg[3]	6 ILO	2 804,97 €	1,77€	0,00 €	2 803,20 €
Golimumab 50 mg[3]	3 IFE	2 548,84 €	1,77 €	0,00 €	2 547,07 €
Filgotinib 200 mg	90 FTA	3 048,17 €	1,77 €	170,79 €	2 875,61 €
Infliximab 120 mg	6 IFE	4 118,45 €	1,77 €	231,91 €	3 884,77 €
Ozanimod 0,92 mg	98 HKP	5 469,17 €	1,77 €	309,05 €	5 158,35 €
Tofacitinib 5 mg	182 FTA	2 924,03 €	1,77 €	0,00 €	2 922,26 €
Ustekinumab 90 mg	1 ILO	5 818,60 €	1,77 €	329,01 €	5 487,82 €
Vedolizumab 108 mg	6 ILO	3 632,34 €	1,77 €	204,15 €	3 426,42 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang 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 Risankizumab, Adalimumab, Filgotinib, Golimumab, Infliximab; Tofacitinib, Ustekinumab und Vedolizumab 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 Risankizumab sowie den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab, Filgotinib, Golimumab, Infliximab, Tofacitinib, Ustekinumab und Vedolizumab 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

[3] Festbetrag

gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen[4] notwendig werden.

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

und

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patientin/ Patient pro Jahr
Risankizumab Adalimumab Filgotinib Golimumab Infliximab Tofacitinib Ustekinumab Vedolizumab	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) (GOP 32670)	1	53,36 €	53,36 €
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	18,09 €	18,09 €
Risankizumab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,06 €	5,06 €

[4] 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				
Golimumab Filgotinib Infliximab Tofacitinib Ustekinumab Vedolizumab	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,43 €	5,43 €

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.

<u>Kombinationspartner</u>

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 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 Risankizumab (Skyrizi); Skyrizi ® 600 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösungt; Stand: Juli 2024

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

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 Risankizumab (Skyrizi); Skyrizi ® 600 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösungt; Stand: Juli 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 8. Juni 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Juni 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Am 19. August 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Risankizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 20. August 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 Risankizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 18. November 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Januar 2025 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 Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Februar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2024	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Positive Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	6. Januar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	15. Januar 2025 5. Februar 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	20. Februar 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

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

Vom 20. Februar 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2025 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. Februar 2025 (BAnz AT 17.03.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Risankizumab gemäß dem Beschluss vom 15. Juni 2023, zuletzt geändert am 21. Dezember 2023, nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

Risankizumab

Beschluss vom: 20. Februar 2025
In Kraft getreten am: 20. Februar 2025
BAnz AT 31.03.2025 B5

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Juli 2024):

Skyrizi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Februar 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

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

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

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-84), sofern nicht anders indiziert.

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

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 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 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 Skyrizi (Wirkstoff: Risankizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Oktober 2024):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Risankizumab ist durch in der Therapie mit Colitis ulcerosa erfahrene Ärztinnen und Ärzte vorgesehen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Risankizumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	19 116,44 € 81,94 € 19 198,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	12 193,92 € 81,94 € 12 275,86 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Golimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	11 037,30 € 81,94 € 11 119,24 €
Infliximab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	16 898,75 € 81,94 € 16 980,69 €
Ozanimod	19 212,22 €
Ustekinumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	23 597,63 € 81,94 € 23 679,57 €
Vedolizumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	14 904,93 € 81,94 € 14 986,87 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2025)

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Risankizumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	19 116,44 € 81,94 € 19 198,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	12 193,92 € 81,94 € 12 275,86 €
Golimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	11 037,30 € 81,94 € 11 119,24 €
Filgotinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	11 662,20 € 81,94 € 11 744,14 €
Infliximab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	16 898,75 € 81,94 € 16 980,69 €
Ozanimod	19 212,22 €
Tofacitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	11 721,15 € 81,94 € 11 803,09 €
Ustekinumab	23 597,63 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	81,94 € 23 679,57 €
Vedolizumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	14 904,93 € 81,94 € 14 986,87 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2025)

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 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 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 20. Februar 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 31.03.2025 B5
(https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. August 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Risankizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Dezember 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 Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Risankizumab
- **Handelsname:** Skyrizi
- **Therapeutisches Gebiet:** Colitis ulcerosa (Krankheiten des Verdauungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.12.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.12.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-09-01-D-1090)

Modul 1
(PDF 392,61 kB)

Modul 2
(PDF 352,26 kB)

Modul 3
(PDF 1,26 MB)

Modul 4
(PDF 2,19 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 1,32 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Risankizumab (Skyrizi)

Skyrizi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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 Risankizumab:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risankizumab:

- Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab)

Stand der Information: Juni 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 02.12.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 505,68 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren
(PDF 259,04 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.12.2024
- Mündliche Anhörung: 06.01.2025

Bitte melden Sie sich bis zum 30.12.2024 **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 **23.12.2024** 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 - Risankizumab - 2024-09-01-D-1090*). 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 06.01.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.12.2024 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: Mitte Februar 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.06.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.01.2023 (Verfahren abgeschlossen)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Januar 2025 um 11:28 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Wirkstoff Risankizumab

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
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	18.12.2024
MSD Sharp & Dohme GmbH	16.12.2024
Lilly Deutschland GmbH	18.12.2024
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS): Prof. Dr. med. Raja Atreya, Erlangen; Prof. Dr. med. Samuel Huber, Hamburg; Prof. Dr. med. Andreas Sturm, Berlin	18.12.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	20.12.2024
Dr. Falk Pharma	20.12.2024

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
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Fr. Sellenthin	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Sternberg	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Kinzebach	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Sander	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Hr. Dykukha	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Hr. Rösemann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Glatte	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)						
Hr. Prof. Dr. Atreya						
Hr. Prof. Dr. Huber						
Fr. PD Dr. Lynen Jansen						
Hr. Prof. Dr. Sturm	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Dr. Falk Pharma						
Fr. Heidenblut	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dietz	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 AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	13.Dezember.2024
Stellungnahme zu	Risankizumab/ SKYRIZI® Vorgangsnummer 2024-09-01-D-1090
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 *65189 Wiesbaden*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hinweis: Das in dieser Stellungnahme gewählte generische Maskulinum bezieht sich ausdrücklich auf alle Geschlechteridentitäten. **Einleitung** Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zu der am 02.12.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 1882) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Risankizumab (SKYRIZI®) in der Indikation Colitis ulcerosa (1). Die Nutzenbewertung des IQWiG bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet: SKYRIZI® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (2). Der G-BA hat folgende Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) für das Indikationsgebiet festgelegt: • Population A: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gezeigt haben	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod • Population B: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiven 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 gezeigt haben - ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Filgotinib <u>Zusammenfassung zu allgemeinen Aspekten</u> Die mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa (CU) gehört zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und ist eine chronische, idiopathische Entzündung der Mukosa des Gastrointestinaltrakts (3-5). Die Leitsymptome der CU wie erhöhte Stuhlfrequenz, rektale Blutungen, abdominale Schmerzen und imperativer Stuhldrang sowie auftretende Komplikationen nehmen im Krankheitsverlauf zu und führen zu einer ausgeprägten physischen, aber auch psychischen Belastung für die Patienten (6). Verursacht durch die chronische mukosale Entzündung treten zudem oft Fieber und eine enorme Abgeschlagenheit auf, was die Patienten darüber hinaus massiv einschränkt.	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insbesondere aufgrund des jungen Diagnosealters, der prägenden Leitsymptome und des kontinuierlichen Wiederaufflammens der Hauptsymptomatik nach Phasen der Remission geht die Erkrankung mit dramatischen physischen und psychischen Belastungen für betroffene Patienten einher (5-7). Die Folge ist eine extreme Beeinträchtigung der Lebensqualität und enorme Schwierigkeiten im sozialen Umfeld. Die Hälfte der Patienten berichten daher über eine starke Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit und psychosoziale Konsequenzen, v. a. soziale Isolation, Angstzustände und Depressionen (8). Die aktuellen primären Therapieziele in der CU stellen das rasche Erreichen einer anhaltenden steroidfreien Remission sowie das möglichst vollständige Abklingen der mukosalen Entzündung dar (3). Mit den bisher zugelassenen Langzeitbehandlungen können jedoch nicht alle Patienten die Therapieziele erreichen (6, 9). Gründe hierfür sind eine nicht ausreichende Wirksamkeit per se, die Entwicklung von Unverträglichkeiten und/oder ein primärer bzw. sekundärer Wirkverlust. Auf Grund dessen besteht weiterhin ein hoher Bedarf an therapeutischen Optionen zur effektiven und sicheren Behandlung dieser Patienten (10, 11). Dieser therapeutische Bedarf wird mit Risankizumab adressiert. Anhand der Studienergebnisse der Induktionsstudie INSPIRE konnte eine **frühe und umfassende Wirksamkeit** von Risankizumab gezeigt werden, die es ermöglicht, **alle Therapieziele** der CU-Patienten bereits in der Induktionsphase zu adressieren. So wurden signifikante Ergebnisse gegenüber Placebo in allen patientenrelevanten Endpunkten gezeigt,	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wie beispielsweise der klinischen Remission, symptomatischen Endpunkten wie rektale Stuhlfrequenz ≤ 1, dem Ausbleiben von rektalen Blutungen, imperativem Stuhldrang und Abdominalschmerzen. Zudem ist Risankizumab das erste Arzneimittel, welches bei der CU signifikante Effekte zum Vorteil von Risankizumab bei dem Anteil an Patienten mit CU-bedingten Hospitalisierungen in der Induktionsstudie aufzeigen konnte. Die Ergebnisse der Erhaltungsstudie COMMAND zeigen, dass mit Risankizumab nicht nur eine frühe und umfassende Wirksamkeit erzielbar ist, sondern auch eine **langanhaltende Wirkung** erreicht werden kann. In der Erhaltungsstudie konnten signifikante Effekte bei der Erreichung einer klinischen Remission, der steroidfreien klinischen Remission, der Mukosaheilung, der Lebensqualität mittels IBDQ-Gesamtscore sowie mehreren symptomatischen Endpunkten wie rektale Stuhlfrequenz ≤ 1, das Ausbleiben von rektalen Blutungen und imperativem Stuhldrang aufgezeigt werden. Somit wird vielen Patienten durch eine Behandlung mit Risankizumab eine **dauerhafte Kontrolle** der Erkrankung ermöglicht. In Übereinstimmung mit den bekannten Daten zur Verträglichkeit von Risankizumab in den bisher zugelassenen Anwendungsgebieten, zeigte sich in den Studien auch für die Indikation CU ein **sehr positives Sicherheitsprofil** von Risankizumab. So ist beispielsweise Risankizumab bei schwerwiegenden UEs und Infektionen mit Placebo vergleichbar. Somit steht mit der Zulassung von Risankizumab für alle Patienten, welche unter einer unzureichenden Kontrolle ihrer Erkrankung leiden	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und die Therapieziele in vielen Fällen noch nicht erreichen, eine neue, sehr wirksame und sichere Behandlungsoption zur Verfügung. Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf den folgenden Sachverhalt: • Darstellung der Zielpopulation von Risankizumab	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.9	**Darstellung der Zielpopulation von Risankizumab** Das IQWiG erachtet die Herleitung der Prävalenz als rechnerisch nachvollziehbar. Es wird angemerkt, dass die angegebene Anzahl an Patienten für die GKV-Zielpopulation insgesamt unterschätzt ist und die Aufteilung der Population A und Population B tendenziell mit Unsicherheiten behaftet ist. <u>Anmerkung:</u> AbbVie ist der Auffassung, dass **die Herleitung des G-BA** aus dem Etrasimod Beschluss **mit Unsicherheiten behaftet** ist, da die **Vielzahl an hochwertiger Evidenz** dort **unzureichend berücksichtigt** wird. Um diese zu berücksichtigen, sollte daher eine Spanne abgebildet werden. Die im Dossier dargestellte Herleitung unter Heranziehen einer Spanne ist daher als valider anzusehen. Folgende Unsicherheiten sind bei der Herleitung aus dem Etrasimod Beschluss zu berücksichtigen:	Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Etrasimod (Beschluss vom 2. Oktober 2024) herangezogen. Auch die damals im Verfahren zu Etrasimod zu Grunde gelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Es 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. Trotz dieser Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Etrasimod-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren berechneten Zahlen erachtet. Insgesamt stellen die Patientenzahlen im Beschluss zu Etrasimod eine bessere Schätzung dar.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1. Die als Basis herangezogene Zahl des G-BA aus der Publikation Dignass et al., welche die CU GKV-Population widerspiegelt, ist rechnerisch nicht ableitbar (12): Berücksichtigt man den im Dossier dargestellten GKV-Anteil und die Bevölkerungsvorausrechnung auf das Jahr 2024 und 0,53% als Wert für die Prävalenz ergeben sich niedrigere Werte für die CU GKV-Population als in der Publikation dargestellt. Die auf Basis dieser Zahl abgeleiteten Patientenzahlen des G-BA sind daher mit Unsicherheiten behaftet. Die Ableitung aus dem Dossier von Risankizumab ist daher als valider zu erachten. 2. Bei der Bestimmung der Prävalenz der CU ist eine Spanne zu berücksichtigen, da eine validere Aussage durch Heranziehen mehrerer Quellen ermöglicht wird: Die Datenbasis von Dignass et al., welche der G-BA zur Bestimmung der Prävalenz heranzieht, umfasst lediglich 4.1 Millionen Versicherte und kann daher nicht als absoluter Wert für die GKV-Gesamtpopulation angenommen werden (12). Es bleibt unklar, warum der G-BA die Publikation von Holstiege et al. 2021, welche beim Biologika-Anteil berücksichtigt wurde, nicht auch bei der Prävalenz herangezogen hat. Bei der Publikation von Holstiege et al. handelt es sich	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	um eine Vollerhebung der GKV-Population, bei der eine Prävalenz von 0,37% für das Bezugsjahr 2018 angegeben ist (13). Wie das IQWiG in der Nutzenbewertung zu Etrasimod hervorhebt, würde selbst bei Extrapolation der Daten von Holstiege et al. eine niedrigere Prävalenz (0,45% für 2024) vorliegen, als die durch den G-BA herangezogene (14). Die im Dossier herangezogene Spanne (0,41% - 0,53%) spiegelt die Varianz der Prävalenz adäquat ab und ist daher valider als das Heranziehen lediglich einer Quelle durch den G-BA. 3. Beim Biologika-Anteil ist eine Spanne zu berücksichtigen, um eine validere Aussage zu ermöglichen: Der G-BA zieht nicht die aktuellste Quelle heran. Die Quelle von Müller et al. stellt ein neueres Bezugsjahr (2019) dar und sollte berücksichtigt werden (15). Die im Dossier dargestellte Spanne enthält die Publikation von Müller et al. sowie als Untergrenze eine weitere hochwertige Publikation, sodass eine valide Ableitung der Spanne ermöglicht wird. Aufgrund vieler Unsicherheiten bei der Ableitung des G-BA und der fehlenden Berücksichtigung der Vielzahl hochwertiger Evidenz, ist eine Spanne bei der Ableitung der Patientenzahlen heranzuziehen.	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hierfür wird die Ableitung von AbbVie als am geeignetsten betrachtet. **Fazit:** Nach Ansicht von AbbVie bildet eine Spanne bei den Patientenzahlen eine validere Herleitung ab. Die Ableitung der Patientenpopulation, welche im Dossier präsentiert wurde, bildet die verfügbare Evidenz adäquat ab. Die GKV-Zielpopulation von 14.962 (9.789 – 21.090) ist daher als valider zu erachten als die Ableitung des G-BA und sollte bei der Bestimmung der Patientenzahlen Berücksichtigung finden.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Risankizumab (Colitis Ulcerosa) - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7885/2024-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Risankizumab_D-1090.pdf. [Abgerufen am: 03.12.2024].
2. AbbVie Deutschland GmbH Co. KG. Fachinformation für Skyrizi® 360 mg/Skyrizi® 180 mg Injektionslösung in einer Patrone und Skyrizi® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Stand: Juli 2024.
3. 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. Z Gastroenterol. 2024;62:769–858.
4. Kiernan MG, Coffey JC, Sahebally SM, Tibbitts P, Lyons EM, O'Leary E, et al. Systemic Molecular Mediators of Inflammation Differentiate Between Crohn's Disease and Ulcerative Colitis, Implicating Threshold Levels of IL-10 and Relative Ratios of Pro-inflammatory Cytokines in Therapy. J Crohns Colitis. 2020;14(1):118-29.
5. 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.
6. 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.
7. O'Hagan P, Limdi J, Akbar A, Tucknott S, Kahol DN. Ulcerative colitis: understanding the impact of ulcerative colitis on everyday life and exploring the unmet needs of patients. Current Medical Research and Opinion. 2021;37(11):1901-11.
8. Williet N, Sarter H, Gower-Rousseau C, Adrianjafy C, Olympie A, Buisson A, et al. Patient-reported Outcomes in a French Nationwide Survey of Inflammatory Bowel Disease Patients. J Crohns Colitis. 2017;11(2):165-74.
9. D'Amico F, Gomollón F, Bamias G, Magro F, Targownik L, Leitner C, et al. Proportion of inflammatory bowel diseases patients with suboptimal disease control in daily clinical practice-Real-world evidence from the inflammatory bowel diseases-podcast study. United European Gastroenterol J. 2024.
10. Dignass A, Waller J, Cappelleri JC, Modesto I, Kisser A, Dietz L, et al. Living with ulcerative colitis in Germany: a retrospective analysis of dose escalation, concomitant treatment use and healthcare costs. J Med Econ. 2020;23(4):415-27.
11. Sabino J, Verstockt B, Vermeire S, Ferrante M. New biologics and small molecules in inflammatory bowel disease: an update. Therap Adv Gastroenterol. 2019;12:1756284819853208.
12. 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 German Health Claims Data on Advanced Therapy Initiation. 2024. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/382464992_Evaluating_Inadequate_Therapy_Response_in_Ulcerative_Colitis_Adult_Patients_A_Retrospective_Analysis_of_German_Health_Claims_Data_on_Advanced_Therapy_Initiation/citation/download. [Abgerufen am: 14.11.2024].
13. Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK, Kohring C, Dammertz L, Bätzing J. Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-

Bericht Nr. 21/03. 2021. Verfügbar unter: https://doi.org/10.20364/VA-21.03. [Abgerufen am: 29.11.2024].

14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Etrasimod (Colitis ulcerosa) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7613/2024-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Etrasimod_D-1051.pdf. [Abgerufen am: 14.11.2024].

15. 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.

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	16.12.2024
Stellungnahme zu	Risankizumab (SKYRIZI®)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
MSD Sharp & Dohme GmbH entwickelt als forschendes Pharmaunternehmen Arzneimittel in der Indikation Colitis ulcerosa, und nimmt im Verfahren zu Risankizumab wie folgt Stellung. Am 2. Dezember 2024 veröffentlichte der G-BA auf seiner Webseite im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die Dossierbewertung zu Risankizumab (Therapeutisches Gebiet: Colitis ulcerosa, Krankheiten des Verdauungssystems) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [1]. Risankizumab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen [2].	
Anzahl der Patientinnen und Patienten Laut IQWiG sei die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten für die gesamte GKV-Zielpopulation unterschätzt. Des Weiteren bezieht sich das IQWiG stets auf die vorhergegangenen Nutzenbewertungsverfahren und akzeptiert nicht eine aktuelle Publikation zur Prävalenz der Colitis ulcerosa in Deutschland. Das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass aus methodischer Sicht die Angaben des pU keine besseren Schätzungen darstellen als die zuletzt in dem Beschluss zu Etrasimod angegebenen Patientenzahlen (Fragestellung 1: ca. 19 200	Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Etrasimod (Beschluss vom 2. Oktober 2024) herangezogen. Auch die damals im Verfahren zu Etrasimod zu Grunde gelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Es bleiben in der der

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patientinnen und Patienten; Fragestellung 2: ca. 9900 Patientinnen und Patienten). Gleichzeitig stellt das IQWiG klar, dass die Zahlen aus dem Etrasimod- Nutzenbewertungsverfahren für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 16 Jahren angegeben wurden [1]. <u>Anmerkung</u>: MSD ist der Meinung, dass eine direkte Übertragung der Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem Dossier zu einem Medikament, dass ein abweichendes Anwendungsgebiet hat, nicht sachgerecht ist. Außerdem muss aktuelle Evidenz bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden. Die Argumentation des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten ist daher nachvollziehbar und muss in dem Nutzenbewertungsverfahren Berücksichtigung finden.	Berechnung zugrundeliegenden Routinedatenanalyse Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, jedoch (noch) nicht auf ein Biologikum umgestellt wurden. Trotz dieser Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Etrasimod-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren berechneten Zahlen erachtet. Insgesamt stellen die Patientenzahlen im Beschluss zu Etrasimod eine bessere Schätzung dar.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024). Risankizumab (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. IQWiG-Berichte Nr. 1882. Stand: 18.11.2024. [Zugriff: 10.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7885/2024-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Risankizumab_D-1090.pdf.

2. Abbvie (2024). Skyrizi ® 360 mg / Skyrizi® 180 mg Injektionslösung in einer Patrone, Skyrizi® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Juli 2024. [Zugriff: 10.12.2024]. URL: https://www.fachinfo.de.

5.3 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	18.12.2024
Stellungnahme zu	Risankizumab (Skyrizi®) Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt IQWiG-Berichte – Nr. 1882 (Projekt: A24-84 Version: 1.0 Stand: 18.11.2024)
Stellungnahme von	*Lilly Deutschland GmbH* *Werner-Reimers-Str. 2-4* *61352 Bad Homburg*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 2. Dezember 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 Risankizumab (Skyrizi®) durchgeführt wurde. Der Wirkstoff wurde für das Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen, bewertet. Das IQWiG kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) keine geeigneten Daten vorgelegt hat, um einen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für die genannten Patientenpopulationen ableiten zu können. In Übereinstimmung mit dem pU konnte das IQWiG keine geeignete Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab gegenüber der zVT identifizieren. Folglich sieht das IQWiG den Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber der zVT als nicht belegt an [1]. 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	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
angesprochen 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 *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: zweckmäßige Vergleichstherapie Der pU geht im Dossier zur Nutzenbewertung von Risankizumab davon aus, dass die im Verfahren zu Mirikizumab festgelegte zVT auf das aktuelle Verfahren übertragbar ist. Dies begründet der pU mit dem vergleichbaren Anwendungsgebiet der beiden Verfahren für erwachsene Patienten mit Colitis ulcerosa. Damit folgt der pU der Festlegung der zVT durch den G-BA für die genannten Patientenpopulationen [3]. Im vergangenen Verfahren zum Wirkstoff Etrasimod hat der G-BA die Erweiterung der zVT um Mirikizumab geprüft, sich jedoch entschieden, diesen Wirkstoff trotz Berücksichtigung im Rahmen der Nutzenbewertung durch den pU nicht aufzunehmen. Dies begründet der G-BA mit der begrenzten Erfahrung mit Mirikizumab in der Versorgung sowie einem nicht beurteilbaren Stellenwert zum Zeitpunkt des Beschlusses zu Etrasimod [4]. Eine Ergänzung der zVT um Mirikizumab sehen wir zum heutigen Zeitpunkt als gerechtfertigt an, da sich der Wirkstoff zunehmend in der Versorgung etabliert und für die Behandlung von Patienten mit Colitis ulcerosa relevant ist. Für die Aufnahme von Mirikizumab als	Für die in der Indikation Colitis ulcerosa zuletzt zugelassenen Wirkstoffe Upadacitinib, Mirikizumab und Etrasimod (Zulassung am 22. Juli 2022, am 26. Mai 2023 und am 16. Februar 2024) 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 *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zVT verweisen wir zudem auf die gültige und im Januar 2024 überarbeitete S3-Leitlinie zur Colitis ulcerosa. Im Rahmen der Aktualisierung wurde Mirikizumab als gleichwertige Therapieoption bei Colitis ulcerosa aufgenommen [5]. **Vorgeschlagene Änderung:** Mirikizumab sollte auf Grundlage der aktuellen S3-Leitlinie und der bisherigen Verfahren zu Colitis ulcerosa als zVT in das Verfahren zu Risankizumab für die beiden Patientenpopulationen aufgenommen werden [4,5].	
	Anmerkung: Kostenspanne der Jahrestherapiekosten Das IQWiG stuft die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Adalimumab, Golimumab, Ozanimod, Ustekinumab, Vedolizumab (s. c.), Vedolizumab (i. v.) und Filgotinibin in der Nutzenbewertung als plausibel ein. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der pU für die Jahrestherapiekosten jeweils eine mögliche Kostenspanne dargestellt hat [1]. Diese Kostenspanne mit Unter- und Obergrenze basiert, nach Angaben des pU, auf der Möglichkeit der Therapieintensivierung im Falle eines unzureichenden Ansprechens im Rahmen der Therapie. Im Dossier sind daher verschiedene Behandlungsmodi für jede zVT	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aufgeführt, die die Möglichkeit einer Dosiserhöhung oder einer höheren Frequenz der Behandlung bei unzureichendem Ansprechen auf die jeweilige Therapie aufzeigen [3]. Die Relevanz der Therapieintensivierung zeigt sich in den Ergebnissen der Studie von Dignass et al., in der es bei 58,6 Prozent der Patienten mit Colitis ulcerosa zu einer Therapieintensivierung im Rahmen der Behandlung kam. Demnach ist die Berücksichtigung der Therapieintensivierung ein relevanter Aspekt, der sich einerseits auf die Höhe der Jahrestherapiekosten auswirkt und andererseits den Therapiealltag von Patienten mit Colitis ulcerosa abbildet [6]. **Vorgeschlagene Änderung:** Der G-BA sollte der Einschätzung des IQWiGs hinsichtlich der Berücksichtigung der Obergrenzen für die Jahrestherapiekosten der zVTen bei der Beschlussfassung folgen.	

Literaturverzeichnis

1 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Risankizumab (Colitis ulcerosa); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. 2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7885/2024-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Risankizumab_D-1090.pdf [Zugriff am 05.12.2024].

2 Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung / Omvoh® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigungsspritze/in einem Fertigpen. 2023. URL: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024090 [Zugriff am 05.12.2024].

3 AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Modul 3 A. Risankizumab (Skyrizi®). 2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7883/2024_08_19_Modul3A_Risankizumab.pdf [Zugriff am 10.12.2024].

4 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Etrasimod (Colitis ulcerosa, vorbehandelt, ≥ 16 Jahre). 2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10862/2024-10-02_AM-RL-XII_Etrasimod_D-1051_TrG.pdf [Zugriff am 11.12.2024].

5 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2). 2024. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009l_S3_Colitis-ulcerosa_2024-06.pdf [Zugriff am 11.12.2024].

6 Dignass A, Waller J, Cappelleri JC, Modesto I, Kisser A, Dietz L, et al. Living with ulcerative colitis in Germany: a retrospective analysis of dose escalation, concomitant treatment use and healthcare costs. J Med Econ. 2020;23(4):415-427. doi: 10.1080/13696998.2019.1707210.

7 Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) - Etrasimod (Colitis ulcerosa, vorbehandelt, ≥ 16 Jahre). 2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6837/2024-10-02_AM-RL-XII_Etrasimod_D-1051_BAnz.pdf [Zugriff am 11.12.2024].

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Datum	17.12.2024
Stellungnahme zu	Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS): Prof. Dr. med. Raja Atreya, Erlangen Prof. Dr. med. Samuel Huber, Hamburg Prof. Dr. med. Andreas Sturm, Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Raja Atreya, Prof. Dr. med. Samuel Huber & Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Colitis ulcerosa (CU) ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED), die durch rezidivierende oder persistierende Entzündungen des Kolons gekennzeichnet ist. Zusätzlich zur intestinalen Manifestation treten häufig extraintestinale Manifestationen auf, insbesondere Arthropathien und kutane Beteiligungen [1]. Die Erkrankung stellt für die Patienten eine erhebliche Belastung dar, sowohl durch gastrointestinale Symptome wie blutige Diarrhöen, abdominelle Schmerzen, Inkontinenz, Gewichtsverlust und Fatigue als auch durch die damit einhergehende Einschränkung der Lebensqualität. CU wirkt sich negativ auf die soziale und psychische Gesundheit der Betroffenen aus und beeinträchtigt ihre Alltagsbewältigung erheblich [2].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Die Pathophysiologie der CU ist heterogen und umfasst verschiedene Verlaufsformen. In mehr als 30 % der Fälle zeigt sich ein chronisch aktiver, progredienter und destruierender Krankheitsverlauf, der nicht nur die Therapie erschwert, sondern auch das Risiko für kolorektale Karzinome signifikant erhöht. Ziel der Behandlung ist es, neben der Symptomkontrolle die Krankheitsprogression zu stoppen, strukturelle Schäden zu verhindern, eine Mukosaheilung zu erzielen und die Lebensqualität nachhaltig zu verbessern [3, 4]. Trotz moderner Therapiemöglichkeiten gelingt es jedoch nur selten, eine anhaltende klinische und mukosale Remission zu erreichen. Ein signifikanter Anteil der Patienten spricht unzureichend auf bestehende Therapien an oder verliert das initiale Ansprechen im Verlauf der Behandlung.	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Raja Atreya, Prof. Dr. med. Samuel Huber & Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die derzeit zugelassenen Biologika (TNF-α-Inhibitoren, Integrin-Inhibitoren und IL-12/23-Inhibitoren) sowie neuere „small molecules“ (z. B. Etrasimod, Ozanimod, Filgotinib, Upadacitinib) erzielen nicht immer eine vollständige Remission inklusive einer Mukosaheilung. Daraus ergibt sich ein hoher medizinischer Bedarf an innovativen und hochwirksamen Therapieansätzen mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil, um die langfristigen Therapieziele – steroidfreie Remission, Normalisierung der Lebensqualität und mukosale Heilung – zu erreichen [3].	
Wie auch beim Morbus Crohn ist die Pathogenese der CU multifaktoriell und nicht vollständig geklärt. Sie beruht auf einem komplexen Zusammenspiel genetischer Prädispositionen, exogener Faktoren, einer Dysbiose des intestinalen Mikrobioms sowie einer Fehlregulation des mukosalen Immunsystems [1]. Eine zentrale Rolle spielt dabei die proinflammatorische Signalübertragung durch Zytokine wie TNF-α, IL-12 und IL-23, die über den Januskinase (JAK)-Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT)-Signalweg inflammatorische Prozesse auf zellulärer Ebene vermitteln [5].	
Hierbei spielt IL-23 eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der CU [6]. In präklinischen Modellen sowie bei Patienten mit CU wurden signifikant erhöhte IL-23-Spiegel in der Mukosa, im Serum und Plasma nachgewiesen [6] und dem entsprechend war eine IL-23 Blockade durch neutralisierende Antikörper protektiv [7,8]. IL-23 wird primär von Monozyten, Makrophagen und aktivierten dendritischen Zellen produziert und induziert inflammatorische Prozesse, jedoch ohne intrinsische enzymatische Aktivität. Die proinflammatorische Wirkung	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Raja Atreya, Prof. Dr. med. Samuel Huber & Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
basiert auf der Aktivierung des JAK/STAT-Signalwegs [9]. IL-23 ist essenziell für die Differenzierung, Erhaltung und Expansion von T-Helfer-17 (Th17)-Zellen, deren Anzahl bei CU-Patienten in der intestinalen Mukosa signifikant erhöht ist [10].	
Th17-Zellen sezernieren eine Vielzahl proinflammatorischer Zytokine, darunter TNF-α, IL-17A und IL-17F. Diese führen zur Rekrutierung neutrophiler Granulozyten, Mastzellen und Makrophagen in das entzündete Gewebe und verstärken die inflammatorische Antwort. Aktivierte Neutrophile fördern durch Sekretion von IL-17A und IL-17F die Rekrutierung weiterer Immunzellen, was die Chronifizierung des Entzündungsprozesses begünstigt [10]. Gleichzeitig hemmt IL-23 die Differenzierung regulatorischer T-Zellen (Tregs), die eine zentrale Rolle in der Immunhomöostase spielen. Diese dysregulierte Balance zwischen proinflammatorischen und regulatorischen Immunzellen trägt wesentlich zur Pathogenese der CU bei [5,9, 11].	
Risankizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der selektiv mit hoher Affinität an die p19-Untereinheit des humanen Interleukin 23 (IL-23) bindet, ohne an IL-12 zu binden, und dessen Interaktion mit dem IL-23-Rezeptorkomplex hemmt. Dieser Wirkmechanismus (Mode of action) ist vergleichbar mit dem von Mirikizumab (Omvoh®), einem humanisierten monoklonalen IgG4-Antikörper, der gegen IL-23 gerichtet ist und ebenfalls für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa indiziert ist, die unzureichend auf eine	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Raja Atreya, Prof. Dr. med. Samuel Huber & Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung angesprochen haben [12].	
Risankizumab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.	
Für die frühe Nutzenbewertung von Risankizumab wird zwischen den folgenden Teilpopulationen differenziert: • Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen. • Teilpopulation B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder InterleukinInhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.	
Entsprechend nach § 35a SGB V hat der G-BA eine Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt und für Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen als zweckmäßige	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Raja Atreya, Prof. Dr. med. Samuel Huber & Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleichstherapie (ZVT) die TNF-α-Antagonisten Adalimumab, Golimumab und Infliximab, den Integrin-Blocker Vedolizumab, den IL-12/-23 Inhibitor Ustekinumab und den S1P-Rezeptormodulator Ozanimod festgelegt.	
Für Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum (der G-BA benennt als Biologikum TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, wird als ZVT Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder ein TNF-α Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) definiert.	
Dabei wird vom G-BA davon ausgegangen, dass Risankizumab 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.	
Eine OP (Kolektomie) bedeutet in der Stellungnahme des G-BA die Resektion des Kolons als eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt wurde.	
Da entsprechend den Bewertungen des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für beide	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Raja Atreya, Prof. Dr. med. Samuel Huber & Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patientenpopulationen keine Evidenz für einen direkten Vergleich zur ZVT vorliegt, ist eine Aussage über einen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber der ZVT für die Zielpopulation sowie für die Population A und Population B nicht möglich und es wurde kein Zusatznutzen gegenüber der ZVT gesehen.	
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab wurde in den pivotalen Phase-III-Studien INSPIRE (Induktionsstudie) und COMMAND (Erhaltungsstudie) jeweils im Vergleich zu Placebo untersucht. Unter den 975 Patienten, die in der Induktionsstudie analysiert wurden, erhöhte Risankizumab in einer Dosierung von 1200 mg die Raten der klinischen Remission beim 12-wöchigen Follow-up signifikant im Vergleich zu Placebo (20,3% vs. 6,2%). Unter den 548 Patienten, die in die primäre Wirksamkeitsanalyse der Erhaltungsstudie einbezogen wurden, erhöhten 180 mg und 360 mg Risankizumab die Raten der klinischen Remission signifikant (40,2% bzw. 37,6%) im Vergleich zu Placebo (25,1%). Die Ergebnisse der Gesamtpopulation werden in Tabelle 1 und Tabelle 2 zusammengefasst [13]. Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Wirksamkeit der Induktionsstudie INSPIRE sowie der Erhaltungsstudie COMMAND	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Raja Atreya, Prof. Dr. med. Samuel Huber & Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Endpunkt	Effektschätzer: Risankizumab vs. Placebo [95 %-KI] p-Wert		
	Induktionsphase (Woche 12)	Erhaltungsphase (Woche 52)	
	INSPIRE	COMMAND	
	1.200 mg	180 mg	360 mg
Klinische Remission	RD 14,0 [10,0; 18,0] **p < 0,0001**	RD 16,3 [7,4; 25,3] **p = 0,0004**	RD 14,2 [5,3; 23,2] **p = 0,0019**
Steroidfreie klinische Remission	-[a]	RD 15,8 [6,9; 24,8] **p = 0,0005**	RD 13,7 [4,8; 22,7] **p = 0,0027**
Klinisches Ansprechen	RD 28,6 [22,3; 34,8] **p < 0,0001**	RD 17,1 [7,5; 26,6] **p = 0,0005**	RD 11,5 [1,7; 21,2] **p = 0,0212**
Mukosaheilung	RD 24,3 [19,3; 29,4] **p < 0,0001**	RD 20,1 [10,6; 29,6] **p < 0,0001**	RD 17,4 [7,9; 26,9] **p = 0,0003**

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Raja Atreya, Prof. Dr. med. Samuel Huber & Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stuhlfrequenz (SFS ≤ 1)	RD 21,7 [15,8; 27,7] **p < 0,0001**	RD 19,1 [9,5; 28,7] **p < 0,0001**	RD 16,2 [6,4; 26,0] **p = 0,0012**
Rektale Blutung (RBS = 0)	RD 21,7 [15,4; 28,0] **p < 0,0001**	RD 19,3 [9,7; 29,0] **p < 0,0001**	RD 12,8 [2,8; 22,7] **p = 0,0121**
Imperativer Stuhldrang = 0	RD 16,3 [10,3; 22,4] **p < 0,0001**	RD 22,6 [13,1; 32,2] **p < 0,0001**	RD 18,4 [8,8; 28,0] **p = 0,0002**
Abdominalschmerzen (Schmerzfreiheit)	RD 9,3 [3,4; 15,3] **p = 0,0021**	RD 17,0 [7,4; 26,7] **p = 0,0005**	RD 8,2 [-1,3; 17,7] p = 0,0895
Hospitalisierung	RD -4,8 [-7,3; -2,2] **p < 0,0001**	IRD -2,5 [-5,4; 0,4] p = 0,0949	IRD -1,8 [-5,0; 1,3] p = 0,2531

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Raja Atreya, Prof. Dr. med. Samuel Huber & Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Endpunkt	Effektschätzer: Risankizumab vs. Placebo [95 %-KI] p-Wert		
	Induktionsphase (Woche 12)	Erhaltungsphase (Woche 52)	
	INSPIRE	COMMAND	
	1.200 mg	180 mg	360 mg
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ-Gesamtscore)	MWD 18,3 [13,4; 23,3] **p < 0,0001**	MWD 17,5 [8,0; 27,1] **p = 0,0003**	MWD 15,2 [5,2, 25,3] **p = 0,0031**

Analysepopulation INSPIRE: ITT2; Analysepopulation COMMAND: ITT1RN_A

a: Wurde in der Induktionsstudie INSPIRE zu Woche 12 nicht erhoben.

Der Effektschätzer für binäre Endpunkte ist die Risikodifferenz (RD). Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Placebo dar. Für die Hospitalisierung stellt eine Ratendifferenz (RD) kleiner Null einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Placebo dar. Des Weiteren wird für die Hospitalisierung die IRD berichtet, welche sich berechnet aus IR Risankizumab – IR Placebo. Eine IRD kleiner Null stellt einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Placebo dar.

Für stetige Endpunkte wird die MWD berichtet. Eine MWD größer Null stellt einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Placebo dar.

IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IR: Inzidenzrate; IRD: Inzidenzratendifferenz; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; RBS: Rectal Bleeding Score; RD: Risikodifferenz bzw. Ratendifferenz; SFS: Stool Frequency Score

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Raja Atreya, Prof. Dr. med. Samuel Huber & Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit der Induktionsstudie INSPIRE sowie der Erhaltungsstudie COMMAND [13].

Verträglichkeit	INSPIRE (Woche 12)		COMMAND (Woche 52)		
	Risankizumab 1.200 mg	Placebo	Risankizumab 180 mg	Risankizumab 360 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
UE	276/651 (42,4)	160/324 (49,4)	140/193 (72,5)	138/195 (70,8)	150/196 (76,5)
SUE	15/651 (2,3)	33/324 (10,2)	10/193 (5,2)	10/195 (5,1)	16/196 (8,2)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	16/651 (2,5)	33/324 (10,2)	3/193 (1,6)	6/195 (3,1)	10/196 (5,1)
UE, die zum Therapieabbruch führten	4/651 (0,6)	12/324 (3,7)	3/193 (1,6)	5/195 (2,6)	3/196 (1,5)

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Raja Atreya, Prof. Dr. med. Samuel Huber & Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Verträglichkeit	INSPIRE (Woche 12)		COMMAND (Woche 52)		
	Risankizumab 1.200 mg	Placebo	Risankizumab 180 mg	Risankizumab 360 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
UE, die zum Tod führten	1/651[a] (0,2)	0/324 (0,0)	0/193 (0,0)	1/195[b] (0,5)	0/196 (0,0)

Analysepopulation INSPIRE: SA2; Analysepopulation COMMAND: SA1RN

a: Der Todesfall wurde der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen und dem PT COVID-19-Lungenentzündung zugeordnet.

b: Der Todesfall wurde der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) und dem PT Adenokarzinom des Kolons zugeordnet.

COVID-19: Coronavirus Disease 2019; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; SA: Safety Analysis; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Studien INSPIRE und COMMAND zeigen eine signifikant bessere, schnell eintretende und langanhaltende klinische und endoskopische Wirksamkeit, sowie eine sehr gute Verträglichkeit von Risankizumab im Vergleich zu Placebo. Bereits in der Induktionsphase werden zentrale Therapieziele wie die anhaltende steroidfreie Remission, Mukosaheilung, Reduktion der Leitsymptome und Verbesserung der Lebensqualität adressiert. Die Ergebnisse der COMMAND-Studie belegen eine nachhaltige Wirkung in allen relevanten Bereichen, was eine dauerhafte Kontrolle der Erkrankung ermöglicht. Hinsichtlich der Verträglichkeit wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen Risankizumab und Placebo festgestellt, was ein sehr positives Sicherheitsprofil bestätigt.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Raja Atreya, Prof. Dr. med. Samuel Huber & Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insgesamt stellt Risankizumab eine wichtige neue Behandlungsoption mit deutlichem Mehrwert für Patienten mit CU dar, insbesondere angesichts des bestehenden ungedeckten therapeutischen Bedarfs [13].	
Es wurde in der CU keine direkt vergleichende Studie durchgeführt, daher kann keine gesicherte Aussage gemacht werden, wie die klinische Wirksamkeit z.B. im Vergleich zu Ustekinumab einzuschätzen ist. Risankizumab übertraf allerdings bei der Behandlung des mittelschweren bis schweren Morbus Crohn Ustekinumab in Bezug auf die klinischen und endoskopischen Ergebnisse bei anti-TNF exponierten Patienten [14, 15].	
Die empfohlene Induktionsdosis für Risankizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen ist höher als beim M. Crohn und beträgt 1200 mg als intravenöse Infusion in Woche 0, Woche 4 und Woche 8. Ab Woche 12 und danach alle 8 Wochen basiert die empfohlene Erhaltungsdosis auf dem individuellen Ansprechen der Patienten: Eine Dosis von 180 mg als subkutane Injektion wird für Patienten empfohlen, bei denen nach der Induktion eine ausreichende Verbesserung der Krankheitsaktivität festgestellt wurde, eine Dosis von 360 mg als subkutane Injektion wird für Patienten empfohlen, bei denen nach der Induktion keine ausreichende Verbesserung der Krankheitsaktivität festgestellt wurde. Bei Patienten, die nach 24 Wochen keine Anzeichen eines therapeutischen Nutzens zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Raja Atreya, Prof. Dr. med. Samuel Huber & Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
in Erwägung zu ziehen (Info laut Fachinformation zu Skyrizi 600 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung). Für eine wiederholte Re-Induktion liegen keine Daten vor.	
Der IL23-/IL-17-Signalweg ist für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen von großer pathohysiologischer Wichtigkeit (s.o.). Dabei hat sich überzeugend gezeigt, dass sowohl in der Erstlinientherapie, als auch beim Versagen vorausgegangen Therapiestrategie eine IL-23-Blockade eine effektive und sichere Option für die Behandlung der Colitis ulcerosa ist. Aus dieser Wirkstoffklasse sind aktuell Mirikizumab und Risankizumab für die Therapie von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen, zugelassen. Wenn auch der therapeutische Nutzen von Risankizumab für die Behandlung dieser Patienten unumstritten ist, existieren für Beurteilung eines eventuellen Zusatznutzen gegenüber den oben erwähnten Vergleichsmedikamenten nur sehr eingeschränkt Daten. Somit kann ein Zusatznutzen nicht belegt werden kann, solange keine randomisierte Vergleichsstudien mit dem gleichen Endpunkt und ZVTs durchgeführt wurden oder werden.	
Zur Positionierung von Risankizumab im therapeutischen Algorithmus und in Bezug auf die Abgrenzung zu Mirikizumab sind weitere Studien erforderlich, welche die relative Wirksamkeit und Verträglichkeit in Bezug auf andere Therapeutika zum Inhalt haben. Ohne Zweifel ist durch die Zulassung von Risankizumab als weitere Behandlungsoption bei	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Raja Atreya, Prof. Dr. med. Samuel Huber & Prof. Dr. med. Andreas Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa von einem Zugewinn für Patientinnen und Patienten, Ärztinnen und Ärzten auszugehen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Raja Atreya, Prof. Dr. med. Samuel Huber & Prof. Dr. med. Andreas Sturm

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

Literaturverzeichnis

1. Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. Lancet. 2023 Aug 12;402(10401):571-584. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00966-2.

2. Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. J Crohns Colitis. 2007 Sep;1(1):10-20. doi: 10.1016/j.crohns.2007.06.005.

3. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, Kannengiesser K, Kienle P, Langhorst J, Lügering A, Schreiber S, Stallmach A, Stein J, Sturm A, Teich N, Siegmund B; Collaborators:. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.1) – Februar 2023 – AWMF-Registriernummer: 021-009. Z Gastroenterol. 2023 Aug;61(8):1046-1134. German. doi: 10.1055/a-2060-0935.

4. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, Bettenworth D, Sandborn WJ, Sands BE, Reinisch W, Schölmerich J, Bemelman W, Danese S, Mary JY, Rubin D, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Dotan I, Abreu MT, Dignass A; International Organization for the Study of IBD. 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 Apr;160(5):1570-1583. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.

5. Salas A, Hernandez-Rocha C, Duijvestein M, Faubion W, McGovern D, Vermeire S, Vetrano S, Vande Casteele N. JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020 Jun;17(6):323-337. doi: 10.1038/s41575-020-0273-0.

6. Kim SW, Kim ES, Moon CM, Park JJ, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Genetic polymorphisms of IL-23R and IL-17A and novel insights into their associations with inflammatory bowel disease. Gut. 2011 Nov;60(11):1527-36. doi: 10.1136/gut.2011.238477.

7. Elson CO, Cong Y, Weaver CT, Schoeb TR, McClanahan TK, Fick RB, Kastelein RA. Monoclonal anti-interleukin 23 reverses active colitis in a T cell-mediated model in mice. Gastroenterology. 2007 Jun;132(7):2359-70. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.104.

8. Wang R, Hasnain SZ, Tong H, Das I, Che-Hao Chen A, Oancea I, Proctor M, Florin TH, Eri RD, McGuckin MA. Neutralizing IL-23 is superior to blocking IL-17 in suppressing intestinal inflammation in a spontaneous murine colitis model. Inflamm Bowel Dis. 2015 May;21(5):973-84. doi: 10.1097/MIB.0000000000000353.

9. Verstockt B, Salas A, Sands BE, Abraham C, Leibovitzh H, Neurath MF, Vande Casteele N; Alimentiv Translatonal Research Consortium (ATRC). IL-12 and IL-23 pathway inhibition in inflammatory bowel disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2023 Jul;20(7):433-446. doi: 10.1038/s41575-023-00768-1.

10. Noviello D, Mager R, Roda G, Borroni RG, Fiorino G, Vetrano S. The IL23-IL17 Immune Axis in the Treatment of Ulcerative Colitis: Successes, Defeats, and Ongoing Challenges. Front Immunol. 2021 May 17;12:611256. doi: 10.3389/fimmu.2021.611256.

11. Sewell GW, Kaser A. Interleukin-23 in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Implications for Therapeutic Intervention. J Crohns Colitis. 2022 May 11;16(Supplement_2):ii3-ii19. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac034.

12. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM, Howaldt S, Pokrotnieks J, Krueger K, Laskowski J, Li X, Lissoos T, Milata J, Morris N, Arora V, Milch C, Sandborn W, Sands BE; LUCENT Study Group. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2023 Jun 29;388(26):2444-2455. doi: 10.1056/NEJMoa2207940. Erratum in: N Engl J Med. 2023 Aug 24;389(8):772. doi: 10.1056/NEJMx230004.

13. Louis E, Schreiber S, Panaccione R, Bossuyt P, Biedermann L, Colombel JF, Parkes G, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Hisamatsu T, Siegmund B, Wu K, Boland BS, Melmed GY, Armuzzi A, Levine P, Kalabic J, Chen S, Cheng L, Shu L, Duan WR, Pivorunas V, Sanchez Gonzalez Y, D'Cunha R, Neimark E, Wallace K, Atreya R, Ferrante M, Loftus EV Jr; INSPIRE and COMMAND Study Group. Risankizumab for Ulcerative Colitis: Two Randomized Clinical Trials. JAMA. 2024 Sep 17;332(11):881-897. doi: 10.1001/jama.2024.12414.

14. Peyrin-Biroulet L, Chapman JC, Colombel JF, Caprioli F, D'Haens G, Ferrante M, Schreiber S, Atreya R, Danese S, Lindsay JO, Bossuyt P, Siegmund B, Irving PM, Panaccione R, Cao Q, Neimark E, Wallace K, Anschutz T, Kligys K, Duan WR, Pivorunas V, Huang X, Berg S, Shu L, Dubinsky M; SEQUENCE Study Group. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Crohn's Disease. N Engl J Med. 2024 Jul 18;391(3):213-223. doi: 10.1056/NEJMoa2314585.

15. Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Risankizumab (Morbus Crohn, vorbehandelte Patient*innen) vom 24. April 2023. Z Gastroenterol 2023; 61: 747–757.

5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	20.12.2024
Stellungnahme zu	Risankizumab (Skyrizi)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Dezember 2024 eine Nutzenbewertung zu Risankizumab (Skyrizi) von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG veröffentlicht. Risankizumab ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. Für 1) Patient:innen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, legt der G-BA ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximabc) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Für 2) Patient:innen, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, legt der G-BA Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Für beide Patientengruppen sieht das IQWIG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen würden. Dies entspricht der Einschätzung des Herstellers.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser 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 *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme der Dr. Falk Pharma GmbH

Datum	20.Dezember.2024
Stellungnahme zu	Risankizumab (Skyrizi©)
Stellungnahme von	*Dr. Falk Pharma GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02. Dezember 2024 eine Nutzenbewertung, durchgeführt durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG), zu Risankizumab (Skyrizi©) von der Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG, veröffentlicht. Risankizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet: Risankizumab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikathe-rapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.	

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der G-BA hat folgende zweckmäßigen Vergleichstherapien bestimmt: **Teilpopulation 1:** Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen. **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation 1:** ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod. **Teilpopulation 2:** Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen. **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation 2:** Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder ein TNF-αAntagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab). Das IQWIG sieht für beide Teilpopulationen keinen Zusatznutzen für Risankizumab.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Der pU stellt mangels direkt vergleichender Studien im Dossier Ergebnisse aus einzelnen Substudien der Zulassungsstudien IN-SPIRE (M16-067) und COMMAND (M16-066) dar. In Übereinstimmung von IQWiG und pU sind die Studien INSPIRE und COMMAND nicht geeignet[1], um den Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu bewerten, da für Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Placebo in den Studien eine aktive Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist. Dr. Falk kann die Argumentation nachvollziehen, dass die Studien wegen des fehlenden direkten Vergleichs zu einer aktiven Therapie (insbesondere der zweckmäßigen Vergleichstherapie) nicht zur Zusatznutzenbewertung herangezogen werden können. Für eine Nutzenbewertung sind diese Studien jedoch geeignet. Daher schlägt Dr. Falk vor, die positiven Ergebnisse aus den beiden Studien INSPIRE und COMMAND zu berücksichtigen und in die Nutzenbewertung einfließen zu lassen, da die meisten Ergebnisse im Versorgungsalltag durchaus eine therapeutische Relevanz haben.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Während der Induktionsphase seien hierzu gemäß der Studienergebnisse beispielhaft folgende signifikante Resultate im Vergleich zu Placebo-behandelten Patientinnen und Patienten erwähnt[1]: - Höhere klinische Remissionsrate (primärer Endpunkt) - Höhere Rate klinischen Ansprechens, endoskopischer Remission sowie von kombinierter histologisch-endoskopisch-mukosaler Remission. - Im Besonderen ist die durch den o.g. Sachverhalt nicht berücksichtigte Verbesserung von patientenberichteten Outcomes zu bedauern. Hierunter zählen die Reduktion von Stuhldrang, das Ausbleiben abdomineller Schmerzen, das Ausbleiben von Tenesmus sowie fäkaler Inkontinenz, weniger Schlafunterbrechungen und Fatigue. Ebenso konnte eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ-Score) der mit Risankizumab-behandelten Patientinnen und Patienten gezeigt werden. Weiterhin wurden weniger durch Colitis ulcerosa bedingte Hospitalisierungen gezeigt. Während der Erhaltungsphase seien beispielhaft folgende signifikante Resultate im Vergleich zum Placebo-Arm erwähnt:	

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Verbesserung der klinischen Remissionsrate (primärer Endpunkt). - Höhere Rate klinischen Ansprechens, endoskopischer Remission sowie von kombinierter histologisch-endoskopisch-mukosaler Remission. Nicht zuletzt konnten auch im Hinblick auf die Rate unerwünschter Ereignisse Vorteile gegenüber der Placebo-Gruppe gezeigt werden.[1] Gerade die oben genannten Ergebnisse zeigen sich für patientenrelevante Endpunkte, wie sie auch in der aktuellen S3-Leitlinie zu Colitis ulcerosa beschrieben werden. Beispielhaft sei folgendes hier angeführt: „Die klinische Symptomatik, insbesondere mit Durchfällen, Tenesmen und rektalem Blutabgang ist häufig wegweisend. Bei schwerem Schub können Tachykardie, Gewichtsverlust, abdominelle Abwehrspannung und/oder abgeschwächte Darmgeräusche auftreten.“ [2] Somit sind viele der betrachteten Endpunkte relevant in der Versorgung und ebenfalls relevant für die behandelnden Kliniker. Dieser Patientenrelevanz gilt es Rechnung zu tragen.	

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Mitbetrachtung der signifikanten Ergebnisse in der Nutzenbewertung, wenngleich keine direkt vergleichenden Studien mit der zVT für eine Zusatznutzenbewertung vorliegen.	
	Anmerkung: Studiendauer Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. - Der pU untersucht in den Studien INSPIRE und COMMAND die Effektivität und Sicherheit einer 12- bzw. 52-wöchigen Therapie mit Risankizumab zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa. Damit weicht der pU von der Mindestvorgabe ab. In Anbetracht dessen, dass es sich bei der Colitis ulcerosa um eine chronische Erkrankung mit rezidivierendem Charakter handelt, ist die Verlängerung der Studiendauer auf 52 Wochen als positiv zu bewerten. Es erlaubt die Beurteilung von Langzeiteffektivität und erhöht die Wahrscheinlichkeit	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auch längerfristige Nebenwirkungen der Therapie zu beobachten. Vorgeschlagene Änderung: Keine	

Literaturverzeichnis

[1] Louis et al. (2024): Risankizumab for Ulcerative Colitis – Two Randomized Clinical Trials. JAMA | Original Investigation (07/2024). doi:10.1001/jama.2024.12414

[2] Kucharzik et al. (2024): Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2); Januar 2024 – AWMF-Registriernummer: 021-009

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Risankizumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. Januar 2025

von 11.28 Uhr bis 11.45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Sellenthin

Frau Dr. Sternberg

Herr Kinzebach

Frau Sander

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)**:

Herr Prof. Dr. Atreya

Herr Prof. Dr. Huber

Frau PD Dr. Lynen Jansen

Herr Prof. Dr. Sturm

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Herr Dykukha

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

Herr Rösemann

Frau Glatte

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

Frau Heidenblut

Frau Dietz

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:28 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben heute erst den 6. Januar, deshalb kann man noch ein gutes und frohes neues Jahr wünschen. Hoffentlich, sage ich einmal, wird die weltpolitische Lage etwas friedlicher, als sie im vergangenen Jahr war. Wir müssen uns aber, weil wieder Montag ist, mit Arzneimittelbewertungen beschäftigen und sind jetzt bei Risankizumab, hier im neuen Anwendungsgebiet zur Behandlung der Colitis ulcerosa.

Basis der heutigen Anhörung für dieses neue Anwendungsgebiet ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 18. November 2024. Zu dieser Dossierbewertung und zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers haben Stellungnahmen abgegeben zum einen AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG als pharmazeutischer Unternehmer, MSD Sharp & Dohme GmbH, Lilly Deutschland GmbH und Dr. Falk Pharma GmbH als pharmazeutische Unternehmen, die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten als Fachgesellschaft und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller als pharmazeutischer Verband.

Ich muss zunächst der guten Ordnung halber die Anwesenheit feststellen, da wir auch im Jahr 2025 ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AbbVie Deutschland müssten anwesend sein Frau Sellenthin, Frau Dr. Sternberg, Herr Kinzebach und Frau Sander, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Atreya,

(Herr Prof. Dr. Sturm, DGVS: Nein, Professor Sturm.)

Herr Professor Dr. Sturm, Herr Professor Dr. Huber – er fehlt –,

(Herr Prof. Dr. Sturm, DGVS: Ich bin der einzige, der von den Gutachtern hier ist. Ich habe ein Problem, ich habe eine Knieverletzung und um 12 Uhr einen Arzttermin, weil ich morgen am Knie operiert werde. Ich wollte es kurz erwähnen, ich nehme das Telefon mit auf den Weg.)

– wir geben Gas, wir stellen die Fragen an Sie zuerst. – Frau PD Dr. Lynen Jansen ist auch nicht hier und Herr Sturm der einzige, für MSD Sharp & Dohme Herr Dykukha, für Lilly Deutschland Herr Rösemann und Frau Glatte, für Dr. Falk Pharma Frau Heidenblut und Frau Dietz sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, kurz einzuführen, damit wir möglichst schnell die Fragen an Herrn Professor Sturm stellen können. Wer macht das für AbbVie? – Frau Sellenthin, bitte.

Frau Sellenthin (AbbVie): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, heute wieder zu Risankizumab Stellung nehmen zu können. Wir freuen uns, heute zu der Indikationserweiterung in der Colitis ulcerosa sprechen zu können. Bevor wir mit unserer Einführung beginnen, möchten wir gerne, Ihre Zustimmung vorausgesetzt, Herr Professor Hecken, eine kurze Vorstellungsrunde machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gerne.

Frau Sellenthin (AbbVie): Vielen Dank. Mein Name ist Wendy Sellenthin. Ich leite bei AbbVie das Nutzendossier-Team für die immunologischen Arzneimittel im Bereich Marktzugang. Damit übergebe ich an meine Kollegin.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Einen schönen guten Morgen. Mein Name ist Kati Sternberg. Ich bin Statistikerin bei AbbVie, leite die Gruppe Statistik in der Nutzenbewertung und bin heute zuständig für alle statistisch methodischen Fragen.

Herr Kinzebach (AbbVie): Guten Morgen. Ich bin Steffen Kinzebach, ich bin Medical Manager im Gastroenterologie-Team.

Frau Sander (AbbVie): Dann schließe ich die Runde. Schönen guten Morgen auch von mir. Mein Name ist Inga Sander. Ich habe das Dossier HTA-seitig geleitet.

Frau Sellenthin (AbbVie): Nun zurück zu Risankizumab: Risankizumab hat sich bereits seit einigen Jahren in der Versorgung etabliert. In den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen hat Risankizumab im Morbus Crohn den Therapiestandard bereits neu definiert. Wir freuen uns daher, dass Risankizumab nun auch in der Colitis ulcerosa eingesetzt werden kann. Ich möchte nun auf folgende Themen eingehen: Erstens auf den hohen medizinischen Bedarf bei dieser sehr belastenden Erkrankung und zweitens, was Risankizumab für diese Patienten bedeutet.

Erstens zur Erkrankung: Die Colitis ulcerosa ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, die vor allem den Dickdarm betrifft und meist bei sehr jungen Patienten anfängt. Dabei ist die Mukosa, also die Darmschleimhaut, durchzogen von massiven Entzündungen und Geschwüren. Dies führt zu einem enormen Leidensdruck der Patienten. So leiden sie unter anhaltenden Durchfällen, die bis zu 20 oder 30 Mal am Tag vorkommen können. Darüber hinaus treten Bauchschmerzen, rektale Blutungen sowie ein sehr belastender, zwanghafter Stuhldrang auf. Dementsprechend ist die Erkrankung sehr belastend für die Patienten und wirkt sich einschneidend auf die Lebensqualität und den Alltag der Patienten aus. Die Erkrankung verläuft dabei in Schüben, die mit irreversiblen Schäden des Darms einhergehen. Somit müssen die Patienten mit einer kontinuierlichen Verschlechterung der Erkrankung rechnen.

Patienten brauchen daher Therapien, die ihre Entzündungen schnell und langfristig lindern und die Lebensqualität der Betroffenen wieder herstellen. Dabei benötigen die Patienten zudem eine sehr sichere Therapieoption, damit die Lebensqualität der Patienten durch potenzielle Nebenwirkungen nicht weiter negativ beeinflusst wird.

Mit den bisher zugelassenen Behandlungsoptionen können nicht alle Patienten diese Therapieziele erreichen. Gründe hierfür sind eine nicht ausreichende Wirksamkeit, eine Entstehung von Unverträglichkeiten oder Nebenwirkungen sowie ein primärer oder sekundärer Wirkverlust.

Zweitens, nun zu Risankizumab und der Bedeutung für die Patienten: Mit Risankizumab erreichen die Patienten eine frühe und umfassende Wirksamkeit, die lange anhält. Risankizumab zeigt signifikante Vorteile in der Mukosaheilung, der klinischen Remission, der Lebensqualität und weiteren symptomatischen Endpunkten, wie das Ausbleiben von rektalen Blutungen. Somit erreichen die Patienten mit Risankizumab eine dauerhafte Kontrolle der Erkrankung.

Neben der frühen und lang anhaltenden Wirksamkeit zeichnet sich Risankizumab durch ein im Therapiegebiet eindrückliches Sicherheitsprofil aus. Somit steht mit der Zulassung von Risankizumab eine neue, wirksame und sehr sichere Therapie zur Verfügung. – Damit kommen wir zum Schluss und freuen uns auf die nachfolgende Diskussion mit Ihnen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Sellenthin. – Damit sind wir bei der Frage an Herrn Professor Sturm. Herr Professor Sturm, es wurde am Ende gesagt, Risankizumab ist eine Therapieoption, die für bestimmte Patientengruppen in Betracht kommt. Welche Entscheidungskriterien gibt es aus Ihrer Sicht für die Auswahl bestimmter Therapieoptionen bei der Colitis ulcerosa? Existiert unter Berücksichtigung der bereits zugelassenen Therapieoptionen ein spezielles Patientenkollektiv, von dem Sie sagen

würden, dass es für Risankizumab besonders infrage kommt? Das wäre eine sehr wichtige Frage, die Sie vielleicht noch beantworten können, bevor Sie dann selber zum Arzt gehen.

Herr Prof. Dr. Sturm (DGVS): Selbstverständlich, das mache ich mehr als gerne. Bei der Colitis ulcerosa werden ungefähr 50 Prozent der Patienten mit Mesalazin, einem antientzündlichen Stoff, behandelt, der kein Biologikum ist. Die anderen 50 Prozent der Patienten werden in unterschiedlichen Formen mit Immunsuppressiva, Biologika oder anderen Medikamenten behandelt. Das Prinzip, den Interleukin-23-Signalweg zu blockieren, gibt es seit einigen Jahren. Es ist mit dem Medikament Mirikizumab, Omvoh, ein Interleukin-23-Hemmer auf dem Markt für die Behandlung der Colitis ulcerosa, jetzt auch, genau im Gegenstück zu Risankizumab, zugelassen für den Crohn. Während das Risankizumab als Interleukin-23-Hemmer erst für den Crohn zugelassen wurde, ist es jetzt erfreulicherweise auch für die Colitis ulcerosa zugelassen worden.

Nichtsdestotrotz unterscheiden sich anhand von wissenschaftlichen Daten am Patienten selber die Wirkweise von Risankizumab und Mirikizumab, also einem bereits zugelassenen Medikament für die Behandlung der Colitis ulcerosa, nicht. Dazu gibt es keine Daten. Es gibt auch keine Daten dazu, dass Risankizumab ein sehr wertvolles und gutes Medikament ist. Ich möchte die Firma absolut unterstützen, aber es gibt keine Daten dazu, dass es im Augenblick bei einem vergleichbarem Patientenkollektiv einen Mehrwert in der Behandlung gibt. Einen Patienten, den ich mit Risankizumab behandeln würde, würde ich auch mit Mirikizumab behandeln. Da gibt es kein Alleinstellungsmerkmal, wenn es um die Behandlung mit Interleukin-23-Hemmern gibt.

Zusätzlich gibt es einen breiteren Interleukin-12-/ Interleukin-23-Hemmer auf dem Markt, das Ustekinumab, seit vielen Jahren zugelassen. Auch hier ist kein wirklicher Zusatzgewinn in der gleichen Population. Wenn es auch ein Signal gibt, dass Risankizumab vielleicht etwas besser wirken könnte als Ustekinumab, gibt es hier nach meiner Meinung und der von uns Gutachtern der DGVS keinen signifikanten Nachweis, dass es einen Mehrnutzen als Mirikizumab und Ustekinumab hat, auch wenn es eine große Bereicherung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Sturm. – Ich schaue einmal in die Runde der Bänke, Patientenvertretung und des IQWiG. Gibt es Fragen? – Frau Sander von der Patientenvertretung, bitte.

Frau Dr. Sander: Herr Sturm hat gerade gesagt, dass es keinen Unterschied zu Ustekinumab gibt. Nichtsdestotrotz haben Sie damals bei der Zulassungsstudie – ich richte mich direkt an den pharmazeutischen Unternehmer, Entschuldigung – für Morbus Crohn die Sequenzstudie aufgelegt, und Sie haben eine vergleichende Studie gemacht. Können Sie uns kurz mitteilen, warum Sie sich bei Colitis ulcerosa entschieden haben, nur mit Placebo zu vergleichen? Sie hatten am Anfang gesagt, „eine signifikante Überlegenheit in der Therapie“. Ich gehe nicht davon aus, dass Sie Placebo meinten; denn es sollte auf jeden Fall besser sein als Placebo. Könnten Sie vielleicht dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sellenthin, bitte.

Frau Sellenthin (AbbVie): Für Risankizumab war es eine Unternehmensentscheidung, in der vorliegenden Indikation nur Studien gegenüber Placebo durchzuführen. Diese Studien zeigen für Risankizumab eine frühe und lang anhaltende Wirksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sander, das haben wir gegenüber Placebo eigentlich erwartet, wobei wir nicht in allen Fällen Überlegenheit gegen Placebo sehen. Also insofern wollen wir das wissenschaftlich korrekt einordnen, aber es ist so. Es war eine Unternehmensentscheidung. – Frau Sander, weitere Fragen?

Frau Dr. Sander: Vielen Dank. Damit haben sich weitere Fragen erledigt. Danke, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Junge vom IQWiG.

Frau Junge: Ich wollte keine Frage stellen, sondern etwas Allgemeines zu den bis dato im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa vorgelegten Studien sagen. Das passt gut in diesen Zusammenhang. Es waren stets placebokontrollierte Studien. Das ist schade, weil grundsätzlich aktiv vergleichende Studien möglich sind, weil wir verschiedene Wirkstoffe haben, gegen die man vergleichen kann. Ich glaube, dass ich auch im Namen der Kliniker spreche, dass es längst an der Zeit ist, dass endlich Studien im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa durchgeführt werden, die einen aktiven Kontrollarm umfassen. Frau Sander hat gesagt, im verwandten Anwendungsgebiet, dem Morbus Crohn, wurde Risankizumab gegen Ustekinumab verglichen. Also es geht.

Herr Prof. Dr. Sturm (DGVS): Ich kann mich dem nur anschließen. Das ist jetzt wahrscheinlich nicht das Thema, aber prinzipiell.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön, Herr Professor Sturm. – Jetzt habe ich Frau Reuter von der KBV.

Frau Reuter: Ich würde mich gerne nach dem Stellenwert der neueren Therapieoptionen in diesem Anwendungsgebiet erkundigen, also dem Etrasimod, dem Mirikizumab und dem Upadacitinib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Sturm, Sie haben schon etwas dazu gesagt.

Herr Prof. Dr. Sturm (DGVS): Die Medikamente gibt es, sie sind zugelassen, und den Indikationstext kennen Sie auch für die mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa, die auf die bisherigen und konventionellen Therapien nicht ansprechen. Typischerweise ist es so, dass wir als Kliniker zweimal mit einem Biologikum behandeln, jetzt unterschiedlich, sagen wir einmal, einem TNF-Blocker oder Vedolizumab oder Anti-Zytokin und dann in der dritten Runde mit einem Small-Molecule behandeln würden. Das ist im Augenblick der Stand der Dinge, wenn es das Sicherheitsprofil entsprechend zulässt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön, Herr Professor Sturm. – Frau Reuter, bitte.

Frau Reuter: Habe ich Sie richtig verstanden, dass Sie den Stellenwert in der Praxis analog zu den in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffen bewerten würden? Sie sehen in der Praxis keinen Unterschied. Ist das richtig?

Herr Prof. Dr. Sturm (DGVS): Ja, das ist richtig. Nein, ich sehe keinen Unterschied. Das Sicherheitsprofil ist etwas anders. Es gibt gerade den älteren Patienten, aber das ist jetzt nicht das Thema. Das Sicherheitsprofil ist etwas anders.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Frau Reuter.

Frau Reuter: Ja, die Frage ist beantwortet. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Weitere Fragen, bitte. Was ist los hier? Sie brauchen nicht unbedingt Rücksicht auf den Arzttermin von Herrn Professor Sturm zu nehmen. Fragen Sie den pU. Herr Sturm, Sie können beruhigt zum Doktor gehen, merke ich.

Herr Prof. Dr. Sturm (DGVS): Ich danke Ihnen. Wenn es keine Fragen gibt, würde ich in der Tat die Chance nutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe keine Fragen mehr. Dankeschön, Herr Professor Sturm, dass Sie bei uns waren.

Herr Prof. Dr. Sturm (DGVS): Ich danke Ihnen und wünsche Ihnen einen schönen Tag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen an den pU? – Keine. Dann brauchen wir es nicht in die Länge zu ziehen. Ich gebe Ihnen die Möglichkeit, Frau Sellenthin, kurz zusammenzufassen.

Frau Sellenthin (AbbVie): Sehr gerne. Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Zum Schluss ist es mir wichtig, den Patienten in den Vordergrund zu stellen und zu betonen, was Risankizumab

für diese Patienten bedeutet. Colitis ulcerosa ist für die Patienten eine wirklich schwere, belastende Erkrankung. Sie brauchen weitere wirksame und sichere Therapieoptionen. Mit Risankizumab erreichen Patienten alle Therapieziele, und zwar schnell und lang anhaltend. Damit erreichen die Patienten eine dauerhafte Kontrolle der Erkrankung. Darüber hinaus sticht Risankizumab durch sein im Therapiegebiet herausragendes Sicherheitsprofil hervor. – Vielen Dank für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Danke auch in Abwesenheit an Herrn Professor Sturm. Wir werden das diskutieren und in unsere Entscheidung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung überraschend schnell beendet. Ich unterbreche die Sitzung bis 13 Uhr. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 11:45 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: D-1090 Risankizumab

Stand: Juni 2024

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

Risankizumab
Mittelschwere bis schwere aktive 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: - 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 - 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 Verfahren nach § 35a SGB V: - Vedolizumab (Beschluss vom 08.01.2015) - Tofacitinib (Beschluss vom 21.02.2019) - Filgotinib (Beschluss vom 19.05.2022) - Ozanimod (Beschluss vom 16.06.2022) - Upadacitinib (Beschluss vom 16.02.2023) - Mirikizumab (Beschluss vom 18.01.2024)

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Risankizumab **Mittelschwere bis schwere aktive Colitis Ulcerosa** **Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**	
	Verfahren nach § 35 Abs.1 SGB V: - Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX: Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V (Beschluss vom 17.11.2017) Verfahren nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nummer 6 und Absatz 6 in Verbindung mit § 138 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch SGB V: 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 **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Risankizumab L04AC18 Skyrizi®	Anwendungsgebiet laut Zulassung: „Skyrizi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen."
Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren	
Infliximab L04AB02 Biosimilar z.B. REMICADE®	[…] Colitis ulcerosa 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. Kinder und Jugendliche 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. [Stand FI: September 2019]
Adalimumab L04AB04 Biosimilar z.B. Amgevita®	[…] Colitis ulcerosa 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 Kinder und Jugendliche 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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	[Stand FI: Januar 2023]
Golimumab L04AB04 Simponi®	[…] Colitis ulcerosa (CU) 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. „Therapieansprechen:“ 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. [Stand FI: Feb 19]
Integrininhibitoren	
Vedolizumab L04AA33 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. *„Therapieansprechen:“* 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. [Stand FI: Feb 19]
JAK-Inhibitoren	
Tofacitinib L04AA29 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. [Stand FI: Januar 2020]
Filgotinib L04AA45 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. [Stand FI: Nov. 2021]
Upadacitinib L04AA44 Rinvoq®	[…] Colitis ulcerosa 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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Interleukin-Inhibitoren	
Ustekinumab L04AC05 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. [Stand FI: Februar 2020]
Mirikizumab L04AC24 Omvoh®	Omvoh ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen. [Stand FI: Juli 2023]
Weitere	
Ozanimod L04AA38 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. [Stand FI: Nov. 2021]
5- Aminosalicylsäuren	
Mesalazin A07EC02 generisch z.B. Asacol Tab.	Asacol wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 zur: • Behandlung akuter Schübe der Colitis ulcerosa. • Langzeitbehandlung der Colitis ulcerosa zur Vermeidung eines Rezidivs. [Stand FI: Jan 19]
Sulfasalazin A07EC01 Colo-Pleon® Tabl.	Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa […] [Stand FI: März 16]
Olsalazin A07EC03 Dipentum® Tabl.	Leichte und mittelschwere Schübe der akuten Colitis ulcerosa. Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa. […][Stand FI: Sept 14]
Immunsupressiva	
Azathioprin L04AX01 generisch	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: […]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
z.B. Azathioprin-ratiopharm®	– schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) [Stand FI: Juni 18]
Kortikosteroide	
Budesonid A07EA06 Generisch z.B. Budenofalk® Rektalschaum	(topisch) Akutbehandlung der Colitis ulcerosa, die auf das Rektum und das Colon sigmoideum beschränkt ist. [Stand FI: Mai 17]
Budesonid A07EA09 Generisch z.B. Cortiment® Retardtabl.	(systemisch) Einleitung der Remission bei erwachsenen Patienten mit leichter bis masig schwerer Colitis ulcerosa, wenn die Behandlung mit 5-ASA nicht ausreicht. [Stand FI: Feb 18]
Hydrocortison-acetat Colifoam® H02AB09 Rektalschaum	(topisch) Entzündliche Erkrankungen im unteren Dickdarmbereich wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn und Proktosigmoiditis. [Stand FI: Dez 17]
Prednison H02A B07 generisch 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). […] <u>Gastroenterologie/Hepatologie:</u> • Colitis ulcerosa (DS: b – c)
Prednisolon H02AB06	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).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
generisch z.B. Prednisolon acis Tab.	[…] <u>Gastroenterologie/Hepatologie:</u> • Colitis ulcerosa (DS: b – c)
Methylprednisolon H02AB04 generisch z.B. Methylprednisolon JENAPHARM®	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: […] Magen-Darm-Erkrankungen: – Colitis ulcerosa,
Betamethason A07EA04 generisch 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

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	9. Januar 2024

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 20
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 33
Referenzen 35

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

Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

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 Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), 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.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 05.12.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1308 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 16 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Davies SC et al., 2020 [6].

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:

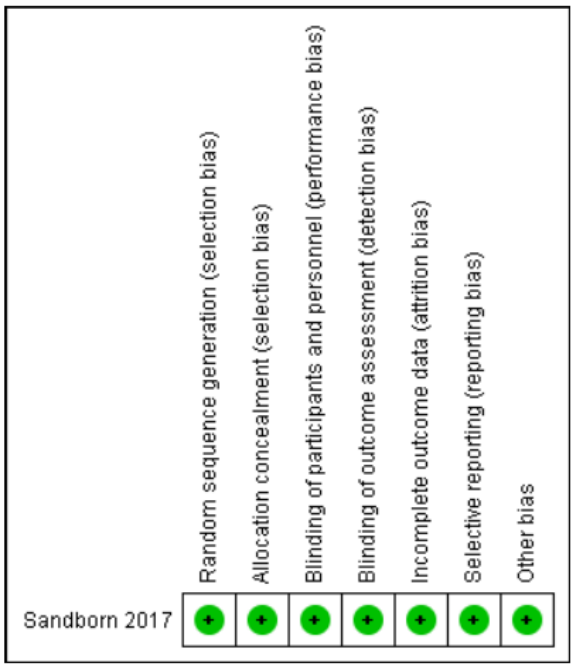
- 1 study

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) Follow-up: 52 weeks	Study population 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) Follow-up: 52 weeks	Study population 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) Follow-up: 52 weeks	Study population 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) Follow-up: 52 weeks	Study population 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) Follow-up: 52 weeks	Study population 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) Follow-up: 52 weeks	Study population 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 [2].

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

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Panaccione R et al., 2023 [13]
- Ahuja D et al., 2023 [1]
- Gao J et al., 2023 [8]

Fragestellung

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

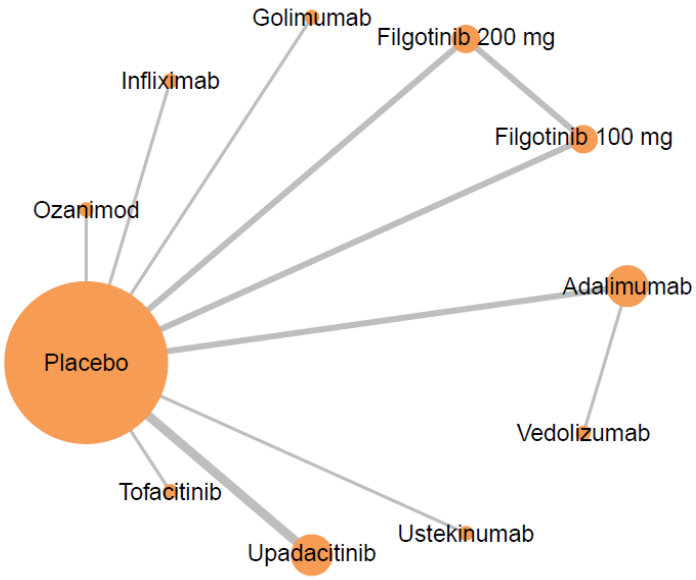
Methodik

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-to severe 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., 2023 [11].

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.

Chu X et al., 2023 [5].

Network meta-analysis on efficacy and safety of different biologics for ulcerative colitis

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:
  - Chae K et al., 2023 [3]

Fragestellung

This study aimed to compare the efficacy and safety of biologics in treating ulcerative colitis.

Methodik

Population:

- patients with UC

Intervention:

- different biological agents

Komparator:

- placebo, conventional drugs or other biologics, which were used as a comparative measure

Endpunkte:

- Efficacy metrics were clinical remission (Mayo score ≤ 2, no single subscore > 1), clinical response (Mayo score ≥ 3 points lower and ≥ 30% lower than baseline, rectal bleeding subscore ≥ 1 point or ≤ 1), endoscopic remission (Mayo score ≥ 0 or 1), and mucosal healing (Mayo score ≥ 0 or 1).
- The safety outcome was the number of patients with any adverse events (AEs), recurrence of ulcerative colitis, infections, discontinuation due to AEs, serious AEs and serious infections.

Recherche/Suchzeitraum:

- Retrieved 1 June 2023, from inception.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Bias Risk Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 26 studies

Charakteristika der Population/Studien:

- adult patients diagnosed with ulcerative colitis who were aged 18 years or older.

Qualität der Studien:

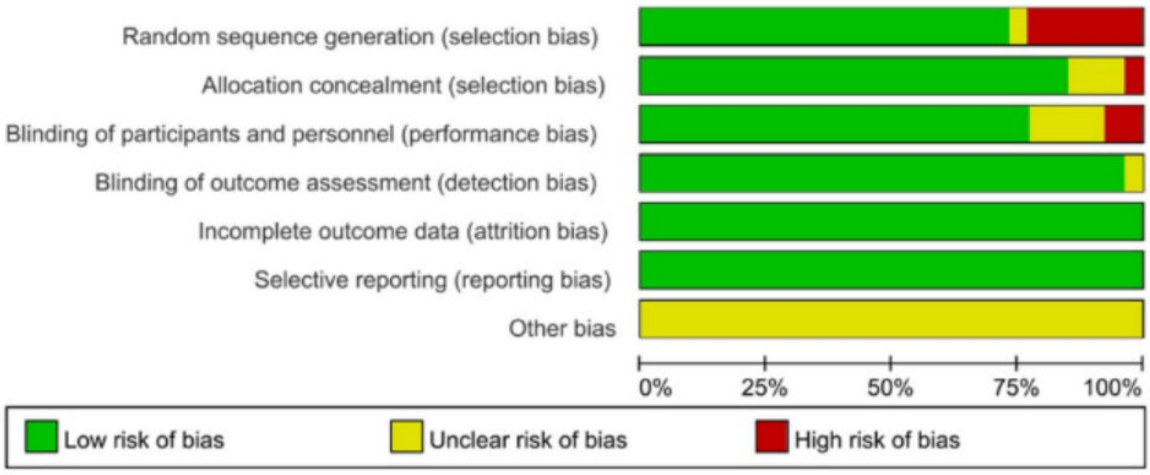


Fig. 2 Risk of bias assessment for randomized controlled trials

Studienergebnisse:

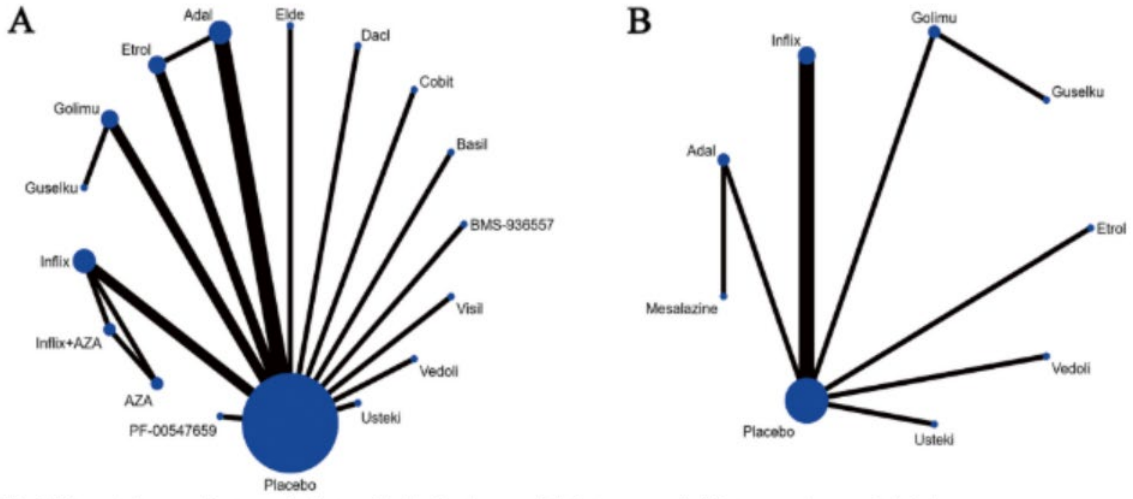


Fig. 3 Network diagram of outcome indicators. A Induction therapy of clinical response; A Maintenance therapy of clinical response

- Induction Therapy:
  - Among the biologic therapies evaluated for induction therapy, vedolizumab demonstrated the highest efficacy in achieving clinical remission (OR vs daclizumab, 9.09; 95% CI, 1.01–81.61; SUCRA 94.1) and clinical response.
  - Guselkumab showed the lowest risk of recurrence of UC (SUCRA 94.9%), adverse events resulting in treatment discontinuation (SUCRA 94.8%), and serious infections (SUCRA 78.0%).
- Maintenance Therapy:
  - For maintenance therapy, vedolizumab ranked highest in maintaining clinical remission (OR vs mesalazine 4.36; 95% CI, 1.65–11.49; SUCRA 89.7) and endoscopic improvement (SUCRA 92.6).
  - Infliximab demonstrated the highest efficacy in endoscopic improvement (SUCRA 92.6%).
  - Ustekinumab had the lowest risk of infections (SUCRA 92.9%), serious adverse events (SUCRA 91.3%), and serious infections (SUCRA 67.6%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our network meta-analysis suggests that vedolizumab is the most effective biologic therapy for inducing and maintaining clinical remission in UC patients. Guselkumab shows promise in reducing the risk of recurrence and adverse events during induction therapy. Infliximab is effective in improving endoscopic outcomes during maintenance therapy. Ustekinumab appears to have a favorable safety profile. These findings provide valuable insights for clinicians in selecting the most appropriate biologic therapy for UC patients.

Kommentare zum Review

Zulassung der in der NMA untersuchten Wirkstoffe beachten.

Peyrin-Biroulet, L et al., 2022 [14].

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:

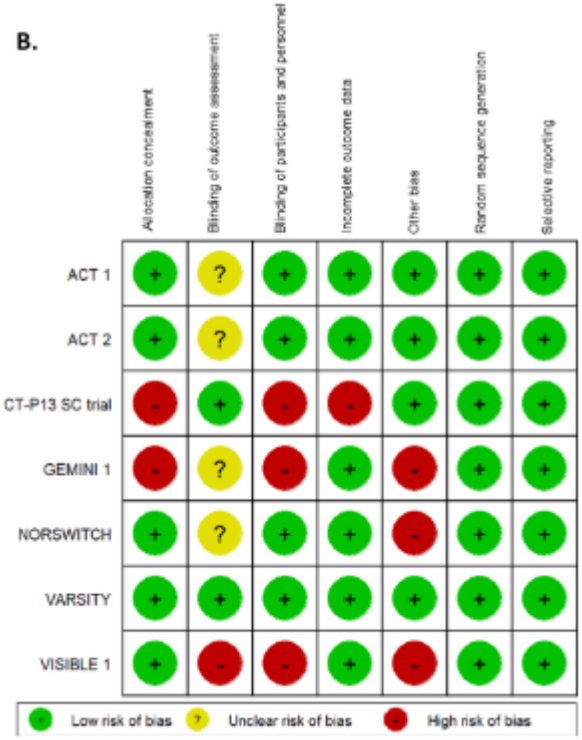
- Seven studies (reported in 13 articles)

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:

- in ulcerative colitis cohorts, infliximab yielded better efficacy than vedolizumab for all analysed outcomes (CDAI-70, CDAI-100 responses, and clinical remission for Crohn's disease and clinical response and clinical remission for ulcerative colitis) during the induction phase, with non-overlapping 95% confidence intervals.
- in the maintenance phase, similar proportions of infliximab- or vedolizumab-treated patients achieved clinical response, clinical remission, or mucosal healing in ulcerative colitis.
- 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.
- 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 Ergebnisse für die Indikation mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa dargestellt

Lasa JS et al., 2020 [10].

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 [16].

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.

3.3 Leitlinien

Raine T et al., 2022 [15].

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., 2022 [17].

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]

Holubar SD et al., 2021 [9].

The American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS)

The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Surgical Management of Ulcerative Colitis

Zielsetzung/Fragestellung

update to the ASCRS Practice Parameters for the Surgical Treatment of Ulcerative Colitis published in 2014.11 Although bowel preparation, enhanced recovery pathways, ostomy care, and prevention of thromboembolic disease are relevant to the surgical management of patients with UC, these topics are addressed in other ASCRS clinical practice guidelines and are beyond the scope of this guideline.

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:

- An organized search of MEDLINE, PubMed, EMBASE, Scopus, and the Cochrane Database of Collected Reviews limited to the English language was performed between January 1, 1995 and December 18, 2020.1

LoE/GoR:

TABLE 1. The GRADE System: grading recommendations

	Description	*Benefit versus risk and burdens*	*Methodologic quality of supporting evidence*	*Implications*
1A	Strong recommendation, High-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1B	Strong recommendation, Moderate-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1C	Strong recommendation, Low- or very-low-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Observational studies or case series	Strong recommendation but may change when higher-quality evidence becomes available
2A	Weak recommendation, High-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burdens	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2B	Weak recommendations, Moderate-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burdens	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2C	Weak recommendation, Low- or very-low-quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk, and burden may be closely balanced	Observational studies or case series	Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable

GRADE = Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation; RCT = randomized controlled trial.
Adapted from Guyatt G, Gutermen D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest*. 2006;129:174–181.[18] Used with permission.

Sonstige methodische Hinweise

/

Empfehlungen

MEDICALLY REFRACTORY ULCERATIVE COLITIS

Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad: Strong recommendation based on low-quality evidence, 1C)

- A multidisciplinary approach including early surgical consultation should be used to guide optimal care in hospitalized patients with moderate-to-severe UC undergoing escalation of medical therapy. Grade of recommendation: Strong recommendation based on low-quality evidence, 1C.

Empfehlung 2 (Empfehlungsgrad: Strong recommendation based on low-quality evidence, 1C.)

- Patients with severe medically refractory UC, fulminant colitis, toxic megacolon, or colonic perforation should typically undergo total abdominal colectomy with end ileostomy. Grade of recommendation: Strong recommendation based on low-quality evidence, 1C.

Empfehlung 3 (Empfehlungsgrad: Strong recommendation based on low-quality evidence, 1C.)

- A staged approach for an IPAA should typically be considered in patients being treated with high-dose corticosteroids or monoclonal antibodies. Grade of recommendation: Strong recommendation based on low-quality evidence, 1C.

Referenzen aus Leitlinien
Referenzen
Referenzen

Feuerstein JD et al., 2020 [7] & Singh S et al., 2020 [4].

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-α 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-α 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-α 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-α 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 [12].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Ulcerative colitis: management

Evidence reviews for induction of remission in mild-to-moderate ulcerative colitis

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]

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2023) am 04.12.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Colitis, Ulcerative"]
2	[mh "Inflammatory Bowel Diseases"]
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 Dec 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.12.2024

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	(ulcerative colitis[tiab]) OR (colitis ulcerosa[tiab])
3	(#2) 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]))
4	#1 OR #3
5	(#4) 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 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

#	Suchfrage
	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])
6	(#5) AND ("2018/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.12.2024

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[majr:noexp]
3	(ulcerative colitis[ti]) OR (colitis ulcerosa[ti])
4	(inflammatory bowel[ti]) OR (IBD[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 ("2018/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 05.12.2024

- 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)

- ECRI Guidelines Trust
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Ahuja D, Murad MH, Ma C, Jairath V, Singh S.** Comparative speed of early symptomatic remission with advanced therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Am J Gastroenterol 2023;118(9):1618-1625.
2. **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.
3. **Chae K, Seo YS, Yu YM, Chang MJ, Choi J.** An indirect comparison of efficacy including histologic assessment and safety in biologic therapy in ulcerative colitis: Systemic review and network meta-analysis. PLoS One 2023;18(11):e0293655.
4. **Chandan S, Mohan BP, Chandan OC, Ahmad R, Challa A, Tummala H, et al.** Curcumin use in ulcerative colitis: is it ready for prime time? A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Ann Gastroenterol 2020;33(1):53-58.
5. **Chu X, Biao Y, Liu C, Zhang Y, Liu C, Ma JZ, et al.** Network meta-analysis on efficacy and safety of different biologics for ulcerative colitis. BMC Gastroenterol 2023;23(1):346.
6. **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.
7. **Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S.** AGA Clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2020;158(5):1450-1461.
8. **Gao J, Nie R, Chen Y, Yang W, Ren Q.** Comparative of the effectiveness and safety of biological agents, small molecule drugs, and microbiome therapies in ulcerative colitis: Systematic review and network meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2023;102(43):e35689.
9. **Holubar SD, Lightner AL, Poylin V, Vogel JD, Gaertner W, Davis B, et al.** The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the surgical management of ulcerative colitis. Dis Colon Rectum 2021;64(7):783-804.
10. **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.
11. **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 2023;45(2):330-341.
12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ulcerative colitis: Evidence reviews for induction of remission in mild-to-moderate ulcerative colitis [online]. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 05.12.2023]. (NICE guideline; Band NG130). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng130.

13. **Panaccione R, Collins EB, Melmed GY, Vermeire S, Danese S, Higgins PDR, et al.** Efficacy and safety of advanced therapies for moderately to severely active ulcerative colitis at induction and maintenance: an indirect treatment comparison using bayesian network meta-analysis. Crohns Colitis 360 2023;5(2):otad009.

14. **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.

15. **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.

16. **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.e2176.

17. **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 ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):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;75:40-46. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO