

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Filgotinib (Jyseleca[®])

Galapagos Biopharma Germany GmbH

Modul 3 A

*Zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver
Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine
konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend
angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine
Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung
gezeigt haben*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 01.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	18
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	22
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	29
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	30
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	35
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	73
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	76
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	76
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	83
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	84
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	88
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	91
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	91
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	91
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	92

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 94

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Einteilung der CU entsprechend der Montreal-Klassifikation nach Ausdehnung und Krankheitsaktivität	15
Tabelle 3-2: Unterkategorien der CU gemäß ICD-10-GM-Kodierung.....	15
Tabelle 3-3: 5-Jahres-Prognose für die 1-Jahres-Prävalenz der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei Patienten ≥ 18 Jahre	21
Tabelle 3-4: Prognosen für die Prävalenz der CU inklusive der 5-Jahres-Prognose für die Jahre 2022-2027	22
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	23
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten mit CU in Deutschland	24
Tabelle 3-7: Anzahl erwachsener Patienten mit einer aktiven CU-Erkrankung, für die die Behandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor angezeigt ist	25
Tabelle 3-8: Anzahl erwachsener Patienten in der GKV mit einer aktiven CU-Erkrankung, für die die Behandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor angezeigt ist	25
Tabelle 3-9: Anzahl erwachsener Patienten mit einer CU-Erkrankung, welche auf eine Therapie mit einem Biologikum (TNF- α -Inhibitor oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben	26
Tabelle 3-10: Anzahl erwachsener Patienten mit einer CU-Erkrankung, welche auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben (Teilpopulation a).....	28
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	29
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-16: Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	67

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	68
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	70
Tabelle 3-21: Tabelle 1 der Fachinformation - Überwachung der Laborparameter	77
Tabelle 3-22: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	88
Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	89
Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	92

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6-MP	6-Mercaptopurin
ALC	Absolute Lymphozytenzahl
AM	Arzneimittel
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AVP	Apothekenverkaufspreis
AZA	Azathioprin
CCI	Charlson Comorbidity Index
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CU	Colitis ulcerosa
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine-Clearance)
CYP	Cytochrom
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBS	Endoskopie/rektale Blutungs-/Stuhlhäufigkeit
EPAR	European Public Assessment Report
ESR	Erythrozyten-Sedimentationsrate
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HAP	Herstellerabgabepreis
Hb	Hämoglobin
HBc	Hepatitis-B-core
HBs	Hepatitis-B-surface

Abkürzung	Bedeutung
HBsAg	Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HDL	High Density Lipoprotein
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version (International Classification of Diseases and related Health problems, 10. Revision, German Modifikation)
IL	Interleukin
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
JAK	Januskinase
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
LE	Lungenembolie
MACE	Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (major adverse cardiovascular events)
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
NMSC	Nicht-melanozytärer Hauttumor (non-melanoma skin cancer)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RMP	Risk Management Plan
s.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
TB	Tuberkulose
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TVT	Tiefe Venenthrombose
UGT	Uridindiphosphat (UDP)-Glucuronyltransferasen
VTE	Venöse Thromboembolie
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das Anwendungsgebiet für Filgotinib, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, ist:

Filgotinib (Jyseleca[®]) ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU) bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein

Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben. Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben (Teilpopulation a) ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab als zVT bestimmt. Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor), unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben, wurde Vedolizumab oder Tofacitinib oder ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Ustekinumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n) als zVT bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU), Galapagos Biopharma Germany GmbH, schließt sich der vom G-BA bestimmten zVT an.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 08. Oktober 2020 virtuell in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden – (Beratungsanforderung 2020-B-222) (1).

Als Ergebnis der Beratung wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet von Filgotinib bestimmt (1). Gemäß der Änderung der zVT durch den G-BA vom 17. Juni 2021 wurde sowohl für die Teilpopulation a) als auch für die Teilpopulation b) der monoklonale Antikörper Ustekinumab als zVT ergänzt (2). Dies entspricht auch den aktuellen Leitlinien, da der Interleukin-12/23-Inhibitor bereits in die aktualisierte S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten DGVS aufgenommen wurde (3).

Der pU schließt sich den Ausführungen des G-BA an, mit denen die Bestimmung der zVT anhand der vier Kriterien gemäß des 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 der Verfahrensordnung des G-BA, ausgehend vom geplanten Anwendungsgebiet von Filgotinib, vom G-BA begründet wurde.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation (FI) zu Filgotinib, der Niederschrift zum Beratungsgespräch und dem Schreiben zur Änderung der zVT sowie auf der aktualisierten S3-Leitlinie der DGVS zur CU (1-4).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-222. 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2021-B-148-z (2020-B-222) Filgotinib zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. 2021.
3. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa–Living Guideline. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2020;58(12):e241-e326.
4. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Jyseleca® (Filgotinib) 100 mg/ 200 mg Filmdoublets. Stand: November 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

Die CU ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) mit noch nicht vollständig aufgeklärter Ätiopathogenese (1) und weltweit zunehmender Inzidenz (2). In Deutschland sind mindestens 150.000 Personen an einer CU erkrankt (3).

Die zugrundeliegende Entzündung ist bei der CU auf die oberflächlichen Schleimhautschichten (Mukosa und Submukosa) des Kolons beschränkt. Die Entzündung beginnt regelhaft im Rektum und breitet sich kontinuierlich in proximal gelegene Kolonabschnitte aus. Typische Symptome der entzündlichen Veränderungen, wie beispielsweise Ulzerationen, sind blutig-schleimige Durchfälle mit krampfartigen Bauchschmerzen (4). Bei mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität können systemische Begleitsymptome wie Erschöpfung, Fieber, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gewichtsverlust und Dehydrierung auftreten. Atemnot und periphere Schwellungen sind mögliche Folgen einer Anämie und Hypoalbuminämie (5).

Ursachen

Die Ätiologie und Pathogenese der CU ist komplex und immer noch nicht vollständig geklärt (2). Nach aktuellem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse können bestimmte genetische und umweltbedingte Faktoren (z. B. Ernährung, Stress, Hygiene, Antibiotikaeinnahme) zu einem Zusammenbruch der intestinalen Barriere und somit zu einer pathologischen Aktivierung des intestinalen Immunsystems mit proinflammatorischer Zytokinproduktion führen (2). Rauchen hat einen protektiven Effekt auf die Entwicklung und den Schweregrad einer CU. Nach der Raucherentwöhnung tritt die CU oftmals wieder auf (6). Eine multigenetische Disposition konnte nachgewiesen werden, wobei für CU bislang über 200 assoziierte Genloci bekannt sind, die sich zum großen Teil nicht nur zwischen Morbus Crohn und CU, sondern auch mit anderen Autoimmunerkrankungen, wie Morbus Bechterew und Psoriasis, überschneiden (2).

Natürlicher Verlauf der Erkrankung

Der Verlauf der Erkrankung ist schubweise oder kontinuierlich progredient und durch Krankheitsschübe, aber auch Remissionen gekennzeichnet (4). In einer Übersichtsarbeit von

Ordas et al. (2012) ist dargestellt (4), dass zum Zeitpunkt der Diagnose die meisten Patienten leichte bis mäßige Symptome und weniger als 10% eine schwere Erkrankung haben (7).

Nach einer 20-jährigen Nachbeobachtungsdauer der populationsbasierten Studie des Inflammatory Bowel South East Norway (IBSEN) zum Kolorektalkarzinom nach vorheriger CU-Diagnose, konnten 340 von ursprünglich 519 CU-Patienten in die 20-Jahres-Auswertung einbezogen werden (119 der 519 CU-Patienten waren verstorben und 60 galten als Lost-to-follow-up) (8). Die Berichte der 340 CU-Patienten zu vier vordefinierten Krankheitsverläufen zeigten, dass mehr als zwei Drittel (69%) der Patienten ihren Krankheitsverlauf nach anfänglich hoher Aktivität als mild oder in Remission bewerteten. Nur 4% der Patienten berichteten über den umgekehrten Verlauf, mit anfänglich geringer Aktivität und einer Verschlechterung der Symptome im Laufe der Zeit. Chronische Dauersymptome berichteten 8% der Patienten, und 19% gaben an, chronisch-intermittierende Symptome zu haben (8).

Im Verlauf kann eine Ausbreitung der Erkrankung vom Kolon auf andere Darmabschnitte auftreten. Zum Zeitpunkt der Diagnose ist die Erkrankung bei etwa 44% der Patienten auf das Rektum oder das Sigma beschränkt (distale Kolitis), etwa 36% haben eine linksseitige Kolitis und etwa 18% eine Pankolitis (7).

Krankheitsschübe, die mit einem Fortschreiten der anatomischen Ausdehnung einhergehen (z. B. von einer Proktitis zu einer linksseitigen Kolitis oder Pankolitis), nehmen in der Regel einen schweren Verlauf und erfordern eine intensivere medizinische Behandlung als nicht-progressive Schübe (9). Das anatomische Ausmaß der Schleimhautentzündung ist einer der wichtigsten Faktoren, die den Krankheitsverlauf bestimmen: Patienten mit einer schwereren Erkrankung neigen zu ausgedehnteren Formen (Pankolitis) als solche mit einer weniger schweren Erkrankung. Darüber hinaus ist das Ausmaß der Erkrankung ein wichtiger Prädiktor für eine Kolektomie (Patienten mit extensiver Kolitis haben ein drei bis vier-mal höheres Risiko als Patienten mit Proktitis) (10) und ein kolorektales Karzinom (4). Trotz der oft schweren Krankheitsmanifestationen haben Patienten mit CU kein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (4, 11).

Epidemiologie

Nordamerika und Nordeuropa haben die höchsten Inzidenz- und Prävalenzraten der CU, wobei die Inzidenzraten zwischen neun und 20 Fällen pro 100.000 Personenjahren und die Prävalenzraten zwischen 156 und 291 Fällen pro 100.000 Personen liegen. In der südlichen Hemisphäre und den östlichen Ländern sind die Raten am niedrigsten (4).

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Die Inzidenz der CU verläuft bimodal, wobei der Hauptgipfel zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr liegt, und ein zweiter kleinerer Gipfel zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr (4). Frauen und Männer sind gleichermaßen von der CU betroffen. Studien haben entweder keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern festgestellt oder eine leichte Prädilektion für Männer (4). In einer gepoolten Analyse von Daten auf Bevölkerungsebene aus 16 westlichen Ländern (12) war die Inzidenz der CU bei Männern und Frauen bis zum Alter von 45 Jahren ähnlich,

jedoch hatten Männer im Alter >45 Jahren ein höheres Risiko für das Auftreten von CU als Frauen (13).

Auch geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pathogenese und im Krankheitsverlauf werden zunehmend erkannt (13). Hinsichtlich des CU-Risikos ist eine Variante des Interleukin-23 (IL-23)-Rezeptors mit einem reduzierten CU-Risiko bei Frauen, aber nicht bei Männern assoziiert (14), während eine Variante des IL-10-Rezeptors mit einem erhöhten CU-Risiko bei Frauen, aber nicht bei Männern verbunden ist (15). Nach den Ergebnissen einer großen Umfrage unter Patientinnen mit CED, die zu ihren Symptomen rund um die Menstruation und Schwangerschaft befragt wurden, kam es bei Frauen mit CU im Vergleich zu denen mit Morbus Crohn häufiger zu einer Verschlechterung der Symptome während der Schwangerschaft ($p=0,02$) (16).

Klassifikation der CU

Die Klassifikation der CU erfolgt nach der Montreal-Klassifikation im Hinblick auf den Schweregrad der Erkrankung (nach Ausdehnung und Krankheitsaktivität) und systematisch entsprechend den Unterkategorien für die CU nach der deutschen Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10-GM)-Kodierung:

Montreal-Klassifikation nach Ausdehnung und Krankheitsaktivität

Die Klassifizierung des Schweregrades der Erkrankung erfolgt entsprechend der Montreal-Klassifikation auf der Grundlage der Anzahl der täglichen Stuhlgänge und dem Vorhandensein (oder Fehlen) von systemischen Entzündungszeichen, wie Fieber und Tachykardie (4).

Tabelle 3-1: Einteilung der CU entsprechend der Montreal-Klassifikation nach Ausdehnung und Krankheitsaktivität

Ausmaß/Schweregrad		Anatomie/Definition
E1	Proktitis	Limitiert auf das Rektum (distal des rektosigmoidalen Übergangs)
E2	Linksseitencolitis	Befall bis zur linken Flexur
E3	Ausgedehnte CU	Ausdehnung über die linke Flexur hinaus bis zur Pancolitis
S0	Klinische Remission	Asymptomatisch
S1	Leichte CU	≤4 Stuhlgänge/Tag (mit/ohne Blutbeimischung), Fehlen systemischer Erkrankungen, Entzündungsmarker (Erythrozyten-Sedimentationsrate, ESR) normal
S2	Mittelschwere CU	>4 Stuhlgänge/Tag, nur minimale Anzeichen systemischer Symptome
S3	Schwere CU	≥6 blutige Stuhlgänge/Tag, Pulsfrequenz ≥90 Schläge/min, Körpertemperatur ≥37,5°C, Hämoglobin <10,5 g/100 ml, ESR ≥30 mm/h
CU: Colitis ulcerosa; ESR: Erythrozyten-Sedimentationsrate; g: Gramm; h: Stunde; min: Minute; ml: Milliliter; mm: Millimeter Quelle: (17)		

Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD)-10

Die CU wird systematisch nach ICD-10-GM in Kapitel XI „Krankheiten des Verdauungssystems“ unter dem Code K51 „Colitis ulcerosa“ erfasst. In Tabelle 3-2 sind die Unterkategorien der CU dargestellt.

Tabelle 3-2: Unterkategorien der CU gemäß ICD-10-GM-Kodierung

ICD-10-Code	Beschreibung
K51.0	Ulzeröse (chronische) Pankolitis
K51.2	Ulzeröse (chronische) Proktitis
K51.3	Ulzeröse (chronische) Rektosigmoiditis
K51.4	Inflammatorische Polypen des Kolons
K51.5	Linksseitige Kolitis
K51.8	Sonstige Colitis ulcerosa
K51.9	Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet
CU: Colitis ulcerosa; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version	

Therapie

Grundsätzlich orientiert sich die Wahl der Therapie bei CU primär an dem Ausmaß der Erkrankung (Proktitis – Linksseitencolitis – ausgedehnte Colitis) und der klinischen Krankheitsaktivität (leicht bis mittelgradig bzw. schwer). Bei Nicht-Ansprechen auf eine konventionelle Therapie liegt eine komplizierte Verlaufsform vor (chronisch-persistierend oder chronisch-rezidivierend), die etwa 50% der Patienten mit CU betrifft (3). Eine weitere in Leitlinien verwendete Differenzierung ist die steroidabhängige und steroidrefraktäre Verlaufsform (1, 18).

Charakterisierung der Zielpopulation

Filgotinib ist angezeigt zur Behandlung 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 (19).

Aus der Gesamtpopulation des Anwendungsgebietes ergeben sich gemäß Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 08. Oktober 2020 zwei Teilpopulationen.

Patienten, die auf eine konventionelle Therapie (Teilpopulation a) oder auf ein Biologikum (Teilpopulation b) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben (20).

Nach Erhalt der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA erfolgte im Verlauf des Zulassungsverfahrens eine Präzisierung des ursprünglich geplanten Anwendungsgebietes von Jyseleca[®] (siehe unten gekennzeichnete Streichung von „oder einen JAK-Inhibitor“), die für die Erstellung des vorliegenden Nutzendossiers entsprechend berücksichtigt wurde: Filgotinib (Jyseleca[®]) ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU) bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie (Teilpopulation a) oder auf ein Biologikum (Teilpopulation b) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben (19). Die Wahl der zVT ändert sich hierdurch nicht.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die CU ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die eine kontinuierliche Schleimhautentzündung des Kolons verursacht und das Rektum und Kolon in unterschiedlichem Ausmaß betrifft (21). Der natürliche Verlauf der CU ist nicht vorhersagbar (22): Die Erkrankung verläuft schubweise oder kontinuierlich progredient und ist durch unvorhersehbare Verschlimmerungen, aber auch Remissionen gekennzeichnet (4).

Das primäre Ziel der CU-Therapie ist das schnelle Erreichen einer klinischen Remission und die Bewahrung einer langfristigen, steroidfreien, klinischen und endoskopischen Remission (1). Trotz der Fortschritte in der CU-Therapie gibt es Patienten, die diese Therapieziele nicht erreichen:

- Während mehr als die Hälfte der Patienten mit einer CU durch eine konventionelle Therapie mit Mesalazin und/oder Glukokortikoiden eine Remission erreichen und mit einer Erhaltungstherapie mit Mesalazin in Remission gehalten werden, haben etwa 50% der Patienten eine komplizierte Verlaufsform und sprechen nicht auf eine konventionelle Therapie an (3).
- Eine der Therapieoptionen für Patienten mit komplizierter Verlaufsform sind Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)-Inhibitoren, für die bei 19-58% der Patienten in klinischen Studien ein primäres Versagen der Anti-TNF- α -Induktionstherapie berichtet wird (22).
- Zusätzlich zu den Patienten mit primärem Therapieversagen brechen einige Patienten, die initial auf eine TNF- α -Inhibitor-Therapie ansprechen, diese schließlich aufgrund eines sekundären Therapieversagens (17-22%) oder einer Toxizität (<10%) ab, und 19-40% der Patienten benötigen eine Dosisescalation, um die Wirksamkeit zu erhalten (22). Ein sekundärer Verlust des Ansprechens auf TNF- α -Inhibitoren kann durch eine Erhöhung der Dosis oder Verringerung des Dosierungsintervalls oder einen Wechsel zu einem anderen Medikament erfolgreich überwunden werden (22). Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass das Therapieversagen bei Patienten mit einer Zweitlinien-TNF- α -Inhibitor-Therapie noch höher ist: In einer Meta-Analyse von Studien mit diesen Patienten lag der Anteil derjenigen, die die Behandlung aufgrund eines Verlust des Ansprechens abbrachen, am Ende des ersten Jahres bei 68-77% und am Ende des zweiten Jahres bei 82-90% (22).
- Für die monoklonalen Antikörper Vedolizumab und Ustekinumab werden in den für die Zulassung relevanten klinischen Studien 12-Monats-Remissionsraten von bis zu 44,8% vs. 15,9% (Vedolizumab vs. Placebo) (23) und bis zu 43,8% vs. 24% (Ustekinumab vs. Placebo) (24) berichtet, für den Januskinase (JAK)-Inhibitor Tofacitinib von bis zu 34,3% (5 mg-Dosis) und 40,6% (10 mg-Dosis) vs. 11,1% unter Placebo (25). Das bedeutet, dass auch mit diesen Therapieoptionen mehr als die Hälfte der CU-Patienten keine Remission erreicht.

Bedarf für neue Medikamente, um bei unzureichendem Ansprechen einen Therapiewechsel zu ermöglichen

In der klinischen Praxis besteht aufgrund der hohen Rate an unzureichendem oder fehlendem Ansprechen auf CU-Medikamente ein hoher medizinischer Bedarf (22). Das wird auch aus

Perspektive der Patienten deutlich: In einer Umfrage unter 256 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU aus elf europäischen Ländern waren 48% mit ihrer aktuellen Behandlung unzufrieden (22). Effektivität, lang anhaltende Wirksamkeit, schneller Wirkungseintritt und wenige Nebenwirkungen wurden von dieser Patientenkohorte als wichtig oder sehr wichtig erachtet (22).

Die Behandlung von Patienten mit CU mit dem Ziel, eine schnelle klinische Remission zu erreichen und eine langfristige, steroidfreie, klinische und endoskopische Remission zu bewahren, erfordert potenziell auch die Möglichkeit eines frühen Therapiewechsels, wenn die Therapieziele nicht erreicht werden. Bei Patienten mit primärem oder sekundärem Therapieversagen auf TNF- α -Inhibitoren kann ein Wechsel zu einem Biologikum mit einem anderen Wirkmechanismus oder zu einem Arzneimittel aus einer anderen Substanzklasse sinnvoll sein (22).

Der orale, präferenzielle Januskinase (JAK)1-Inhibitor Filgotinib deckt den bestehenden Bedarf und erweitert die Substanzklasse der JAK-Inhibitoren um eine solche Option zum Erreichen einer steroidfreien Remission. Filgotinib wird 1x täglich oral angewendet und hat einen schnellen Wirkungseintritt (26, 27). Die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts ist bei Patienten mit CU mit hoher Krankheitsaktivität ein wichtiges Kriterium für die Therapieauswahl (3).

Die nun vorliegende Evidenz aus der Studie SELECTION liefert im Hinblick auf die eingeschlossene Studienpopulation und Dauer wichtige neue Erkenntnisse für die Versorgung von Patienten mit CU (26). Bereits zu Woche 10 zeigte sich für die beiden Endpunkte Mayo Clinic Score (MCS) Remission und Endoskopie/rektale Blutungs-/Stuhlhäufigkeit (EBS) Remission statistisch signifikante Effekte von Filgotinib 200 mg gegenüber Placebo (detaillierte Ergebnisse der Studie SELECTION siehe auch Modul 4 A des vorliegenden Dossiers). Für Filgotinib 200 mg waren zudem die Raten für alle drei Endpunkte MCS Remission, EBS Remission sowie 6-Monate kortikosteroidfreie EBS Remission statistisch signifikant höher als die des vergleichenden Placebo-Arms.

Die Ergebnisse zur Sicherheit deuten auf eine gute Verträglichkeit hin (26). Die gute Verträglichkeit, zusammen mit der unkomplizierten oralen Einnahmeform, die gegenüber den subkutan oder als intravenöse Infusion verabreichten Therapeutika einen weiteren großen Vorteil darstellt, lässt eine hohe Akzeptanz bei den Patienten erwarten.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden.

Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Epidemiologische Daten zur Inzidenz und Prävalenz der CU in Deutschland stammen überwiegend aus dem Zeitraum von 1962-1995 und umfassen Datenerhebungen, die von 1962-1975 (28), 1980-1984 (29), 1980-1998 und 1991-1995 (30) sowie 1981-1984 (31) durchgeführt wurden. Aufgrund des Alters der Publikationen und der darin untersuchten Zeiträume sowie der abweichenden Patientenkohorten und unterschiedlichen Populationsgrößen werden diese Daten zur Ermittlung der Inzidenz und Prävalenz der CU nicht berücksichtigt.

Melderegister zur CU in Deutschland fehlen. Kucharzik et al. (2020b) weisen in einer aktuellen Übersichtsarbeit darauf hin, dass die Inzidenz und Prävalenz der CU vermutlich aufgrund der schlechten epidemiologischen Daten bei fehlenden Melderegistern in Deutschland **erheblich unterschätzt** wird (3). Als Grund für die Unterschätzung führen sie an, dass insbesondere Patienten mit leichter Erkrankung häufig durch den Hausarzt betreut werden und die Erkrankung gelegentlich als Reizdarm oder Hämorrhoidalleiden fehlgedeutet wird (3).

Inzidenz

Die epidemiologischen Daten, die zur CU in diesem Jahrhundert in Deutschland erhoben wurden, stammen aus einer populationsbasierten Studie von Ott et al. (2008) (32), die im Zeitraum vom 2004-2006 in der Oberpfalz durchgeführt wurde und die **altersstandardisierte Inzidenzrate** der CU (Neuerkrankungen pro 100.000 Personenjahre) mit **3,9 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen** (95% KI]: 3,2-4,7) angibt.

Den Annahmen von Kucharzik et al. (2020) zufolge beträgt die **Inzidenz der CU in Deutschland 4 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner** (3). Die höchste altersspezifische Inzidenz liegt bei den 25- bis 35-Jährigen (circa 4,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner) und eine geringere Zunahme jenseits des 55. Lebensjahres, so Kucharzik et al. (2020b) unter Bezug auf eine Übersichtsarbeit zur weltweiten Inzidenz und Prävalenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (3, 33, 34).

Für das vorliegende Dossier wird unter Berücksichtigung der aktuellsten verfügbaren Analyse von Ott et al. (2008) von einer jährlichen Inzidenz von 3,9 Neuerkrankungen pro 100.000 Personenjahren ausgegangen (32).

Prävalenz

Die **Prävalenz der CU in Deutschland beträgt mindestens 90 Fälle pro 100.000 Einwohner** (3). Kucharzik et al. (2020) gehen davon aus, dass derzeit circa 150.000 Patienten oder mehr mit CU in Deutschland leben. Als Quellen für Ihre Annahme nennen sie die Übersichtsarbeit von Baumgart (2009) sowie die bereits oben erwähnte prospektive, populationsbasierte Studie

von Timmer und Goebell (1999), die in einer urbanen Region in Deutschland durchgeführt wurde (30, 35). In einer systematischen Übersichtsarbeit populationsbasierter Studien zur weltweiten Inzidenz und Prävalenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen von Ng et al. (2017) wird die Prävalenz der CU mit 412 Fällen pro 100.000 Einwohner (unter Bezug von Daten aus Hessen) in Deutschland angegeben (33, 34).

Aktuellen Versichertendaten der Allgemeine Ortskrankenkasse (AOK) PLUS zufolge beträgt die alters-/geschlechts-spezifische Prävalenzrate 0,53% (Punktprävalenz, erhoben am 01. Januar 2019). Die Daten für die retrospektive Analyse wurden im Zeitraum vom 01. Januar 2015 bis 31. Dezember 2019 erhoben (36).

Eines der Ziele dieser retrospektiven Analyse von Mueller et al. (2021) war, die Prävalenz und Inzidenz der CU in Deutschland zu untersuchen. Für die Erhebung wurden Leistungsdaten einer regionalen deutschen Krankenkasse (AOK PLUS) im Zeitraum vom 01. Januar 2015 bis zum 31. Dezember 2019 verwendet. In dieser Analyse wurden kontinuierlich versicherte Personen (bzw. bis zum Tod im Analysezeitraum), mit mindestens zwei ambulanten, von einem Facharzt dokumentierten Diagnosen in zwei Quartalen innerhalb von 12 Monaten oder einer stationären Diagnose (ICD-10: K51) als CU-prävalent definiert. Die Patienten wurden als inzident im Jahr 2019 definiert, wenn die jeweiligen Selektionskriterien im Jahr 2019 beobachtet werden konnten, aber in den vorangegangenen vier Jahren keine CU-Diagnose dokumentiert wurde.

Die alters- und geschlechtsstandardisierte Punktprävalenz wurde am 01. Januar 2019 berechnet, die kumulative Inzidenz wurde für das Jahr 2019 ausgewertet. Die Standardisierung erfolgte anhand der Alters-/Geschlechtsverteilung innerhalb der Gesamtbevölkerung der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung (KM-6-Statistik), die ca. 90% der deutschen Gesamtbevölkerung abdeckt (36).

Die Prävalenzrate von 0,53% in dieser retrospektiven Analyse von AOK PLUS-Daten 2019 ist höher als die, die aus anderen Krankenkassen-Analysen berichtet wurde (36, 37).

In Ermangelung von Daten aus aktuellen populationsbasierten Studien wird für die Berechnungen im vorliegenden Dossier die von Ng et al. (2017) für Deutschland angegebene Prävalenz der CU mit 412 pro 100.000 Einwohner (Prävalenzrate 0,41%) und die Prävalenzrate aus der AOK PLUS-Analyse (0,53%) herangezogen und daraus das Mittel mit entsprechender Unter- und Obergrenze gebildet: **0,47% (0,41%-0,53%)** Diese Werte werden im Weiteren für die Ableitung der Zielpopulation verwendet.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Entwicklung der Inzidenz

Während die Inzidenz der CU in Europa und Nordamerika in den letzten Jahren stabil geblieben ist, steigt sie in Schwellenländern in Südamerika, Afrika und Südostasien in allen Altersgruppen an (33, 34). Innerhalb Europas gibt es einen deutlichen Ost-West-Gradienten mit einer deutlichen Zunahme der Inzidenz in den osteuropäischen Staaten (3, 38).

Für Deutschland zeigen die Daten aus populationsbasierten Analysen, dass sich die Inzidenz auf einem Niveau von 3,9 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner stabilisiert hat (32, 39). Daher wird auch in den nächsten Jahren ebenfalls von einer stagnierenden Inzidenz im Bereich von 3,9 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner ausgegangen.

Tabelle 3-3: 5-Jahres-Prognose für die 1-Jahres-Prävalenz der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei Patienten ≥ 18 Jahre

Jahr	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Inzidenzrate (Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner)	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
CU: Colitis ulcerosa						

Entwicklung der Prävalenz

Konkrete Prognosen für die Entwicklung der Prävalenz der CU in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre sind nicht verfügbar. Auf Basis von Krankenkassendaten der Barmer GEK, die 2012 publiziert wurden (39), wurde bereits eine kontinuierliche Steigerung der Prävalenz der CU gegenüber den Vorjahren erwartet. In den Daten der Barmer GEK wurde im Zeitraum zwischen 2008 und 2010 ein Anstieg von 304 auf 327 Fälle pro 100.000 Versicherte festgestellt, was einer jährlichen Wachstumsrate von ca. 3,8% entspricht (39). Diese Prognose einer steigenden Prävalenz wird auch durch die aktuelle Analyse von AOK PLUS-Daten 2019 (36) bestätigt, die zum Stichtag 01. Januar 2019 eine standardisierte Prävalenzrate von 5,29 Fällen/1.000 Personen (529 Fällen/100.000 Personen) berichten. Die Standardisierung bei Müller et al. (2021) erfolgte anhand der Alters-/Geschlechtsverteilung innerhalb der Grundgesamtheit der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung (KM-6-Statistik), die ca. 90% der deutschen Gesamtbevölkerung abdeckt (36).

Da alternative Schätzungen fehlen, wird die Rate von 3,8% von Stallmach et al. (2012) für die Hochrechnung der Prävalenz der CU in den nächsten fünf Jahren (2022-2027) herangezogen. Ausgehend von der Prävalenzrate von (529 Fällen/100.000 Personen) für das Jahr 2019 auf Basis der AOK PLUS-Daten 2019 (36) und unter Annahme einer jährlichen Steigerung von 3,8% (39) ergeben sich folgende Zahlen:

Tabelle 3-4: Prognosen für die Prävalenz der CU inklusive der 5-Jahres-Prognose für die Jahre 2022-2027

Jahr	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Prävalenz (pro 100.000 Versicherte)	529	549	570	592	614	638	662	687	713
CU: Colitis ulcerosa									

Die Schätzwerte sind mit erheblicher Unsicherheit behaftet, da die Hochrechnungen auf unterschiedlichen Krankenkassenkollektiven mit gesetzlich Versicherten und nicht auf Daten der gesamten deutschen Bevölkerung beruhen. Zudem stammen die Datenerhebungen aus unterschiedlichen Erhebungszeiträumen. Die Verfügbarkeit spezifischer Diagnose- und innovativer Behandlungsmöglichkeiten könnte sich auf die Zahl der neu diagnostizierten Patienten auswirken und zu einer höheren Prävalenz führen, sodass die hier dargestellten Zahlen insgesamt in einer Unterschätzung der Prävalenz resultieren könnten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Filgotinib		
Teilpopulation a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.	5.500-11.956	4.892-10.539
Teilpopulation b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α - Inhibitor oder Integrin- Inhibitor oder Interleukin- Inhibitor), unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.	5.500-11.956	4.892-10.539
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zielpopulation gemäß Zulassung

Filgotinib ist angezeigt zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer aktiver CU bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie (Teilpopulation a) oder auf ein

Biologikum (Teilpopulation b) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.

Die Ermittlung der Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet erfolgt in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben sind.

Schritt 1: Bevölkerung Deutschlands ab 18 Jahren

Zur Berechnung der Patientenzahl mit CU wird als Basis die deutsche Gesamtbevölkerung zum Stichtag 30. Juni 2021 (83.129.285 Personen) und davon die Bevölkerung ≥ 18 Jahren (**69.412.953 Personen**, Stand 2020: 83,5%) herangezogen (40, 41).

Schritt 2: Anzahl der Patienten mit einer CU

Auf Basis des Mittelwertes für die Prävalenzrate 0,47% (0,41%-0,53%) wird die Anzahl der Personen ≥ 18 Jahren mit CU in Deutschland ermittelt. Demnach ergibt sich eine Anzahl von **326.241 Personen (284.593-367.889 Personen)** ≥ 18 Jahren mit CU in Deutschland.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten mit CU in Deutschland

	Mittelwert	Untergrenze	Obergrenze
Prävalenzraten CU in Deutschland [%]	0,47%	0,41% (33)	0,53% (36)
Anzahl der CU-Patienten ≥ 18 Jahren	326.241	284.593	367.889
CU: Colitis ulcerosa			

Schritt 3: Anzahl der Patienten mit aktiver CU, für die die Behandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor angezeigt ist.

Der Anteil der mit fortgeschrittenen Therapien sowohl ambulant als auch stationär behandelten Patienten (Biologika Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Vedolizumab und JAK-Inhibitor Tofacitinib) wurde in einer retrospektiven Analyse von AOK PLUS-Daten 2019 (Beschreibung siehe Abschnitt 3.2.1) evaluiert und betrug **6,5%** (36). Fortgeschrittene Therapien wurden nur bei einer Minderheit der Patienten verschrieben, die im Allgemeinen jünger (44,1 Jahre [95%-KI: 43,9-46,0] vs. 61,7 Jahre [95%-KI: 61,3 Jahre vs. 62,0 Jahre]) waren und weniger Komorbiditäten hatten (Charlson Comorbidity Index, CCI 1,2 [95%-KI: 1,0-1,13] vs. CCI 2,4 [95%-KI: 2,3-2,4]) als Patienten, die keine fortgeschrittenen Therapien erhielten (36).

Der von Mueller et al (2021) berichtete Anteil von 6,5% mit fortgeschrittenen Therapien behandelte Patienten ist höher als der Anteil von **3,9%**, der in dem Arzneimittelreport der Barmer GEK 2016 für die mit einem Biologikum behandelten Patienten berechnet wurde (42) und der hier als Untergrenze angenommen wird.

Die Anteilswerte von der unteren (3,9%) und der oberen Grenze (6,5%) werden mit den entsprechenden Patientenzahlen aus Schritt 2 multipliziert.

$$284.854 \times 3,9\% = \mathbf{11.099}$$

$$324.274 \times 6,5\% = \mathbf{23.913}$$

Tabelle 3-7: Anzahl erwachsener Patienten mit einer aktiven CU-Erkrankung, für die die Behandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor angezeigt ist

	Untergrenze	Obergrenze
Anteil erwachsener Patienten mit einer CU-Erkrankung, für die die Behandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor angezeigt ist	3,9% (42)	6,5% (36)
Anzahl der CU-Patienten ≥ 18 Jahren	11.099	23.913
CU: Colitis ulcerosa; JAK: Januskinase		

Schritt 4: Anteil der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mit aktiver CU, für die die Behandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor angezeigt ist.

Die Ergebnisse aus Schritt 3 werden mit dem Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung in Deutschland (**88,1%**) multipliziert (43).

$$\text{Untere Grenze: } 11.099 \times 88,1\% = \mathbf{9.783}$$

$$\text{Obere Grenze: } 23.913 \times 88,1\% = \mathbf{21.078}$$

Tabelle 3-8: Anzahl erwachsener Patienten in der GKV mit einer aktiven CU-Erkrankung, für die die Behandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor angezeigt ist

	Untergrenze	Obergrenze
Anzahl der CU-Patienten ≥ 18 Jahren in der GKV mit einer CU-Erkrankung, für die eine Behandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor angezeigt ist	9.783	21.078
CU: Colitis ulcerosa; JAK: Januskinase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Für Schritt 5 wird der Anteil der beiden Teilpopulationen a) und b) näherungsweise aus Literaturdaten ermittelt, die schon in Abschnitt 3.2.2 („Therapeutischer Bedarf“) beschrieben wurden. Aufgrund der belastbareren Datenlage für Teilpopulation b) wird so vorgegangen, dass zunächst die Darstellung für Teilpopulation b) erfolgt und dann im Umkehrschluss die Herleitung für Teilpopulation a) erfolgt.

Schritt 5 Teilpopulation b): Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Inhibitor oder Integrin-Inhibitor oder

Interleukin-Inhibitor), unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.

- Für TNF- α -Inhibitoren wird für 19%-58% der Patienten in klinischen Studien ein primäres Versagen der Anti-TNF- α -Induktionstherapie berichtet (44) (22). Real-Life-Daten zufolge erreichen weniger als ein Drittel (d. h. <33,3%) der CU-Patienten mit TNF- α -Inhibitoren (Adalimumab, Golimumab oder Infliximab) eine klinische Remission, die länger als drei Monate anhält (22).
- Zusätzlich zu den Patienten mit primärem Therapieversagen brechen einige Patienten, die initial auf eine TNF- α -Inhibitor-Therapie ansprechen, diese schließlich aufgrund eines sekundären Therapieversagens (17%-22%) oder einer Toxizität (<10%) ab, und 19%-40% der Patienten benötigen eine Dosisescalation, um die Wirksamkeit zu erhalten (22). Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass das Therapieversagen bei Patienten mit einer Zweitlinien-TNF- α -Inhibitor-Therapie noch höher ist: In einer Meta-Analyse von Studien mit diesen Patienten lag der Anteil derjenigen, die die Behandlung aufgrund eines Verlust des Ansprechens abbrachen, am Ende des ersten Jahres bei 68%-77% und am Ende des zweiten Jahres bei 82%-90% (22).

Die Daten zu dem Abbruch einer Therapie mit TNF- α -Inhibitoren aufgrund von Toxizitäten oder primärem oder sekundärem Therapieversagen umfassen somit in diesen Quellen eine Spanne von 10%-90%.

- Für die monoklonalen Antikörper Vedolizumab und Ustekinumab werden in den für die Zulassung relevanten klinischen Studien 12-Monats-Remissionsraten von bis zu 44,8% (Vedolizumab) (23) und bis zu 43,8% (Ustekinumab) (24) berichtet, für den Januskinase (JAK)-Inhibitor Tofacitinib von bis zu 34,3% (5 mg-Dosis) und 40,6% (10 mg-Dosis) (25). Das bedeutet, dass auch mit diesen Therapieoptionen mehr als die Hälfte der CU-Patienten keine Remission erreicht.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass es **etwa 50%** der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU gibt, die auf ein Biologikum (TNF- α -Inhibitor oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben. Dieser Wert ist mit Unsicherheit behaftet und stellt möglicherweise eine Unterschätzung dar.

Die Ergebnisse aus Schritt 4 werden mit dem Anteil von 50% multipliziert.

Untere Grenze: $9.783 \times 50\% = \mathbf{4.892}$

Obere Grenze: $21.078 \times 50\% = \mathbf{10.539}$

Tabelle 3-9: Anzahl erwachsener Patienten mit einer CU-Erkrankung, welche auf eine Therapie mit einem Biologikum (TNF- α -Inhibitor oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-

Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben

	Untergrenze	Obergrenze
Anteil Patienten mit einer CU-Erkrankung, die auf ein Biologikum (TNF- α -Inhibitor oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor), unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben (Teilpopulation b)	50%	50%
CU-Patienten	4.892	10.539
CU: Colitis ulcerosa; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha		

Schritt 5: 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 gezeigt haben.

Die in Schritt 5 dargestellte Teilpopulation b) repräsentiert diejenigen Patienten, die zwar für eine Erstlinienbehandlung mit einem Biologikum in Frage kommen, jedoch unzureichend darauf angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben. Daher ist davon auszugehen, dass zuvor 50% der Patienten unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gezeigt haben (Teilpopulation a).

Die Ergebnisse aus Schritt 4 – für die bereits aus Schritt 3 der Anteil der GKV-Patienten berücksichtigt war – werden mit dem Anteil von 50% multipliziert.

Untere Grenze: $9.783 \times 50\% = \mathbf{4.892}$

Obere Grenze: $21.078 \times 50\% = \mathbf{10.539}$

Tabelle 3-10: Anzahl erwachsener Patienten mit einer CU-Erkrankung, welche auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben (Teilpopulation a)

	Untergrenze	Obergrenze
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben (Teilpopulation a)	50%	50%
CU-Patienten	4.892	10.539
CU: Colitis ulcerosa		

Insgesamt ist die Annahme mit einem 50%-Anteil für Teilpopulation b) und der im Umkehrschluss abgeleitete 50%-Anteil für Teilpopulation a) mit erheblicher Unsicherheit behaftet.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Filgotinib	Teilpopulation a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.	Zusatznutzen nicht belegt.	4.892-10.539
	Teilpopulation b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Inhibitor oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin- Inhibitor), unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.	Zusatznutzen nicht belegt.	4.892-10.539
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Es konnten keine Patienten in der Zielpopulation identifiziert werden, für die nach den Maßgaben des Nutzenbewertungsverfahrens ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen nach § 35a SGB V nachgewiesen werden kann.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode

der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für den Abschnitt 3.2 wurden Publikationen, Lehrbücher sowie deutsche und europäische Leitlinien zur CU herangezogen.

Zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden Übersichtsartikel und die deutsche S3-Leitlinie verwendet. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der CU sowie der Herleitung der Populationen wurden vorhergehende frühe Nutzenbewertungen und die dazugehörigen G-BA-Beschlüsse berücksichtigt sowie eine orientierende Recherche in PubMed durchgeführt. Die Bestimmung der Bevölkerungsgröße in Deutschland, des Anteils erwachsener Patienten sowie des Anteils GKV-versicherter Patienten erfolgte auf der Grundlage verfügbarer Daten des Bundesgesundheitsministeriums bzw. des Statistischen Bundesamtes.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa–Living Guideline. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2020;58(12):e241-e326.
2. Porter RJ, Kalla R, Ho G-T. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. F1000Research. 2020;9.

3. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengießer K, Dignass A. Ulcerative Colitis--Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Deutsches Aerzteblatt International*. 2020;117.
4. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, WJ S. Ulcerative Colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606-19.
5. Osterman M, Lichtenstein G. Ulcerative Colitis. In: M F, LS F , (Hrsg.) BL (Hrsg.). *Sleisengers and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016.
6. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, al e. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(11):1462-71.
7. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1991;26(12):1247-56.
8. Monstad IL, Solberg IC, Cvancarova M, Hovde O, Henriksen M, Huppertz-Hauss G, et al. Outcome of ulcerative colitis 20 years after diagnosis in a prospective population based inception cohort from South-Eastern Norway, the IBSEN study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020.
9. Etchevers MJ, Aceituno M, García-Bosch O, Ordás I, Sans M, Ricart E, et al. Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(9):1320-5.
10. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2009;44(4):431-40.
11. Jess T, Gamborg M, Munkholm P, Sørensen TI. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *American Journal of Gastroenterology*. 2007;102(3):609-17.
12. Shah Shailja C, Khalili H, Gower C, Olen O, Benchimol Eric I, Lynge E, et al. Sex-based Differences in Incidence of Inflammatory Bowel Diseases-Pooled Analysis of Population-based Studies from Western Countries. 2018.
13. Rustgi SD, Kayal M, Shah SC. Sex-based differences in inflammatory bowel diseases: a review. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2020;13:1756284820915043.
14. Lin Z, Poritz L, Franke A, Li T-Y, Ruether A, Byrnes KA, et al. Genetic association of nonsynonymous variants of the IL23R with familial and sporadic inflammatory bowel disease in women. *Digestive diseases and sciences*. 2010;55(3):739-46.
15. Tedde A, Laura Putignano A, Bagnoli S, Congregati C, Milla M, Sorbi S, et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms influence susceptibility to ulcerative colitis in a gender-specific manner. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2008;43(6):712-8.
16. Rolston VS, Boroujerdi L, Long MD, McGovern DP, Chen W, Martin CF, et al. The influence of hormonal fluctuation on inflammatory bowel disease symptom severity—a cross-sectional cohort study. *Inflammatory bowel diseases*. 2018;24(2):387-93.
17. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian journal of gastroenterology*. 2005;19(Suppl A):5A-36A.
18. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(7):769-84.

19. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Jyseleca® (Filgotinib) 100 mg/ 200 mg Filmtabletten. Stand: November 2021.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-222. 2020.
21. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(6):649-70.
22. Danese S, Allez M, van Bodegraven AA, Dotan I, Gisbert JP, Hart A, et al. Unmet medical needs in ulcerative colitis: an expert group consensus. *Digestive Diseases*. 2019;37(4):266-83.
23. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(8):699-710.
24. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johans J, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(13):1201-14.
25. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1723-36.
26. Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Jr., Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10292):2372-84.
27. Danese S, Hibi T, Ritter T, Dinoso J, Hsieh J, Yun C, et al. OP37 Rapidity of symptom improvements during filgotinib induction therapy in patients with Ulcerative Colitis: Post hoc analysis of the phase 2b/3 SELECTION study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021;15(Supplement_1):S034-S5.
28. Brandes J, Lorenz-Meyer H. Epidemiologische Aspekte zur Enterocolitis regionalis Crohn und Colitis ulcerosa in Marburg/Lahn (FRG) zwischen 1962 und 1975 [Epidemiologic aspects of Crohn regional enterocolitis and ulcerative colitis in Marburg/Lahn (West Germany) between 1962 and 1975]. *Z Gastroenterology*. 1983;21(2):69-78.
29. Dirks E, Förster S, Thom M, Quebe-Fehling E, Goebell H. Prospektive Untersuchung von Inzidenz und Prävalenz der Colitis ulcerosa in einer Grossstadtbevölkerung in Deutschland (Westliches Ruhrgebiet). *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 1994;32(6):332-7.
30. Timmer A, Goebell H. Incidence of ulcerative colitis, 1980-1995--a prospective study in an urban population in Germany. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 1999;37(11):1079-84.
31. Daiss W, Scheurlen M, Malchow H. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the county of Tübingen (West Germany). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1989;24(sup170):39-43.
32. Ott C, Obermeier F, Thieler S, Kemptner D, Bauer A, Schölmerich J, et al. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2008;20(9):917-23.

33. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017;390(10114):2769-78.
34. Department of Error. Erratum for: *Lancet*. 2018 Dec 23;390(10114):2769-2778. PMID: 33010847. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2020;396(10256):e56.
35. Baumgart D. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int* 2009. 2009;106:123–33.
36. Mueller S, Khalid J, Patel H, Wilke T, Dittmar A. A retrospective claims analysis on the prevalence and incidence of ulcerative colitis in Germany and the frequency of advanced therapy use. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021;15(Supplement_1):S587–S8.
37. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Modul 3B: "Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben". 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2552/2018-08-14_Modul3B_Tofacitinib.pdf. [Zugriff am: 20.05.2021]
38. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East–West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588-97.
39. Stallmach A, Häuser W, L'hoest H, Marschall U. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung. *Barmer GEK Gesundheitswesen aktuell*. 2012:286-309.
40. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand nach Nationalität und Geschlecht zum Stichtag 30.06.2021. 2021 [cited 2021 04.10.]; Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
41. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand nach Altersgruppen Stand 21. Juni 2021. 2021 [cited 2021 04.10.]; Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>.
42. Grandt D, Schubert I. *Barmer GEK Arzneimittelreport 2016*. Siegburg: Asgard Verlagsservice GmbH. 2016:132-75.
43. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln- 6a. Versicherte (Mitglieder und mitversicherte Angehörige) Stand: März 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf. [Zugriff am: 25.05.2021]
44. Gordon JP, McEwan PC, Maguire A, Sugrue DM, Puelles J. Characterizing unmet medical need and the potential role of new biologic treatment options in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review and clinician surveys. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2015;27(7):804.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Allgemeine Vorbemerkungen

Kontinuierlicher Therapiebedarf einer chronischen Erkrankung

Bei der vorliegenden Indikation CU handelt es sich um eine chronische und lebenslang bestehende Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. In den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels (zbAM) Filgotinib sowie der betrachteten zVT sind keine maximalen Anwendungsdauern festgelegt. Daher wird von einer Dauertherapie ohne zeitliche Begrenzung ausgegangen. Dementsprechend werden die Kosten sowohl für das zbAM Filgotinib als auch die zVT für einen Jahreszeitraum dargestellt. Durch die Standardisierung des Behandlungszeitraums auf ein Jahr kann die Vergleichbarkeit der Therapiekosten sachgerechter dargestellt werden. Gemäß der Fachinformationen der in diesem Dossier dargestellten zVT (Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Ustekinumab, Tofacitinib und Vedolizumab), bedarf es zur Einleitung der Therapie einer Induktionsdosis mit einer von der Erhaltungsdosis abweichenden Dosierung oder Frequenz (1-11). Dadurch ist eine Behandlung im 1. Jahr (Induktionsjahr) in zwei Phasen aufgeteilt (Induktions- und Erhaltungsphase) und hier entsprechend dargestellt. In den Folgejahren erhält der Patient die gemäß Fachinformation empfohlene Erhaltungsdosis.

Induktionsjahr

Das erste Behandlungsjahr (Induktionsjahr) der zVT besteht aus zwei Phasen: Induktions- und Erhaltungsphase. In der Induktionsphase erhält der Patient das jeweilige Arzneimittel einen vorab definierten Zeitraum in einer abweichenden, in der Regel höheren, Dosierung (=Induktionsdosis). In der anschließenden Erhaltungsphase erhält der Patient die standardmäßig vorgesehene Erhaltungsdosis, die in regelmäßigen Abständen in der gleichen Dosierung verabreicht wird (=Erhaltungsdosis). Die Induktionsphase stellt gegenüber den Folgejahren einen höheren Verbrauch des Arzneimittels dar. Für das zbAM Filgotinib besteht die Besonderheit zur Berücksichtigung von Induktions- und Folgejahren nicht.

Folgejahre mit Berücksichtigung einer möglichen Dosisescalation

Gemäß den Fachinformationen des zbAM und der zVT erfolgt die Erhaltungstherapie der CU in den Folgejahren (ab dem zweiten Jahr) kontinuierlich in den vorgesehenen Behandlungsintervallen und Dosierungen. Der TNF- α -Inhibitor Adalimumab, der Interleukin-

Inhibitor Ustekinumab und der Integrin-Inhibitor Vedolizumab weist die Fachinformation in der Erhaltungsphase auf, dass bei Nicht-Ansprechen auf die vorgesehene Erhaltungsdosis oder einem Wirkverlust, die Dossierung angepasst werden kann. Der Patient erhält dabei eine höhere Dosis in Form einer erhöhten Wirkstoffmenge des Arzneimittels pro Gabe oder die Verabreichung erfolgt in erhöhter Frequenz. Bei der sogenannten „Dosisescalation“ kumuliert sich daher die verabreichte Wirkstoffmenge und eröffnet die Möglichkeit den Jahresverbrauch in einer Spanne auszuweisen. Dabei stellt die gemäß Fachinformation vorgesehene Erhaltungsdosis die Untergrenze und die Dosierung der Dosisescalation die Obergrenze dar. Gemäß Danese et al. (2019) wurde festgestellt, dass bei rund 19-40% der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU in den ersten zwei Jahren eine Dosisanpassung erfolgt (12). Aufgrund des hohen Anteils der Nicht-Ansprecher bzw. der Patienten, die während der Erhaltungstherapie einen Wirkverlust aufweisen, ist es wichtig die Anwendungsmöglichkeit der Dosisescalation bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten zu berücksichtigen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ¹	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ¹	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
JAK-Inhibitoren	Filgotinib	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr 1x täglich 200 mg	365	1
			Folgejahre 1x täglich 200 mg		
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
JAK-Inhibitoren	Tofacitinib	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr <u>Induktionsdosis</u> (8 Wochen) 2x täglich 10 mg	Induktionsjahr <u>Induktionsdosis</u> 112	1
			<u>Erhaltungsdosis</u> 2x täglich 5 mg	<u>Erhaltungsdosis</u> 618	
			Folgejahre 2x täglich 5 mg	730	
TNF- α -Inhibitoren	Adalimumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr <u>Induktionsdosis</u> 2x 80 mg (Woche 0) 1x 80 mg (Woche 2)	Induktionsjahr <u>Induktionsdosis</u> 3	1
			<u>Erhaltungsdosis</u> 40 mg jede 2. Woche	<u>Erhaltungsdosis</u> 24	
			Folgejahre (Dosiseskulation) 40 mg jede 2. Woche (40 mg jede Woche oder 80 mg jede 2. Woche)	Folgejahre (Dosiseskulation) 26 (52)	
	Golimumab ²	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr <u>Induktionsdosis</u> (6 Wochen) 200 mg (Woche 0) 100 mg (Woche 2)	Induktionsjahr <u>Induktionsdosis</u> 3	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ¹	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ¹	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
			50 mg (Woche 6) <u>Erhaltungsdosis</u> 50 mg (jede 4. Woche)	<u>Erhaltungsdosis</u> 11	
			Folgejahre 50 mg (jede 4. Woche)	Folgejahre 13	
Infliximab		Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr <u>Schema 1³ [i.v.]</u> <u>Induktionsdosis</u> 5 mg/kg (Woche 0) 5 mg/kg (Woche 2) 5 mg/kg (Woche 6) <u>Schema 1 [i.v.]</u> <u>Erhaltungsdosis</u> 5 mg/kg [i.v.] jede 8. Woche	Induktionsjahr <u>Schema 1 [i.v.]</u> <u>Induktionsdosis</u> 3 [i.v.] <u>Schema 1 [i.v.]</u> <u>Erhaltungsdosis</u> 5 [i.v.]	1
			<u>Schema 2 [i.v.+s.c.]</u> <u>Induktionsdosis</u> 5 mg/kg (Woche 0) [i.v.] 5 mg/kg (Woche 2) [i.v.]	<u>Schema 2 [i.v.+s.c.]</u> <u>Induktionsdosis</u> 2 [i.v.]	
			<u>Schema 2 [i.v.+s.c.]</u> <u>Erhaltungsdosis</u> 120 mg [s.c.] jede 2. Woche	<u>Schema 2 [i.v.+s.c.]</u> <u>Erhaltungsdosis</u> 23 [s.c.]	
			Folgejahre <u>Schema 1 [i.v.]</u> 5 mg/kg [i.v.] jede 8. Woche <u>Schema 2 [s.c.]</u> 120 mg [s.c.] jede 2. Woche	Folgejahre <u>Schema 1 [i.v.]</u> 7 [i.v.] <u>Schema 2 [i.v.+s.c.]</u> 26 [s.c.]	
Interleukin-Inhibitoren	Ustekinumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer	Induktionsjahr <u>Induktionsdosis</u> 390 mg [i.v.]	Induktionsjahr <u>Induktionsdosis</u> 1 [i.v.]	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ¹	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ¹	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	<u>Erhaltungsdosis</u> 90 mg [s.c.] (8 Wochen nach i.v.; danach jede 12. Woche)	<u>Erhaltungsdosis</u> 4 [s.c.]	
			Folgejahre (Dosiseskulation) [s.c.] 90 mg [s.c.] jede 12. Woche (90 mg [s.c.] jede 8. Woche)	Folgejahre (Dosiseskulation) [s.c.] 5 (7) [s.c.]	1
Integrin-Inhibitoren	Vedolizumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr <u>Schema 1 [i.v.+s.c.]</u> <u>Induktionsdosis</u> 300 mg [i.v.] (Woche 0) 300 mg [i.v.] (Woche 2) <u>Erhaltungsdosis</u> 108 mg [s.c.] (4 Wochen nach [i.v.]; danach jede 2. Woche)	Induktionsjahr <u>Schema 1 [i.v.+s.c.]</u> <u>Induktionsdosis</u> 2 [i.v.] <u>Erhaltungsdosis</u> 24 [s.c.]	1
			<u>Schema 2 [i.v.]</u> <u>Induktionsdosis</u> 3x 300 mg [i.v.] (6 Wochen) 300 mg (Woche 0) 300 mg (Woche 2) 300 mg (Woche 6) <u>Erhaltungsdosis</u> 300 mg [i.v.] jede 8. Woche	<u>Schema 2 [i.v.]</u> <u>Induktionsdosis</u> 3 [i.v.] <u>Erhaltungsdosis</u> 5 [i.v.]	
			Folgejahre (Dosiseskulation) <u>Schema 1 [s.c.]</u> 108 mg [s.c.] jede 2. Woche	Folgejahre (Dosiseskulation) <u>Schema 1 [s.c.]</u> 26 [s.c.]	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ¹	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ¹	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		Schema 2 [i.v.] 300 mg [i.v.] jede 8. Woche (300 mg [i.v.] jede 4. Woche)	Schema 2 [i.v.] 7 (13) [i.v.]	
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>¹Im Folgenden werden die Erhaltungsdosis und die Dosisescalation als Spanne dargestellt, wobei die Eskalation in Klammern steht.</p> <p>²Golimumab wird laut Fachinformation in Abhängigkeit des Körpergewichts dosiert und verabreicht: Es wird zwischen a) bis 80 kg Körpergewicht und b) 80 kg oder mehr unterschieden. Für die Berechnung des Verbrauchs wird mit dem Durchschnittsgewicht (ca. 77 kg) eines Patienten in Deutschland gerechnet. (4, 13).</p> <p>³Schema 1/Schema 2: Gemäß FI kann die Verabreichung von Infliximab und Vedolizumab sowohl i.v. als auch s.c. oder kombiniert erfolgen. Die Möglichkeiten werden als Schema 1 bzw. Schema 2 dargestellt. Dabei stellt die Nummerierung keine präferierte Verabreichungsform dar, sondern ist eine fortlaufende Nummerierung.</p> <p>FI: Fachinformation i.v.: Intravenös; JAK: Januskinase; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; s.c.: Subkutan; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-12 wurden gemäß den entsprechenden Fachinformationen und unter Berücksichtigung des zugelassenen Anwendungsgebiets erstellt (1-11, 14).

Zur Berechnung des Jahresverbrauchs körpergewichtsabhängiger Arzneimitteldosierungen werden die durchschnittlichen Körpermaße eines deutschen Erwachsenen des Mikrozensus herangezogen (13). Es wird somit von einem durchschnittlichen Körpergewicht von ca. 77 kg ausgegangen. Gemäß Fachinformation sehen Infliximab [i.v.], Golimumab und Ustekinumab [i.v.] eine gewichtsbezogene Dosierung vor (4, 6, 7).

Zu bewertendes Arzneimittel

Filgotinib

Jyseleca® (Filgotinib) ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver CU 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.

Die empfohlene Dosierung von Filgotinib für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU beträgt für eine Induktionsbehandlung und Erhaltungstherapie 200 mg einmal täglich. Filgotinib wird von dem Patienten als Filmentablette oral eingenommen. Bei

Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] 15 bis <60 ml/min) wird eine Dosis von 100 mg Filgotinib einmal täglich empfohlen.

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die während der ersten zehn Behandlungswochen keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen zeigen, kann eine Induktionstherapie mit 200 mg Filgotinib einmal täglich über zwölf zusätzliche Wochen eine Symptomlinderung bewirken.

Aus der Fachinformation für Filgotinib ergibt sich eine Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Patient und Jahr (14).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tofacitinib

Der JAK-Inhibitor Tofacitinib ist zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver CU bei erwachsenen Patienten zugelassen, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (9).

Gemäß Fachinformation wird Tofacitinib in der Induktionsphase über acht Wochen zweimal täglich in einer Dosis von jeweils 10 mg oral verabreicht. In der Erhaltungsphase sowie den Folgejahren wird Tofacitinib zweimal täglich in einer Dosis von jeweils 5 mg oral verabreicht (9). Aufgrund der zweimal täglichen Gabe ergeben sich im Jahr 730 Behandlungen.

Adalimumab

Adalimumab ist zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver CU bei erwachsenen Patienten zugelassen, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA) unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist (1, 2).

Die empfohlene initiale Gabe für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU beträgt 160 mg Adalimumab (Woche 0). Dabei können die Injektionen dem Patienten entweder mit zwei Injektionen von jeweils 80 mg innerhalb eines Tages oder als eine Injektion pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden.

Die zweite Gabe in der Induktionsphase erfolgt in Woche 2 in einer Dosis von 80 mg (1, 2).

In der Erhaltungsphase beträgt die empfohlene Dosis Adalimumab 40 mg als subkutane [s.c.] Injektion und sollte dem Patienten jede zweite Woche verabreicht werden. Es wird im Induktionsjahr von insgesamt 27 Behandlungen pro Jahr ausgegangen: das Behandlungsintervall in der Erhaltungstherapie ist zweiwöchig und in der Initialphase werden drei Injektionen an zwei bis drei Tagen verabreicht.

Bei Patienten, bei denen während der Behandlung mit Adalimumab in der Erhaltungsphase ein Wirkverlust auftritt, kann die Dosierung auf 40 mg Adalimumab wöchentlich oder 80 mg jede zweite Woche erhöht werden (1, 2). In diesem Fall wird von der sogenannten „Dosisescalation“

gesprochen. Aus diesem Grund ergibt sich eine Spanne von insgesamt 26-52 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

Golimumab

Golimumab ist zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver CU bei erwachsenen Patienten zugelassen, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-MP oder AZA unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist (4, 5).

Golimumab wird bei Patienten mit weniger als 80 kg in der Induktionsphase mit einer initialen Dosierung von 200 mg als Injektion begonnen, gefolgt von 100 mg Golimumab nach zwei Wochen und 50 mg Golimumab nach sechs Wochen (4, 5).

In der Erhaltungsphase wird Golimumab mit einer empfohlenen Dosierung von 50 mg alle vier Wochen s.c. verabreicht (4). Im ersten Jahr erfolgen demnach nach der Induktionsdosis elf Gaben in der Erhaltungsdosis. Im Folgejahr ergeben sich pro Patient insgesamt 13 Behandlungen.

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 80 kg oder mehr wird Golimumab mit einer initialen Dosis von 200 mg verabreicht, gefolgt von 100 mg nach zwei Wochen und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 100 mg alle vier Wochen. Dieses Behandlungsschema wird im Folgenden nicht für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen.

Infliximab

Infliximab ist zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver CU bei erwachsenen Patienten zugelassen, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-MP oder AZA unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist (6).

Infliximab liegt in zwei unterschiedlichen Applikationsformen vor, i.v. und s.c.

Infliximab wird in der Induktionsphase mit einer Dosis von 5 mg/kg als i.v. Infusion verabreicht, gefolgt von einer weiteren Infusion nach jeweils zwei und sechs Wochen nach der ersten Infusion. Danach wird dem Patienten in der Erhaltungsphase alle acht Wochen eine Infusion verabreicht. Es ergeben sich somit im Jahr insgesamt acht i.v.-Behandlungen.

Eine s.c Applikationsform unterscheidet sich dahingehend, dass der Patient vier Wochen nach der letzten Verabreichung von zwei i.v.-Applikationen alle zwei Wochen 5 mg/kg s.c. Infliximab erhält (3). Es ergeben sich somit im ersten Behandlungsjahr zwei i.v.- und 23 s.c.-Verabreichungen.

Die Erhaltungsphase in den Folgejahren besteht entweder aus einer Dosierung von 5 mg/kg i.v. Infliximab jede achte Woche (sieben Behandlungen) oder einer Dosierung von 120 mg s.c. Infliximab jede zweite Woche (26 Behandlungen).

Ustekinumab

Der Interleukin-Inhibitor Ustekinumab ist zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver CU bei erwachsenen Patienten zugelassen, 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 (7).

Ustekinumab wird in der Induktionsphase bei Patienten mit einem Körpergewicht von >55 kg bis ≤85 kg mit einer Dosis von 390 mg i.v. verabreicht. In der Erhaltungsphase erfolgt die erste s.c.-Verabreichung acht Wochen nach der i.v.-Gabe mit einer Dosis von 90 mg Ustekinumab. Danach soll eine Gabe alle zwölf Wochen erfolgen (7), im Induktionsjahr ergeben sich hieraus insgesamt fünf Behandlungen.

Im Folgejahr ergeben sich aus dem Behandlungsmodus insgesamt fünf Gaben Ustekinumab pro Patient pro Jahr.

Für Patienten, bei denen während der Behandlung mit Ustekinumab in der Erhaltungsphase (Verabreichung jede zwölfte Woche) ein Wirkverlust auftritt, kann die Verabreichungsfrequenz erhöht werden. Patienten, die ein geringeres Ansprechen auf die Ustekinumab-Therapie gezeigt haben und fortan jede achte Woche Ustekinumab injiziert bekommen, können von der erhöhten Dosierungsfrequenz profitieren (7). Wie bei Adalimumab, ist auch bei Ustekinumab eine „Dosisescalation“ während der Erhaltungsphase möglich. Aus diesem Grund ergibt sich eine Spanne von insgesamt fünf bis sieben Behandlungen pro Patient pro Jahr.

Vedolizumab

Der Integrin-Inhibitor Vedolizumab ist zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver CU bei erwachsenen Patienten zugelassen, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf einen TNF- α -Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (10).

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von intravenösem Vedolizumab in der Induktionsphase 300 mg i.v. Der Patient erhält eine Infusion zu Beginn der Behandlung (Woche 0) sowie nach Woche 2 und Woche 6. In der anschließenden Erhaltungsphase erhält der Patient entweder 300 mg Vedolizumab i.v. jede achte Woche. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich somit insgesamt acht Behandlungen.

Alternativ ist es möglich, dass der Patient nach zwei Vedolizumab i.v. mit einem s.c.-Behandlungsschema fortfährt. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung in s.c. Vedolizumab in der Erhaltungsphase nach mindestens zwei intravenösen Infusionen 108 mg jede zweite Woche. Erfolgt der Wechsel von der i.v.-Gabe in der Induktionsphase auf die s.c.-Gabe in der Erhaltungsphase, so sollte die erste s.c.-Gabe anstelle der nächsten geplanten i.v.-Gabe erfolgen. Danach wird dem Patienten jede zweite Woche 108 mg s.c. Vedolizumab verabreicht (11). Im Induktionsjahr ergeben sich dadurch zwei Gaben Vedolizumab i.v. und 24 Gaben Vedolizumab s.c.

Für Patienten, bei denen während der Behandlung mit Vedolizumab in der Erhaltungsphase (Verabreichung jede achte Woche) ein Wirkverlust auftritt, kann die Verabreichungsfrequenz erhöht werden. Patienten, die ein geringeres Ansprechen auf die Vedolizumab-Therapie zeigen und fortan jede vierte Woche Vedolizumab injiziert bekommen, können von der erhöhten Dosierungsfrequenz profitieren (10). Auch bei Vedolizumab ist eine „Dosisescalation“ während der intravenösen Erhaltungsphase möglich. Aus diesem Grund ergibt sich eine Spanne von insgesamt 7-13 i.v.-Behandlungen pro Patient pro Jahr.

Im Gegensatz zu der i.v.-Verabreichung von Vedolizumab, liegen für die s.c.-Verabreichung von Vedolizumab unzureichende Daten vor, ob Patienten, die in der Erhaltungsphase einen Wirkverlust zeigen, von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz profitieren würden. Daher ist in der s.c.-Verabreichungsform keine Dosisescalation möglich. Die jährliche Verabreichungshäufigkeit liegt somit bei 26 Gaben Vedolizumab s.c. pro Patient pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
JAK-Inhibitoren	Filgotinib	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr 1x täglich 1 Tablette à 200 mg	Induktionsjahr 365
			Folgejahre 1x täglich 1 Tablette à 200 mg	Folgejahre 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
JAK-Inhibitoren	Tofacitinib	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr <u>Induktionsdosis</u> 2x täglich 10 mg oral (8 Wochen) <u>Erhaltungsdosis</u> 2 x täglich 5 mg	Induktionsjahr 365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
			Folgejahre 2x täglich 5 mg	Folgejahre 365
TNF- α -Inhibitoren	Adalimumab ¹	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr <u>Induktionsdosis</u> 3x 80 mg [s.c.] ¹ <u>Erhaltungsdosis</u> 40 mg [s.c.] jede 2. Woche	Induktionsjahr 27
			Folgejahre <u>Erhaltungsdosis</u> 40 mg [s.c.] jede 2. Woche <u>(Dosiseskulation)</u> (40 mg [s.c.] jede Woche oder 80 mg [s.c.] jede 2. Woche)	Folgejahre 26 <u>(Dosiseskulation)</u> (52)
	Golimumab ²	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr <u>Induktionsdosis</u> ² 200 mg (Woche 0) 100 mg (Woche 2) 50 mg (Woche 6) <u>Erhaltungsdosis</u> 1x 50 mg [s.c.] jede 4. Woche	Induktionsjahr <u>Induktionsdosis:</u> 3 <u>Erhaltungsdosis:</u> 11
			Folgejahre 1x 50 mg [s.c.] jede 4. Woche	Folgejahre 13
	Infliximab ²	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr <u>Schema 1 [i.v.]</u> <u>Induktionsdosis</u> 3x 5 mg/kg [i.v.] <u>Erhaltungsdosis</u> 5 mg/kg [i.v.] jede 8. Woche	Induktionsjahr <u>Schema 1 [i.v.]</u> 8 [i.v.]
			<u>Schema 2 [i.v.+s.c.]</u> <u>Induktionsdosis</u> 2x 5 mg/kg [i.v.]	<u>Schema 2 [i.v.+s.c.]</u> 2 [i.v.] 23 [s.c.]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
			<u>Erhaltungsdosis</u> 120 mg [s.c.] jede 2. Woche	
			Folgejahre <u>Schema 1 [i.v.]</u> 5 mg/kg [i.v.] jede 8. Woche	Folgejahre <u>Schema 1 [i.v.]</u> 7 [i.v.]
			<u>Schema 2 [s.c.]</u> 120 mg [s.c.] jede 2. Woche	<u>Schema 2 [s.c.]</u> 26 [s.c.]
Interleukin-Inhibitoren	Ustekinumab ²	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr <u>Induktionsdosis² [i.v.]</u> 1x 390 mg [i.v.] (3 Durchstechflaschen)	Induktionsjahr 5 [i.v.]
			<u>Erhaltungsdosis [s.c.]</u> 90 mg [s.c.] alle 12 Wochen (ab Woche 8)	
			Folgejahre <u>Erhaltungsdosis [s.c.]</u> 90 mg [s.c.] alle 12 Wochen (Dosisescalation) (90 mg [s.c.] alle 8 Wochen)	Folgejahre 5 (Dosisescalation) (7)
Integrin-Inhibitoren	Vedolizumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr <u>Schema 1 [i.v.+s.c.]</u> <u>Induktionsdosis</u> 2x 300 mg [i.v.] <u>Erhaltungsdosis</u> 108 mg [s.c.] alle 2 Wochen (ab Woche 6)	Induktionsjahr <u>Schema 1 [i.v.+s.c.]</u> 2 [i.v.] 24 [s.c.]
			<u>Schema 2 [i.v.]</u> <u>Induktionsdosis</u> 3x 300 mg [i.v.] <u>Erhaltungsdosis</u> 300 mg [i.v.] alle 8 Wochen	<u>Schema 2 [i.v.]</u> 8 [i.v.]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
			Folgejahre <u>Schema 1 [s.c.]</u> <u>Erhaltungsdosis</u> 108 mg [s.c.] alle 2 Wochen	Folgejahre <u>Schema 1 [s.c.]</u> 26 [s.c.]
			<u>Schema 2 [i.v.]</u> <u>Erhaltungsdosis</u> 300 mg [i.v.] alle 8 Wochen <u>(Dosisescalation)</u> (300 mg [i.v.] alle 4 Wochen)	<u>Schema 2 [i.v.]</u> 7 [i.v.] <u>(Dosisescalation)</u> (13)
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>¹Die Induktionsdosis von Adalimumab beträgt insgesamt 240 mg, die sich in 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 aufteilen. Die 160 mg können dem Patienten als zwei Injektionen mit jeweils 80 mg verabreicht werden. Somit ergibt sich für Adalimumab im Induktionsjahr ein Behandlungsmodus von 3*80 mg.</p> <p>²Die Dosierungen von Infliximab [i.v.], Golimumab und Ustekinumab [i.v.] erfolgen in Anhängigkeit zum Körpergewicht. Für die Berechnung des Jahresverbrauchs und der entsprechenden Jahrestherapiekosten wird das Gewicht eines durchschnittlichen erwachsenen Deutschen herangezogen. Laut Mikrozensus 2017 beträgt das Durchschnittsgewicht ca. 77 kg (13).</p> <p>i.v.: Intravenös; JAK: Januskinase; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; s.c.: Subkutan; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha</p>				

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlung stage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel					
JAK-Inhibitoren	Filgotinib	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	365	200 mg	Induktionsjahr 73.000 mg
					Folgejahre 73.000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
JAK-Inhibitoren	Tofacitinib	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU	365	<u>Induktionsdosis</u> 10 mg	Induktionsjahr Induktionsphase 1.120 mg Erhaltungsphase 3.090 mg =4.210 mg
				<u>Erhaltungsdosis</u> 5 mg	Folgejahre 3.650 mg
TNF- α -Inhibitoren	Adalimumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	26 (52)	<u>Induktionsdosis</u> 80 mg	Induktionsjahr Induktionsphase 240 mg Erhaltungsphase 960 mg =1.200 mg
				<u>Erhaltungsdosis</u> 40 mg	Folgejahre 1.040 mg (2.080 mg)
	Golimumab ¹	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	13-14	<u>Induktionsdosis</u> 150 mg	Induktionsjahr Induktionsphase 300 mg Erhaltungsphase 600 mg =900 mg
	<u>Erhaltungsdosis</u> 50 mg	Folgejahre 650 mg			
	Infliximab ¹	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr <u>Schema 1</u> [i.v.] 8	<u>Induktionsdosis</u> <u>Schema 1</u> [i.v.]	Induktionsjahr <u>Schema 1</u> [i.v.] Induktionsphase 1.155 mg [i.v.] Erhaltungsphase 1.925 mg [i.v.] =3.080 mg [i.v.]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlung stage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			<u>Schema 2</u> <u>[i.v.+s.c.]</u> 25 (2 [i.v.] 23[s.c.])	<u>Schema 2</u> <u>[i.v.+s.c.]</u> 385 mg [i.v.] <u>Erhaltungsdosis</u> <u>Schema 1</u> <u>[i.v.]</u> 385 mg [i.v.] <u>Schema 2</u> <u>[s.c.]</u> 120 mg [s.c.]	<u>Schema 2 [i.v.+s.c.]</u> Induktionsphase 770 mg [i.v.] Erhaltungsphase 2.760 mg [s.c.] Folgejahre <u>Schema 1</u> 2.695 mg [i.v.] <u>Schema 2</u> 3.120 mg [s.c.]
Interleukin-Inhibitoren	Ustekinumab ¹	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktions-jahr 1 [i.v.] 4 [s.c.] Folgejahre 5 (7)	<u>Induktionsdosis</u> 390 mg <u>Erhaltungsdosis</u> 90 mg	Induktionsjahr Induktionsphase 390 mg Erhaltungsphase 360 mg =750 mg Folgejahre 450 mg (630 mg)
Integrin-Inhibitoren	Vedolizumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktions-jahr <u>Schema 1</u> <u>[i.v.+s.c.]</u> 26 (2 [i.v.] 24 [s.c.]) <u>Schema 2</u> <u>[i.v.]</u> 8 [i.v.] Folgejahre <u>Schema 1</u> 26 [s.c.] <u>Schema 2</u> 7 (13) [i.v.]	<u>Schema 1</u> <u>[i.v.+s.c.]</u> <u>Induktionsdosis</u> 300 mg [i.v.] <u>Erhaltungsdosis</u> 108 mg [s.c.] <u>Schema 2</u> <u>[i.v.]</u> 300 mg [i.v.]	Induktionsjahr <u>Schema 1 [i.v.+s.c.]</u> 600 mg [i.v.] 2.592 mg [s.c.] <u>Schema 2 [i.v.]</u> 2.400 mg [i.v.] Folgejahre <u>Schema 1</u> 2.808 mg [s.c.] <u>Schema 2</u> 2.100 mg (3.900 mg) [i.v.]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>¹Die Dosierungen von Infliximab [i.v.], Golimumab und Ustekinumab [i.v.] erfolgen in Anhängigkeit zum Körpergewicht. Für die Berechnung des Jahresverbrauchs und der entsprechenden Jahrestherapiekosten wird das Gewicht eines durchschnittlichen erwachsenen Deutschen herangezogen. Laut Mikrozensus 2017 beträgt das Durchschnittsgewicht ca. 77 kg (13).</p> <p>i.v.: Intravenös; JAK: Januskinase; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; s.c.: Subkutan; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des Jahresverbrauchs des zbAM und der zugehörigen zVT erfolgte unter Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformation (1-11, 14). Der Jahresverbrauch pro Patient aller Arzneimittel ist in Tabelle 3-14 dargestellt und ergibt sich rechnerisch aus der Multiplikation der Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr und dem Verbrauch pro Gabe. Dabei ist zu beachten, dass zum einen der Verbrauch im ersten Jahr (=Induktionsjahr) dargestellt wird, der sich aus der Initialdosis und der Erhaltungsdosis ergibt. Zum anderen sind aufgrund des chronischen Charakters der CU und der erforderlichen kontinuierlichen Therapie die „Folgejahre“ ebenfalls abgebildet. Darüber hinaus wird bei der Berechnung des jährlichen Verbrauchs pro Patient die mögliche Dosisescalation bei nicht ausreichendem Ansprechen berücksichtigt. Die Dosisescalation charakterisiert eine höhere Dosierung oder Dosierungsfrequenz des jeweiligen Arzneimittels in der Erhaltungsphase (=Folgejahre). Gemäß den entsprechenden Fachinformationen ist eine Dosisescalation bei Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab möglich (1-3, 6, 7, 10, 11).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach

Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
JAK- Inhibitoren	Filgotinib	JYSELECA 200 mg Filmtabletten; Gilead Sciences.; 90 Stück pro Packung 3.933,30 €	3.710,18 € (3.933,30 €-221,35 € ¹ -1,77 € ²)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
JAK- Inhibitoren	Tofacitinib	XELJANZ 5 mg Filmtabletten; Pfizer Pharma; 56 Stück pro Packung 987,71 € XELJANZ 10 mg Filmtabletten; Pfizer Pharma; 112 Stück pro Packung 3.844,75 €	985,94 € (987,71 €-0 € ¹ -1,77 € ²) 3.842,98 € (3.844,75 €-0 € ¹ -1,77 € ²)
TNF- α - Inhibitoren	Adalimumab	HUMIRA 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen/in einer Fertigspritze; AbbVie; 6 Stück pro Packung 2.858,93 € [FB]	2.628,59 € (2.858,93 €-228,57 € ¹ -1,77 € ²)
		HUMIRA 80 mg/0,8 ml Injektionslösung im Fertigpen; AbbVie; 3 Stück pro Packung 2.858,93 € [FB]	2.628,59 € (2.858,93 €-228,57 € ¹ -1,77 € ²)
	Golimumab	SIMPONI 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im vorgefertigten Injektor; MSD Sharp&Dohme; 3 Stück pro Packung 2.605,68 € [FB] SIMPONI 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im vorgefertigten; MSD Sharp&Dohme; 3 Stück pro Packung 4.810,17 € [FB]	2.603,91 € (2.605,68 €-0 € ³ -1,77 € ²) 4.808,40 € (4.810,17 €-0 € ³ -1,77 € ²)
	Infliximab	REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche; MSD Sharp&Dohme; 5 Stück pro Packung	3.208,44 € (3.490,29 €-280,08 € ¹ -1,77 € ²)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
		3.490,29 € [FB] REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche; MSD Sharp&Dohme; 3 Stück pro Packung 2.108,29 € [FB] REMSIMA 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen; Celltrion H.; 6 Stück pro Packung 4.118,17 €	1.939,19 € (2.108,29 €-167,33 € ¹ -1,77 € ²) 3.884,49 € (4.118,17 €-231,91 € ¹ -1,77 € ²)
Interleukin- Inhibitoren	Ustekinumab	STELARA 130 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Janssen-Cilag; 1 Stück pro Packung 5.284,43 € STELARA 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze.; Janssen-Cilag; 1 Stück pro Packung 5.284,43 €	4.984,14 € (5.284,43 €-298,52 € ¹ -1,77 € ²) 4.984,14 € (5.284,43 €-298,52 € ¹ -1,77 € ²)
Integrin- Inhibitoren	Vedolizumab	ENTYVIO 108 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen; Takeda; 6 Stück pro Packung 3.769,41 € ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche; Takeda; 1 Stück pro Packung 2.532,07 €	3.555,64 € (3.769,41 €-212,00 € ¹ -1,77 € ²) 2.388,97 € (2.532,07 €-141,33 € ¹ -1,77 € ²)
<p>¹: Rabatt nach § 130a SGB V (gesetzliche Herstellerrabatte) ²: Rabatt nach §130 SGB V (gesetzlicher Apothekenabschlag) ³: Da Golimumab derzeit noch unter Patentschutz steht, entfällt hier der Generikarabatt in Höhe von 10% für die Kostenberechnung. FB: Festbetrag; i.v.: Intravenös; JAK: Januskinase; mg: Milligramm; s.c. Subkutan; SGB: Sozialgesetzbuch; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten, die zu Lasten der GKV anfallen, wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise (AVP), sofern vorliegend der jeweilige Festbetrag und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a

Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) zugrunde gelegt. Für die Berechnung wurde jeweils die wirtschaftlichste Packung herangezogen.

Für unterlagengeschützte Präparate, die nicht festbetragsgebunden sind, wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Absatz 1 SGB V von 7% des Herstellerabgabepreises (HAP) auf den AVP berücksichtigt. Für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel wurden gemäß § 130a Absatz 3b SGB V ein Abschlag von 10% des HAP auf den AVP berücksichtigt. Rabatte aufgrund des nach § 130a Absatz 3a SGB V definierten Preismoratoriums waren im Rahmen dieses Dossiers nicht relevant. Eventuelle individuelle Rabattverträge mit Krankenkassen wurden nicht berücksichtigt. Nach § 130 SGB V wurde ein Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung für verschreibungspflichtige Arzneimittel beachtet.

Es wurden nur im Verkehr befindliche Arzneimittel herangezogen – Packungen, die sich derzeit nicht im Verkehr befinden, ausschließlich für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind sowie (Re-)Importe wurden für die Kostendarstellung ausgeschlossen.

Die Berechnung der Arzneimittelkosten des zbAM und der zVT erfolgte gemäß den Angaben zum Verbrauch in Abschnitt 3.3.2 (15).

Für das erste Behandlungsjahr der zVT (=Induktionsjahr) wurde die Induktionsdosis und die Erhaltungsdosis berücksichtigt. Für die Folgejahre wird dem Patienten die kontinuierliche Erhaltungsdosis verabreicht. Im Induktionsjahr erhält der Patient während der Induktionsphase eine höhere Dosierung des Arzneimittels bzw. eine höhere Dosierungsfrequenz als in der Erhaltungsphase. Für die Erhaltungsphase der Folgejahre wird zudem berücksichtigt, dass es bei den CU-Patienten zu einem Wirkverlust kommen kann. Gemäß Fachinformationen können die betroffenen Patienten von einer erhöhten Dosierung oder Dosierungsfrequenz profitieren. Diese sogenannte „Dosiseskalation“ ist für die Therapie mit Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab berücksichtigt. Der höhere Verbrauch führt folglich zu höheren Jahrestherapiekosten pro Patient und wird als Spanne zur ursprünglich kalkulierten Dosierung abgebildet.

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt sowohl für das zbAM als auch die zVT verbrauchsgenau (Ausnahme Infliximab, Golimumab und Ustekinumab, da gewichtsbezogene Dosierung). Aufgrund des chronischen Charakters der CU und dem davon ausgehenden kontinuierlichen Therapiebedarf wird Verwurf nicht berücksichtigt.

Tabelle 3-16: Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Jahresverbrauch pro Patient	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen ¹	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €
Zu bewertendes Arzneimittel					
JAK-Inhibitor	Filgotinib	Induktionsjahr 73.000 mg	Induktionsjahr 4,06 Packungen JYSELECA 200 mg 90 Stück/Packung	Induktionsjahr 3.710,18 €	Induktionsjahr 15.046,84 €
		Folgejahre 73.000 mg	Folgejahre 4,06 Packungen JYSELECA 200 mg 90 Stück/Packung	Folgejahre 3.710,18 €	Folgejahre 15.046,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
JAK-Inhibitor	Tofacitinib	Induktionsjahr 4.210 mg	Induktionsjahr <u>Induktionsdosis</u> 1 Packung XELJANZ 10 mg 112 Stück pro Packung <u>Erhaltungsdosis</u> 11,04 Packungen XELJANZ 5 mg 56 Stück pro Packung	Induktionsjahr <u>Induktionsdosis</u> 3.842,98 € <u>Erhaltungsdosis</u> 985,94 €	Induktionsjahr 14.723,53 €
		Folgejahre 3.650 mg	Folgejahre 13,04 Packungen XELJANZ 5 mg 56 Stück pro Packung	Folgejahre 985,94 €	Folgejahre 12.852,43 €
TNF- α -Inhibitoren	Adalimumab	Induktionsjahr 1.200 mg	Induktionsjahr <u>Induktionsdosis</u> 1 Packung HUMIRA 40 mg 6 Stück/Packung	Induktionsjahr <u>Induktionsdosis</u> 2.628,59 €	Induktionsjahr 13.142,95 €
			ODER 1 Packung HUMIRA 80 mg 3 Stück/Packung	2.628,59 €	
			<u>Erhaltungsdosis</u> 4 Packungen HUMIRA 40 mg 6 Stück/Packung	<u>Erhaltungsdosis</u> 2.628,59 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Jahresverbrauch pro Patient	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen ¹	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €
		Folgejahre 1.040 mg- 2.080 mg	Folgejahre 4,33-8,67 Packungen HUMIRA 40 mg 6 Stück/Packung ODER (Dosisescalation 8,67 Packungen HUMIRA 80 mg 3 Stück/Packung)	Folgejahre 2.628,59 € 2.628,59 €	Folgejahre 11.390,56 € (22.781,11 €)
	Golimumab	Induktionsjahr 900 mg	Induktionsjahr <u>Induktionsdosis</u> 1 Packung SIMPONI 100 mg 3 Stück/Packung <u>Erhaltungsdosis</u> 4 Packungen SIMPONI 50 mg 3 Stück/Packung	Induktionsjahr <u>Induktionsdosis</u> 4.808,40 € <u>Erhaltungsdosis</u> 2.603,91 €	Induktionsjahr 15.224,04 €
		Folgejahre 650 mg	Folgejahre 4,33 Packungen SIMPONI 50 mg 3 Stück/Packung	Folgejahre 2.603,91 €	Folgejahre 11.283,61 €
	Infliximab	Induktionsjahr 770 mg- 2.760 mg	Induktionsjahr <u>Schema 1 [i.v.]</u> <u>Induktionsdosis [i.v.]</u> 2,4 Packungen REMICADE 100 mg 5 Stück/Packung	Induktionsjahr <u>Schema 1 [i.v.]</u> <u>Induktionsdosis</u> 3.208,44 €	Induktionsjahr <u>Schema 1 [i.v.]</u> 20.534,02 €
			<u>Erhaltungsdosis [i.v.]</u> 4 Packungen REMICADE 100 mg 5 Stück/Packung	<u>Erhaltungsdosis</u> 3.208,44 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Jahresverbrauch pro Patient	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen ¹	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €		
			<u>Schema 2</u> <u>[i.v.+s.c.]</u> <u>Induktionsdosis [i.v.]</u> 2 Packungen REMICADE 100 mg 3 Stück/Packung	<u>Schema 2</u> <u>[i.v.+s.c.]</u> <u>Induktionsdosis</u> 1.939,19 €	<u>Schema 2</u> <u>[i.v.+s.c.]</u> 18.755,98 €		
			<u>Erhaltungsdosis [s.c.]</u> 3,83 Packungen REMSIMA 120 mg 6 Stück/Packung	<u>Erhaltungsdosis</u> 3.884,49 €			
		Folgejahre 2.695 mg- 3.120 mg	Folgejahre <u>Schema 1 [i.v.]</u> 5,4 Packungen REMICADE 100 mg 5 Stück/Packung	Folgejahre <u>Schema 1 [i.v.]</u> 3.208,44 €	Folgejahre <u>Schema 1 [i.v.]</u> 17.293,49 €		
			<u>Schema 2 [s.c.]</u> 4,33 Packungen REMSIMA 120 mg 6 Stück/Packung	<u>Schema 2 [s.c.]</u> 3.884,49 €	<u>Schema 2 [s.c.]</u> 16.832,79 €		
		Interleukin-Inhibitoren	Ustekinumab	Induktionsjahr 750 mg	Induktionsjahr <u>Induktionsdosis</u> 3 Packungen STELARA 130 mg [i.v.] 1 Stück/Packung	Induktionsjahr <u>Induktionsdosis</u> 4.984,14 €	Induktionsjahr 34.888,98 €
					<u>Erhaltungsdosis</u> 4 Packungen STELARA 90 mg [s.c.] 1 Stück/Packung	<u>Erhaltungsdosis</u> 4.984,14 €	
		Folgejahre 450 mg (630 mg)	Folgejahre 5 (7) Packungen STELARA 90 mg [s.c.] 1 Stück/Packung	Folgejahre 4.984,14 €	Folgejahre 24.920,70 € (34.888,98 €)		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Jahresverbrauch pro Patient	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen ¹	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	
Integrin-Inhibitoren	Vedolizumab	Induktionsjahr 600 mg- 2.592 mg	Induktionsjahr <u>Schema 1</u> [i.v.+s.c.] <u>Induktionsphase [i.v.]</u> 2 Packungen ENTYVIO 300 mg 1 Stück/Packung	Induktionsjahr <u>Schema 1</u> [i.v.+s.c.] <u>Induktionsphase</u> 2.388,97 €	Induktionsjahr <u>Schema 1</u> [i.v.+s.c.] 19.000,50 €	
			<u>Erhaltungsphase [s.c.]</u> 4 Packungen ENTYVIO 108 mg 6 Stück/Packung	<u>Erhaltungsphase</u> 3.555,64 €		
		Folgejahre 2.100 mg- 3.900 mg	<u>Schema 2 [i.v.]</u> <u>Induktionsphase [i.v.]</u> 3 Packungen ENTYVIO 300 mg 1 Stück/Packung	<u>Schema 2 [i.v.]</u> <u>Induktionsphase</u> 2.388,97 €	Folgejahre <u>Schema 1 [s.c.]</u> 4,33 Packungen ENTYVIO 108 mg 6 Stück/Packung	Folgejahre <u>Schema 1 [s.c.]</u> 15.407,77 €
			<u>Erhaltungsphase [i.v.]</u> 5 Packungen ENTYVIO 300 mg 1 Stück/Packung	<u>Erhaltungsphase</u> 2.388,97 €		

¹Detaillierte Informationen zu den Produkteigenschaften sowie zum Hersteller sind in Tabelle 3-15 aufgeführt.
i.v.: Intravenös; JAK: Januskinase; mg: Milligramm; s.c.: Subkutan; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
JAK- Inhibitoren	Filgotinib	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon- gamma Freisetzung	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 34241 Röntgenübersichts- aufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapiebeginn	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
			GOP 32781 Nachweis von Hepatitis-B-Virus- Oberflächenantigen (HBsAg)	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 32823 Hepatitis-B-Virus- DNA, quantitativ	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 32122 Mechanisierter vollständiger Blutstatus (u. a. Lymphozyten, Neutrophile, Hämoglobin)	1 x vor Therapiebeginn, 1 x nach 4-8 Wochen, danach alle 3 Monate	5
			GOP 32882 Bestimmung des Lipidprofils (u. a. LDL- und HDL- Cholesterin)	1 x 12 Wochen nach Therapiebeginn	1
			GOP 01745 Früherkennungs- untersuchung auf Hautkrebs	1 x vor Therapiebeginn Regelmäßig während der Therapie (1 x im Quartal)	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
JAK- Inhibitoren	Tofacitinib	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon- gamma Freisetzung	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 34241 Röntgenübersichts- aufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapiebeginn	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
			GOP 32781 Nachweis von HBsAg	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 32823 HBV-DNA, quantitativ	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 32122 Mechanisierter vollständiger Blutstatus (u. a. Lymphozyten, Neutrophile, Hämoglobin)	1 x vor Therapiebeginn, 1 x nach 4-8 Wochen, danach alle 3 Monate	5
			GOP 32882 Bestimmung des Lipidprofils (u. a. LDL- und HDL- Cholesterin)	1 x 8 Wochen nach Therapiebeginn	1
			GOP 1745 Früherkennungs- untersuchung auf Hautkrebs	1 x vor Therapiebeginn Regelmäßig während der Therapie (1 x im Quartal)	4
TNF- α - Inhibitoren	Adalimumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon- gamma Freisetzung	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 34241 Röntgenübersichts- aufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 32781 	1 x vor Therapiebeginn	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
			Nachweis von HBsAg		
			GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 32823 HBV-DNA, quantitativ	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 1745 Früherkennungs- untersuchung auf Hautkrebs	1 x vor Therapiebeginn Regelmäßig während der Therapie (1 x im Quartal)	4
	Golimumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon- gamma Freisetzung	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 34241 Röntgenübersichts- aufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 32781 Nachweis von HBsAg	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 32823 HBV-DNA, quantitativ	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 1745	1 x vor Therapiebeginn	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
			Früherkennungs- untersuchung auf Hautkrebs	Regelmäßig während der Therapie (1 x im Quartal)	
	Infliximab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon- gamma Freisetzung	1 x vor Therapiebeginn	Induktions- jahr 1 [i.v.]
			GOP 34241 Röntgenübersichts- aufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 32781 Nachweis Hepatitis-B- Oberflächenantigen (HBsAg)	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 32823 HBV-DNA, quantitativ	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 1745 Früherkennungs- untersuchung auf Hautkrebs	1 x vor Therapiebeginn Regelmäßig während der Therapie (1 x im Quartal)	4
			GOP 02100 Infusion, i.v.; Dauer mindestens 10 min	1 x pro Behandlung	Induktions- jahr 2-8 Folgejahre 7

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
			GOP 01510 Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern; Dauer ≥2 h	1 x pro i.v.-Behandlung	Induktions- jahr 2-8 [i.v.] Folgejahre 7 [i.v.]
Interleukin- Inhibitoren	Ustekinumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon- gamma Freisetzung	1 x vor Therapiebeginn	1
			GOP 1745 Früherkennungs- untersuchung auf Hautkrebs	1 x vor Therapiebeginn Regelmäßig während der Therapie (1 x im Quartal)	4
			GOP 02100 Infusion, i.v.; Dauer mindestens 10 min	1 x bei Induktionsgabe	Induktions- jahr 1 [i.v.]
			GOP 01510 Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder	1 x bei i.v.-Induktions- gabe	Induktions- jahr 1 [i.v.]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
			monoklonalen Antikörpern; Dauer ≥2 h		
Integrin- Inhibitoren	Vedolizumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon- gamma Freisetzung	1 x vor Therapiebeginn	Induktions- jahr 1 [i.v.]
			GOP 02100 Infusion, [i.v.]; Dauer mindestens 10 min	1 x pro Behandlung	Induktions- jahr 2-8 Folgejahre 7 (13)
			GOP 01510 Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern; Dauer ≥2 h	1 x pro i.v.-Behandlung	Induktions- jahr 2-8 Folgejahre 7 (13)
DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; h: Stunde; HBc: Hepatitis-B-core; HBs: Hepatitis-B-surface; HBsAg: Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HDL: High Density Lipoprotein; i.v.: Intravenös; JAK: Januskinase; LDL: Low Density Lipoprotein; SGB: Sozialgesetzbuch; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fachinformationen des zbAM Filgotinib und den zVT entnommen. Dabei wurden nur Kosten berücksichtigt, die direkt und unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels im Zusammenhang stehen. Ärztliche Behandlungskosten und Honorarleistungen wurden nicht als

zusätzliche GKV-Leistungen eingestuft und demnach nicht berücksichtigt. Sofern keine regelhaften Unterschiede zwischen dem zbAM und den Wirkstoffen der zVT bestehen, wird auf die Darstellung dieser Leistungen im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten verzichtet. Diese werden aus Gründen der Übersichtlichkeit nachstehend gelistet.

Regelhafte Leistungen im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa

Vor Behandlungsbeginn mit Filgotinib, Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Ustekinumab, Vedolizumab und Tofacitinib sollten alle Patienten auf das Vorliegen einer aktiven oder inaktiven (latenten) Tuberkulose untersucht werden (1-8, 10, 11, 14). Diese Untersuchung ist als „Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung“ (Gebührenordnungsposition [GOP] 32670) im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) gelistet.

Zu bewertendes Arzneimittel

JAK-Inhibitoren: Filgotinib

Für das zu bewertende Arzneimittel Filgotinib fallen laut Fachinformation folgende regelhaft zusätzliche Leistungen an:

- Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung (GOP 32670)
- Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241)
- Nachweis von Antikörper gegen Hepatitis-B-Virus (HBV)-Oberflächenantigen (HBsAg) (GOP 32781)
- Hepatitis-B-core (HBc)-Antikörper (GOP 32614)
- HBV-Oberflächenantigen (Hepatitis-B-surface [HBs]-Antikörper) (GOP 32617)
- HBV-Desoxyribonukleinsäure (DNA), quantitativ (GOP 32823)
- Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (GOP 01745)
- Mechanisierter vollständiger Blutstatus, unter anderem Lymphozyten, Neutrophile und Hämoglobin (GOP 32122)
- Bestimmung des Lipidprofils, unter anderem das Lipoprotein niedriger Dichte (Low Density Lipoprotein; LDL), das Lipoprotein höherer Dichte (High Density Lipoprotein; HDL) und Cholesterin (GOP 32882)

Vor Behandlungsbeginn mit Filgotinib fallen zusätzliche Kosten für die Testung auf HBV-Infektionen an (14).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

JAK-Inhibitoren: Tofacitinib

Tofacitinib gehört, wie das zbAM Filgotinib, zu der Wirkstoffgruppe der JAK-Inhibitoren. Gemäß der Fachinformation fallen folgende regelhafte zusätzlichen GKV-Leistungen bei der Behandlung mit Tofacitinib an:

- Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung (GOP 32670)
- Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241)
- Nachweis von HBsAg (GOP 32781)
- HBc-Antikörper (GOP 32614)
- HBs-Antikörper (GOP 32617)
- HBV-DNA, quantitativ (GOP 32823)
- Mechanisierter vollständiger Blutstatus, unter anderem Lymphozyten, Neutrophile und Hämoglobin (GOP 32122)
- Bestimmung des Lipidprofils, unter anderem das Lipoprotein niedriger Dichte (LDL), das Lipoprotein höherer Dichte (HDL) und Cholesterin (GOP 32882)
- Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (GOP 01745)

Vor Behandlungsbeginn mit Tofacitinib fallen zusätzliche Kosten für die Testung auf HBV-Infektionen an (9).

TNF- α -Inhibitoren: Adalimumab, Golimumab, Infliximab

Adalimumab, Golimumab und Infliximab zählen zu der Wirkstoffgruppe der TNF- α -Inhibitoren. Laut Fachinformationen fallen folgende regelhaft zusätzlichen Leistungen an (1, 4, 6).

- Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung (GOP 32670)
- Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241)
- Nachweis von HBsAg (GOP 32781)
- HBc-Antikörper (GOP 32614)
- HBs-Antikörper (GOP 32617)
- HBV-DNA, quantitativ (GOP 32823)
- Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (GOP 01745)

Vor Behandlungsbeginn mit den TNF- α -Inhibitoren fallen Zusatzkosten für die Testung auf HBV-Infektionen an (1, 3, 4, 6, 7).

Für Infliximab stehen zwei Applikationsformen zur Verfügung: Einerseits intravenös in Form einer Infusionslösung und andererseits subkutan in Form von Injektionslösungen in einem vorgefertigten Injektor (Fertigpen) oder einer Fertigspritze. Die intravenöse Darreichungsform verursacht, neben den bereits für die TNF- α -Inhibitoren aufgeführten zusätzlichen GKV-Leistungen, weitere Darreichungsform-spezifische Kosten (3, 6):

- Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung (GOP 32670) Infusion intravenös für eine Dauer von mindestens zehn Minuten (GOP 02100)
- Zusatzpauschale für die ambulante Beobachtung und Betreuung für eine Dauer ≥ 2 Stunden (GOP 01510)

Interleukin-Inhibitoren: Ustekinumab

Ustekinumab gehört zu der Wirkstoffgruppe der Interleukin-Inhibitoren. Laut Fachinformation fallen folgende regelhaft zusätzlichen Leistungen an (7):

- Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung (GOP 32670)
- Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (GOP 01745)
- Infusion intravenös für eine Dauer von mindestens zehn Minuten (GOP 02100)
- Zusatzpauschale für die ambulante Beobachtung und Betreuung für eine Dauer ≥ 2 Stunden (GOP 01510)

Integrin-Inhibitoren: Vedolizumab

Vedolizumab gehört zu der Wirkstoffgruppe der Integrin-Inhibitoren. Laut Fachinformationen fallen folgende regelhaft zusätzlichen Leistungen an (10, 11):

Für Vedolizumab stehen zwei Applikationsformen zur Verfügung: Einerseits i.v. in Form einer Infusionslösung und andererseits s.c. in Form von Injektionslösungen in einem vorgefertigten Injektor (Fertigpen) oder einer Fertigspritze. Die i.v.-Darreichungsform verursacht, neben den bereits für die TNF- α -Inhibitoren aufgeführten zusätzlichen GKV-Leistungen, weitere Darreichungsform-spezifische Kosten

- Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung (GOP 32670)
- Infusion intravenös für eine Dauer von mindestens zehn Minuten (GOP 02100)
- Zusatzpauschale für die ambulante Beobachtung und Betreuung für eine Dauer ≥ 2 Stunden (GOP 01510)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung	58,00 €
GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	16,24 €
GOP 32781 Nachweis HBsAg	5,50 €
GOP 32614 HBc-Antikörper	5,90 €
GOP 32617 HBs-Antikörper	5,50 €
GOP 32823 HBV-DNA, quantitativ	89,50 €
GOP 32122 Mechanisierter vollständiger Blutstatus	1,10 €
GOP 32882 Bestimmung des Lipidprofils	1,00 €
GOP 01745 Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs	28,14 €
GOP 02100 Infusion intravenös für eine Dauer von mindestens 10 Minuten	7,45 €
GOP 01510 Zusatzpauschale für die ambulante Beobachtung und Betreuung für eine Dauer ≥ 2 Stunden	49,28 €
DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBc: Hepatitis-B-core; HBs: Hepatitis-B-surface; HBsAg: Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-18 wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Die Kosten der jeweiligen Leistungen entsprechen dem EBM mit der Fassung Stand 04. Quartal 2021 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) (16).

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
Zu bewertendes Arzneimittel					
JAK-Inhibitoren	Filgotinib	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	GOP 32122	5,50 €	
			Mechanisierter vollständiger Blutstatus		
			GOP 32882	1,00 €	
			Bestimmung des Lipidprofils		
Summe Filgotinib				6,50 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
JAK-Inhibitoren	Tofacitinib	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	GOP 32122	5,50 €	
			Mechanisierter vollständiger Blutstatus		
			GOP 32882	1,00 €	
			Bestimmung des Lipidprofils		
Summe Tofacitinib				6,50 €	
TNF- α -Inhibitoren	Adalimumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Keine	0,00 €	
			Summe Adalimumab		
	Golimumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Keine	0,00 €	
			Summe Golimumab		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
Infliximab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	GOP 02100 Infusion intravenös für die Dauer von mindestens 10 Minuten	Induktionsjahr 14,90 €-59,60 € Folgejahre 0 €-52,15 €	
		GOP 01510 Zusatzpauschale für die ambulante Beobachtung und Betreuung für eine Infusion, Dauer von ≥ 2 Stunden	Induktionsjahr 98,56 €-394,24 € Folgejahre 0 €-344,96 €	
		Summe Infliximab Induktionsjahr		113,46 €-453,84 €
		Folgejahre		0,00 €-397,11 €
Interleukin-Inhibitoren	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	GOP 02100 Infusion intravenös für die Dauer von mindestens 10 Minuten	7,45 €	
		GOP 01510 Zusatzpauschale für die ambulante Beobachtung und Betreuung für eine Infusion, Dauer von ≥ 2 Stunden	49,28 €	
		Summe Ustekinumab		56,73 €
Integrin-Inhibitoren	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	GOP 02100 Infusion intravenös für die Dauer von mindestens 10 Minuten	Induktionsjahr 14,90 €-59,60 € Folgejahre 52,15 € (96,85 €)	
		GOP 01510 Zusatzpauschale für die ambulante Beobachtung und Betreuung für eine Infusion, Dauer von ≥ 2 Stunden	Induktionsjahr 98,56 €-394,24 € Folgejahre 344,96 € (640,64 €)	
		Summe Vedolizumab Induktionsjahr		113,46 €-453,84 €
		Folgejahre		397,11 € (737,49 €)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; JAK: Januskinase; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel						
JAK-Inhibitor	Filgotinib	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr	Induktionsjahr	Induktionsjahr	Induktionsjahr
			15.046,84 €	6,50 €	Keine	15.053,34 €
			Folgejahre	Folgejahre	Folgejahre	Folgejahre
			15.046,84 €	6,50 €	Keine	15.053,34 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
JAK-Inhibitor	Tofacitinib	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr	Induktionsjahr	Induktionsjahr	Induktionsjahr
			14.723,53 €	6,50 €	Keine	14.730,03 €
			Folgejahre	Folgejahre	Folgejahre	Folgejahre
			12.852,43 €	6,50 €	Keine	12.858,93 €
TNF- α -Inhibitoren	Adalimumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr	Induktionsjahr	Induktionsjahr	Induktionsjahr
			13.142,95 €	Keine	Keine	13.142,95 €
	Folgejahre	Folgejahre	Folgejahre	Folgejahre		
			11.390,56 € (22.781,11 €)	Keine	Keine	11.390,56 € (22.781,11 €)
	Golimimumab		Induktionsjahr	Induktionsjahr	Induktionsjahr	Induktionsjahr
			15.224,04 €	Keine	Keine	15.224,04 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
			Folgejahre 11.283,61 €	Folgejahre Keine	Folgejahre Keine	Folgejahre 11.283,61 €
	Infliximab		Induktionsjahr <u>Schema 1</u> [i.v.] 20.534,02 € <u>Schema 2</u> [i.v.+s.c.] 18.755,98 € Folgejahre <u>Schema 1</u> [i.v.] 17.293,49 € <u>Schema 2</u> [s.c.] 16.832,79 €	Induktionsjahr <u>Schema 1</u> [i.v.] 453,84 € <u>Schema 2</u> [i.v.+s.c.] 113,46 € Folgejahre <u>Schema 1</u> [i.v.] 397,11 € <u>Schema 2</u> [s.c.] keine	Induktionsjahr Keine Folgejahre Keine	Induktionsjahr <u>Schema 1</u> [i.v.] 20.987,86 € <u>Schema 2</u> [i.v.+s.c.] 18.869,44 € Folgejahre <u>Schema 1</u> [i.v.] 17.690,60 € <u>Schema 2</u> [s.c.] 16.832,79 €
Interleukin-Inhibitor	Ustekinumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr 34.888,98 € Folgejahre 24.920,70 € (34.888,98 €)	Induktionsjahr 56,73 € Folgejahre Keine	Induktionsjahr Keine Folgejahre Keine	Induktionsjahr 34.945,71 € Folgejahre 24.920,70 € (34.888,98 €)
Integrin-Inhibitoren	Vedolizumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa	Induktionsjahr <u>Schema 1</u> [i.v.+s.c.] 19.000,50 € <u>Schema 2</u> [i.v.] 19.111,76 €	Induktionsjahr <u>Schema 1</u> [i.v.+s.c.] 113,46 € <u>Schema 2</u> [i.v.] 453,84 €	Induktionsjahr Keine	Induktionsjahr <u>Schema 1</u> [i.v.+s.c.] 19.113,96 € <u>Schema 2</u> [i.v.] 19.565,60 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
		Folgejahre <u>Schema 1</u> [s.c.] 15.407,77 € <u>Schema 2</u> [i.v.] 16.722,79 € (31.056,61 €)	Folgejahre <u>Schema 1</u> [s.c.] keine <u>Schema 2</u> [i.v.] 397,11 € (737,49 €)	Folgejahre Keine	Folgejahre <u>Schema 1</u> [s.c.] 15.407,77 € <u>Schema 2</u> [i.v.] 17.119,90 € (31.794,10 €)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; JAK: Januskinase; s.c.: Subkutan; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anzahl der Patienten die im Rahmen ihrer gesetzlichen Krankenversicherung mit dem zbAM Filgotinib in der Indikation mittelschwerer bis schwerer aktiver CU behandelt werden können, wird gemäß Abschnitt 3.2.4 auf 4.892-10.539 Patienten (Teilpopulation a) und 4.892-10.539 Patienten (Teilpopulation b) geschätzt. Hierbei handelt es sich um Patienten mit einer komplizierteren Verlaufsform, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Gemäß derzeitigem Behandlungsalgorithmus stehen diesen Patienten, die bereits mit fortgeschrittenen Therapien ambulant oder stationär behandelt wurden, verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung, die teilweise seit vielen Jahren im Behandlungsalltag etabliert sind. Dazu zählen die im Rahmen dieser Nutzenbewertung als zVT festgelegten TNF- α -Inhibitoren Adalimumab, Golimumab und Infliximab, und der Integrin-Inhibitor

Vedolizumab. Im Jahr 2019 wurden die Therapieoptionen mit Tofacitinib als erster JAK-Inhibitor sowie dem Interleukin-Inhibitor Ustekinumab für die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU erweitert.

Aufgrund der hohen Rate an unzureichendem oder fehlendem Ansprechen ist der therapeutische Bedarf mit den aktuell verfügbaren Behandlungsoptionen in der Indikation weiterhin nicht ausreichend gedeckt. Bei TNF- α -Inhibitoren werden primäres oder sekundäres Therapieversagen sowie Toxizitäten als Gründe für den Therapieabbruch genannt (12). Änderungen in der Dosierung oder Dosierungsfrequenz (Dosisescalation) oder ein Wechsel der Therapie bei sekundärem Verlust des Ansprechens haben nur einen geringen Therapieerfolg, sodass am Ende des zweiten Jahres bis zu 90% der Patienten die Therapie abbrechen (12). Bei den monoklonalen Antikörpern Vedolizumab und Ustekinumab und dem JAK-Inhibitor Tofacitinib konnte in klinischen Studien gezeigt werden, dass mehr als die Hälfte der Patienten unter diesen Therapien keine Remission erreichte (17-19). Für diese Patienten wird das Therapiespektrum mit dem JAK1-Inhibitor Filgotinib als Option zum Erreichen einer steroidfreien Remission erweitert.

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine statistisch signifikanten Schätzwerte aus populationsbasierten Erhebungen oder entsprechenden Langzeitstudien vor, die belastbare Aussagen hinsichtlich der Verordnungshäufigkeit oder Versorgungsanteile von Filgotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet haben. Da das Marktumfeld der CU dynamisch und vielfältig ist, sind Aussagen zur Marktpositionierung von Filgotinib in den nächsten Jahren nicht möglich. Entsprechend können die zu erwartenden Versorgungsanteile und die zugehörige Entwicklung nur schwer abgeschätzt werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da keine Daten bezüglich zu erwartender Versorgungsanteile vorliegen, wird an dieser Stelle auf weitere Angaben verzichtet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zum Behandlungsmodus und zum Jahresverbrauch sämtlicher Arzneimittel wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen(1-11, 14). Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Filgotinib beruhen auf dem Herstellerabgabepreis des pU. Die Kosten der zVT Tofacitinib, Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Ustekinumab und Vedolizumab beruhen auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01. Oktober 2021). Die Angaben zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten entsprechen den aktuellen Vorgaben des SGB V. Festbeträge wurden der Festbetragsarzneimittelliste nach § 35 SGB V des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) mit Stand vom 01. Oktober 2021 entnommen (20). Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen stammen aus dem EBM der KBV (Fassung vom 01. Oktober 2021) (16). Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten im Abschnitt 3.3.5 setzen sich aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 zusammen. Die Berechnungen können aus dem zugehörigen Excel-Dokument nachvollzogen werden (15).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® (Adalimumab) 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Juni 2021.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® (Adalimumab) 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/ 80 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Juni 2021.
3. Celltrion Healthcare Hungary Kft. s. Fachinformation Remsima® (Infliximab) 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / 120 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Mai 2021.
4. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® (Golimumab) 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Oktober 2020.

5. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® (Golimumab) 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor / in einer Fertigspritze. Stand: Oktober 2020.
6. Janssen Biologics B.V. Fachinformation REMICADE® (Infliximab) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2021.
7. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® (Ustekinumab) 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: März 2021.
8. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® (Ustekinumab) 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2021.
9. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® (Tofacitinib) 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand: August 2021. [Zugriff
10. Takeda Pharma A/S. Fachinformation Entyvio® (Vedolizumab) 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2021.
11. Takeda Pharma A/S. Fachinformation Entyvio® (Vedolizumab) 108 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Entyvio® (Vedolizumab) 108 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: März 2021.
12. Danese S, Allez M, van Bodegraven AA, Dotan I, Gisbert JP, Hart A, et al. Unmet medical needs in ulcerative colitis: an expert group consensus. *Digestive Diseases*. 2019;37(4):266-83.
13. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2017. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 08.10.2021]
14. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Jyseleca® (Filgotinib) 100 mg/ 200 mg Filmtabletten. Stand: November 2021.
15. Gilead Sciences GmbH. Filgotinib: Darstellung der Kostenberechnung für Modul 3. 2021.
16. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: Q4/2021 vom 01.10.2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 01.10.2021]
17. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(8):699-710.
18. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johans J, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(13):1201-14.
19. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1723-36.
20. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V. Stand: 01.10.2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/festbetrage/2021/festbetrage-20211001.pdf>. [Zugriff am: 08.10.2021]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in diesem Abschnitt sind der Fachinformation zu Jyseleca® entnommen (1).

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Behandlung mit Filgotinib sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis oder Colitis ulcerosa hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis für eine Induktionsbehandlung und Erhaltungstherapie beträgt 200 mg Filgotinib einmal täglich. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die während der ersten 10 Behandlungswochen keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen zeigen, kann eine Induktionstherapie mit Filgotinib 200 mg einmal täglich über 12 zusätzliche Wochen eine weitere Symptomlinderung bewirken (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Bei Patienten, die nach 22-wöchiger Behandlung keinen therapeutischen Nutzen der Behandlung zeigen, sollte Filgotinib abgesetzt werden.

Laborüberwachung und Dosiseinleitung oder -unterbrechung

Richtlinien für die Laborüberwachung und Dosiseinleitung oder -unterbrechung sind in Tabelle 3-21 (Tabelle 1 der Fachinformation) dargestellt. Wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Tabelle 3-21: Tabelle 1 der Fachinformation - Überwachung der Laborparameter

Laborparameter	Maßnahme	Überwachung
Absolute Neutrophilenzahl (ANC)	Die Behandlung sollte nicht eingeleitet oder sollte unterbrochen werden, wenn die ANC $<1 \times 10^9$ Zellen/l ist. Die Behandlung kann erneut aufgenommen werden, sobald die ANC diesen Wert wieder übersteigt.	Vor Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Routineuntersuchung des Patienten.
Absolute Lymphozytenzahl (ALC)	Die Behandlung sollte nicht eingeleitet oder sollte unterbrochen werden, wenn die ALC $<0,5 \times 10^9$ Zellen/l ist. Die Behandlung kann erneut aufgenommen werden, sobald die ALC diesen Wert wieder übersteigt.	
Hämoglobin (Hb)	Die Behandlung sollte nicht eingeleitet oder sollte unterbrochen werden, wenn der Hb-Wert <8 g/dl ist. Die Behandlung kann erneut aufgenommen werden, sobald der Hb-Wert wieder über diesem Wert liegt.	
Lipid-Parameter	Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden.	12 Wochen nach Beginn der Behandlung und danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie.
ANC: Absolute Neutrophilenzahl; ALC: Absolute Lymphozytenzahl; dl: Deziliter; g: Gramm; Hb: Hämoglobin; l: Liter		

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa bis zu einem Alter von 75 Jahren wird keine Dosisanpassung empfohlen. Filgotinib wird bei Patienten ab einem Alter von 75 Jahren nicht empfohlen, da keine Daten zu dieser Altersgruppe vorliegen.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] \geq 60 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis $<$ 60 ml/min) wird eine Dosis von 100 mg Filgotinib einmal täglich empfohlen. Filgotinib wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (CrCl $<$ 15 ml/min) nicht untersucht. Daher wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Filgotinib wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) nicht untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgotinib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jyseleca[®] kann mit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es wurde nicht untersucht, ob die Tabletten geteilt, zerkleinert oder zerkaut werden dürfen, und es wird empfohlen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive Tuberkulose (TB) oder aktive schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Immunsuppressiva

Die gemeinsame Anwendung von Filgotinib mit anderen potenten Immunsuppressiva wie Ciclosporin, Tacrolimus, Biologika oder anderen Janus-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) wird nicht empfohlen, da das Risiko einer zusätzlichen Immunsuppression nicht ausgeschlossen werden kann.

Infektionen

Bei Patienten, die Filgotinib erhielten, wurden Infektionen, einschließlich schwerer Infektionen, berichtet. Die am häufigsten auftretende schwerwiegende Infektion, die bei Gabe von Filgotinib berichtet wurde, war Lungenentzündung (Pneumonie) (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Zu den opportunistischen Infektionen, die bei Gabe von Filgotinib berichtet wurden, zählen TB, ösophageale Candidiasis und Kryptokokkose.

Risiken und Nutzen einer Therapie sollten vor Behandlungsbeginn mit Filgotinib bei folgenden Patienten abgewogen werden:

- Patienten mit chronischer oder rezidivierender Infektion
- Patienten mit Exposition gegenüber TB
- Patienten mit einer Anamnese einer schweren oder einer opportunistischen Infektion
- Patienten, die in Regionen mit endemischer TB oder endemischen Mykosen gelebt oder diese bereist haben; oder
- Patienten mit Grunderkrankungen, aufgrund derer sie anfällig für Infektionen sein können.

Patienten sollten während und nach der Behandlung mit Filgotinib engmaschig hinsichtlich der Entwicklung von Anzeichen und Symptomen von Infektionen überwacht werden. Wenn sich während der Behandlung mit Filgotinib eine Infektion entwickelt, ist der Patient engmaschig zu überwachen, und die Behandlung mit Filgotinib sollte vorübergehend unterbrochen werden, wenn der Patient auf eine antimikrobielle Standardtherapie nicht anspricht. Die Behandlung mit Filgotinib kann wieder aufgenommen werden, sobald die Infektion unter Kontrolle ist.

Da schwere Infektionen häufiger bei älteren Personen ab 75 Jahren auftreten, ist bei der Behandlung dieser Population Vorsicht geboten.

Tuberkulose

Vor Behandlungsbeginn mit Filgotinib sollten Patienten auf TB untersucht werden. Filgotinib darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Bei Patienten mit latenter TB ist vor der Gabe von Filgotinib eine antimykobakterielle Standardtherapie einzuleiten.

Patienten sollten auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen von TB untersucht werden, einschließlich Patienten, deren Testergebnis auf eine latente TB-Infektion vor Beginn der Behandlung negativ war.

Virusreaktivierung

In klinischen Studien wurden Virusreaktivierungen, einschließlich Fällen der Reaktivierung von Herpesviren (z. B. Herpes zoster), berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Wenn ein Patient Herpes zoster entwickelt, sollte die Behandlung mit Filgotinib vorübergehend unterbrochen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Vor Beginn und während der Behandlung mit Filgotinib sollten eine Untersuchung auf virale Hepatitis und die Überwachung auf eine Reaktivierung gemäß klinischen Leitlinien durchgeführt werden. Patienten, die sowohl auf Hepatitis-C-Antikörper als auch Hepatitis-C-Virus-RNA positiv getestet wurden, waren von klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten mit positivem Test auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen oder Hepatitis-B-Virus-DNA, waren von klinischen Studien ausgeschlossen.

Maligne Erkrankungen

Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Colitis ulcerosa haben ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen. Immunmodulatorische Arzneimittel können das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen. Die klinischen Daten sind unzureichend, um ein potenzielles Auftreten maligner Erkrankungen nach Exposition mit Filgotinib zu beurteilen. Langzeitevaluierungen zur Sicherheit laufen noch.

Maligne Erkrankungen wurden in klinischen Studien mit Filgotinib beobachtet. Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung ist vor Beginn einer Behandlung mit Filgotinib bei Patienten mit bekannter maligner Erkrankung, bei der es sich nicht um einen erfolgreich behandelten nicht-melanozytären Hauttumor (non-melanoma skin cancer, NMSC) handelt, oder bei Patienten, die eine maligne Erkrankung entwickeln und bei denen eine Fortsetzung der Behandlung mit Filgotinib erwogen wird, vorzunehmen.

Nicht-melanozytärer Hauttumor

Bei Patienten, die mit Filgotinib behandelt wurden, wurden Fälle von NMSCs berichtet. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Hautkrebs wird eine regelmäßige Hautuntersuchung empfohlen.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurden eine verringerte Fertilität, eine eingeschränkte Spermatogenese und histopathologische Auswirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die potenzielle Wirkung von Filgotinib auf die Spermienproduktion und die männliche Fertilität beim Menschen ist derzeit nicht bekannt. Die Reversibilität dieser potentiellen Wirkungen ist nicht bekannt. Das potentielle Risiko einer verringerten Fertilität oder Infertilität sollte vor Behandlungsbeginn mit männlichen Patienten besprochen werden.

Hämatologische Anomalien

ANC $<1 \times 10^9$ Zellen/l (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation) und ALC $<0,5 \times 10^9$ Zellen/l wurden in klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis bei $\leq 1\%$ der Patienten und in klinischen Studien zu Colitis ulcerosa bei $<3\%$ der Patienten berichtet. Bei Patienten, bei denen im Rahmen einer Routineuntersuchung eine ANC $<1 \times 10^9$ Zellen/l, ALC $<0,5 \times 10^9$ Zellen/l oder Hämoglobin <8 g/dl festgestellt wurde, sollte eine Therapie nicht eingeleitet oder sollte diese vorübergehend unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Impfungen

Die Anwendung von Lebendimpfstoffen während der Behandlung oder unmittelbar vor Behandlungsbeginn mit Filgotinib wird nicht empfohlen. Es wird empfohlen, den Impfstatus vor Behandlungsbeginn mit Filgotinib entsprechend den aktuellen Impfempfehlungen zu überprüfen und aufzufrischen.

Lipide

Die Behandlung mit Filgotinib war dosisabhängig mit Erhöhungen der Lipid-Parameter, einschließlich der Gesamtcholesterin- und High Density Lipoprotein-Spiegel (HDL-Spiegel) verbunden, während die Low Density Lipoprotein-Spiegel (LDL-Spiegel) leicht erhöht waren (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die LDL-Cholesterinwerte gingen bei der Mehrheit der Patienten, die unter Filgotinib mit einer Statin-Therapie begonnen hatten, wieder auf das Niveau vor Beginn der Behandlung zurück. Die Auswirkung dieser Erhöhungen der Lipidwerte auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde nicht untersucht (zur Überwachung, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Kardiovaskuläres Risiko

Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Colitis ulcerosa haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Filgotinib sollte bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren mit Vorsicht angewendet werden. Risikofaktoren der Patienten (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie) sollten als Teil ihrer Routinebehandlung unter Kontrolle gehalten werden.

Venöse Thromboembolie

Bei Patienten, die JAK-Inhibitoren, einschließlich Filgotinib, erhielten, wurden Fälle von tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) berichtet. JAK-Inhibitoren sollten bei Patienten mit Risikofaktoren für TVT/LE, wie höheres Alter, Adipositas oder TVT/LE in der Vorgeschichte oder bei Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen, sowie bei Patienten mit längerer Immobilisierung, mit Vorsicht angewendet werden. Wenn klinische Symptome einer TVT/LE auftreten, sollte die Behandlung mit Filgotinib beendet, die Patienten sollten unverzüglich untersucht und entsprechend behandelt werden.

Lactosegehalt

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Filgotinib

Filgotinib wird hauptsächlich durch Carboxylesterase 2 (CES2) metabolisiert, welche *in vitro* durch Arzneimittel wie Fenofibrat, Carvedilol, Diltiazem oder Simvastatin gehemmt werden kann. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt.

Auswirkungen von Filgotinib auf andere Arzneimittel

Filgotinib ist kein klinisch relevanter Inhibitor oder Induktor der meisten Enzyme oder Transporter, die häufig an Wechselwirkungen beteiligt sind, wie z. B. Cytochrom-P450-Enzyme (CYP-Enzyme) und UDP-Glucuronyltransferasen (UGT).

In-vitro-Studien sind bezüglich einer potenziellen Induktion von CYP2B6 durch Filgotinib nicht eindeutig. Eine *In-vivo*-Induktion kann nicht ausgeschlossen werden.

In-vitro-Studien sind bezüglich einer potenziellen Induktion oder Inhibition von CYP1A2 durch Filgotinib nicht eindeutig. Es wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen mit CYP1A2-Substraten durchgeführt und daher ist die potenzielle *In-vivo*-Wirkung der gleichzeitigen Induktion und Inhibition von CYP1A2 durch Filgotinib nicht bekannt. Bei gemeinsamer Anwendung von Filgotinib und CYP1A2-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite ist Vorsicht geboten.

In einer klinischen pharmakologischen Studie wurde keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik des kombinierten Verhütungsmittels Ethinylestradiol und Levonorgestrel bei gleichzeitiger Anwendung mit Filgotinib festgestellt; eine Dosisanpassung von oralen Verhütungsmitteln ist daher nicht erforderlich.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und nach Beendigung der Behandlung mit Filgotinib für mindestens eine weitere Woche eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Filgotinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Basierend auf tierexperimentellen Studien kann sich Filgotinib schädlich auf die Gesundheit des Fetus auswirken und ist daher während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Filgotinib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte Jyseleca[®] nicht während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurden eine verringerte Fertilität, eine eingeschränkte Spermatogenese und histopathologische Auswirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die mögliche Auswirkung von Filgotinib auf die Spermienproduktion und die männliche Fertilität beim

Menschen ist derzeit nicht bekannt. Die Reversibilität dieser möglichen Auswirkungen ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Auswirkungen auf die weibliche Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Filgotinib hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten jedoch darüber informiert werden, dass während der Behandlung mit Jyseleca® über Schwindelgefühl berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Filgotinib wurde in klinischen Studien nach einer Einzeldosis oder einmal täglichen Gabe von bis zu 450 mg ohne dosislimitierende Toxizität angewendet. Unerwünschte Ereignisse waren vergleichbar mit denen bei niedrigeren Dosierungen und es wurden keine spezifischen Toxizitäten identifiziert. Pharmakokinetische Daten für eine Einzeldosis von 100 mg Filgotinib an gesunden Probanden zeigen, dass ungefähr 50% der angewendeten Dosis innerhalb von 24 Stunden und 90% der Dosis innerhalb von 72 Stunden eliminiert werden. Es wird empfohlen, Patienten im Falle einer Überdosierung auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Die Behandlung einer Überdosierung mit Filgotinib besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen wie der Überwachung der Vitalzeichen sowie die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Es ist nicht bekannt, ob Filgotinib mithilfe einer Dialyse entfernt werden kann.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Annex IIB des EPAR gelten für Jyseleca® folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe oder den Gebrauch:

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein Annex IV zum EPAR von Jyseleca[®] liegt nicht vor. Der Annex II d enthält folgende Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von Jyseleca[®] in jedem Mitgliedsstaat muss der MAH mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Vertriebsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, abstimmen.

Ziel des Programms ist die Sensibilisierung der Angehörigen von Gesundheitsberufen und der Patienten für die Risiken schwerer und opportunistischer Infektionen, fötaler Missbildungen (Risiko bei Schwangerschaft), möglicher Auswirkungen auf die männliche Fertilität, venöser

Thromboembolien (VTEs) und schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) sowie das Management dieser Risiken.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Jyseleca[®] in Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten/Pflegepersonal, die Jyseleca[®] voraussichtlich verordnen, abgeben oder anwenden werden, das folgende Schulungspaket erhalten:

Das Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe muss Folgendes enthalten:

- Fachinformation
- Informationsbroschüre für Angehörige der Gesundheitsberufe
- Patientenpass

Die Informationsbroschüre für Angehörige der Gesundheitsberufe muss die folgenden wesentlichen Elemente enthalten:

- Allgemeine Einleitung, dass die Informationsbroschüre für Angehörige der Gesundheitsberufe wichtige Informationen enthält, die das Patientengespräch bei der Verordnung von Filgotinib unterstützen. Die Broschüre informiert zudem über die Maßnahmen, die ergriffen werden können, um das Risiko eines Patienten bezüglich der wesentlichen Sicherheitsaspekte von Filgotinib zu verringern.
- Anweisung an die Angehörigen der Gesundheitsberufe, die Patienten über die Wichtigkeit des Patientenpasses aufzuklären
- Risiko schwerwiegender und opportunistischer Infektionen einschließlich TB und Herpes zoster
 - Informationen zum Infektionsrisiko während der Filgotinib-Behandlung
 - Angaben zum Management des Infektionsrisikos mit vorgeschlagenen klinischen Maßnahmen, d. h. welche Gegenanzeigen vor Beginn der Behandlung mit Filgotinib berücksichtigt werden sollten, Durchführung von Screenings auf TB, Herpes zoster, virale Hepatitis und zu ergreifende Maßnahmen im Falle einer Infektion
 - Informationen zur Vermeidung von Lebendimpfstoffen direkt vor oder während der Filgotinib-Behandlung
 - Informationen zu geeigneten Anweisungen für Patienten, sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn sie Anzeichen oder Symptome entwickeln, die auf eine Infektion hindeuten
- Risiko für Embryoletalität und Teratogenität
 - Informationen zum Teratogenitätsrisiko während der Filgotinib-Behandlung

- Einzelheiten zu Maßnahmen, die notwendig sind, um das Expositionsrisiko während der Schwangerschaft für Frauen im gebärfähigen Alter zu minimieren: Filgotinib ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, Frauen im gebärfähigen Alter muss geraten werden, während der Behandlung und für mindestens eine (1) Woche nach Absetzen der Filgotinib-Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden, Patientinnen müssen aufgefordert werden, unverzüglich ihren Arzt zu benachrichtigen, wenn sie vermuten, schwanger zu sein oder die Schwangerschaft bestätigt wurde; Angehörige von Gesundheitsberufen sollten aktiv mit den Patientinnen alle derzeitigen oder zukünftigen Schwangerschaftspläne besprechen.
- Anweisung für stillende Patientinnen oder Patientinnen, die planen zu stillen, dass sie Filgotinib nicht anwenden dürfen
- Risiko für eine beeinträchtigte Spermatogenese, die zu einer möglichen Minderung der männlichen Fertilität führt
 - Informationen zum potentiellen Risiko einer eingeschränkten Spermatogenese während der Filgotinib-Behandlung, basierend auf verfügbaren Daten
 - Anweisungen zum Besprechen der Zeugungspläne männlicher Patienten mit dem Hinweis der potentiellen Verringerung der Spermienanzahl während der Filgotinib-Behandlung und möglicher Auswirkungen auf die Fertilität
- Risiko für venöse Thrombembolie (VTE)
 - Anweisungen zur Anwendung von Filgotinib bei Patienten mit Risikofaktoren für VTE
 - Informationen zum VTE-Risiko während der Filgotinib-Behandlung
 - Einzelheiten zum Management von VTE-Risiken mit Vorschlägen für klinische Maßnahmen, d. h. Absetzen der Filgotinib-Behandlung im Falle des Auftretens klinischer VTE-Symptome, regelmäßige Überprüfung der VTE-Risiken der Patienten
- Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (major adverse cardiovascular events, MACE)
 - Anweisungen zur Anwendung von Filgotinib bei Patienten mit Risikofaktoren für MACE
 - Informationen zum MACE-Risiko während der Filgotinib-Behandlung
 - Informationen zum Risiko eines Anstiegs der Lipidwerte einschließlich dosisabhängiger Erhöhungen des Gesamtcholesterin und des High-Density-Lipoprotein-Spiegels
 - Verordnung des Arzneimittels bei sehr alten Patienten (ab 75 Jahren)
 - Informationen zur Behandlung von Patienten ab einem Alter von 75 Jahren mit Filgotinib

- Anweisung zur Filgotinib-Dosis, die bei Patienten ab einem Alter von 75 Jahren anzuwenden ist
- Anweisungen für den Zugriff auf digitale Informationen für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Anweisungen zur Meldung von unerwünschten Ereignissen

- Das Informationspaket für Patienten soll Folgendes enthalten:
 - Packungsbeilage
 - Patientenpass

Im **Patientenpass** müssen folgende zentralen Elemente enthalten sein:

- Kontaktdaten des Filgotinib verordnenden Arztes
- Hinweis, dass der Patient den Patientenpass stets bei sich tragen und Angehörigen von Gesundheitsberufen, die an seiner Behandlung beteiligt sind, (d. h. andere Ärzte als der Filgotinib verordnende Arzt, Mitarbeiter in der Notaufnahme usw.) zeigen muss
- Beschreibung der Anzeichen und Symptome einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie, die dem Patienten bekannt sein sollten, sodass der Patient ärztliche Hilfe einholen kann
- Beschreibung der Anzeichen und Symptome schwerwiegender und opportunistischer Infektionen, einschließlich Herpes zoster, die dem Patienten bekannt sein sollten, sodass der Patient ärztliche Hilfe einholen kann
 - Information für Patienten und ihre Ärzte über das Risiko einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen während der Filgotinib-Behandlung
- Informationen zu Schwangerschaft, Verhütung und Stillzeit
 - Eindeutige Anweisung, dass Filgotinib nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden darf
 - Anweisung für Patientinnen, während und für mindestens eine Woche nach dem Absetzen der Behandlung mit Filgotinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden
 - Hinweis, dass Filgotinib nicht während der Stillzeit angewendet werden darf
 - Informationen zu den möglichen Auswirkungen auf die männliche Fertilität
- Informationen zur Überwachung des Cholesterinspiegels während der Behandlung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan (RMP) zu Filgotinib enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Filgotinib identifiziert worden sind, und führt die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Pharmakovigilanztätigkeiten auf (2).

Tabelle 3-22: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige identifizierte Risiken	Schwerwiegende und opportunistische Infektionen
	Herpes Zoster
Wichtige potenzielle Risiken	Embryoletalität und Teratogenität
	Beeinträchtigte Spermatogenese, die zu einer möglichen Minderung der männlichen Fertilität führt
	Maligne Erkrankung
	Venöse Thromboembolie (tiefe Venenthrombose und Lungenembolie)
	Gastrointestinale Perforation
	Nicht-melanozytärer Hauttumor
	Schwere kardiovaskuläre Ereignisse
	Hyperlipidämie
	Varizella zoster
Fehlende Informationen	Anwendung bei Patienten mit Nachweis einer unbehandelten chronischen Infektion mit Hepatitis B oder C
	Einfluss auf die Wirksamkeit einer Impfung
	Anwendung bei sehr alten Patienten (>75 Jahre)

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Schwerwiegende und opportunistische Infektionen	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Produktinformation Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 Patienteninformation Abschnitt 2 Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Verschreibungspflichtiges Medikament, das von einem Arzt, der über Erfahrung in der Behandlung der Colitis ulcerosa verfügt, verordnet wird.
Herpes Zoster	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Produktinformation Abschnitte 4.4, 4.8 Patienteninformation Abschnitt 2 Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Verschreibungspflichtiges Medikament, das von einem Arzt, der über Erfahrung in der Behandlung der Colitis ulcerosa verfügt, verordnet wird.
Wichtige potenzielle Risiken	
Embryoletalität und Teratogenität	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Produktinformation Abschnitte 4.3, 4.6, 5.3 Patienteninformation Abschnitt 2 Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Verschreibungspflichtiges Medikament, das von einem Arzt, der über Erfahrung in der Behandlung der Colitis ulcerosa verfügt, verordnet wird.
Beeinträchtigte Spermatogenese, die zu einer möglichen Minderung der männlichen Fertilität führt	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Produktinformation Abschnitte 4.4, 4.6, 5.3 Patienteninformation Abschnitt 2 Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Verschreibungspflichtiges Medikament, das von einem Arzt, der über Erfahrung in der Behandlung der Colitis ulcerosa verfügt, verordnet wird.
Maligne Erkrankung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Produktinformation Abschnitt 4.4 Patienteninformation Abschnitt 2 Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Verschreibungspflichtiges Medikament, das von einem Arzt, der über Erfahrung in der Behandlung der Colitis ulcerosa verfügt, verordnet wird.
Venöse Thromboembolie (tiefe Venenthrombose und Lungenembolie)	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Produktinformation Abschnitt 4.4 Patienteninformation Abschnitt 2 Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Verschreibungspflichtiges Medikament, das von einem Arzt, der über Erfahrung in der Behandlung der Colitis ulcerosa verfügt, verordnet wird.

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Gastrointestinale Perforation	Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fragebogen zur Erfassung spezifischer Nebenwirkungen Verschreibungspflichtiges Medikament, das von einem Arzt, der über Erfahrung in der Behandlung der Colitis ulcerosa verfügt, verordnet wird.
Nicht-melanozytärer Hauttumor	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Produktinformation Abschnitt 4.4 Patienteninformation Abschnitt 2 Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Verschreibungspflichtiges Medikament, das von einem Arzt, der über Erfahrung in der Behandlung der Colitis ulcerosa verfügt, verordnet wird.
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Produktinformation Abschnitt 4.4 Patienteninformation Abschnitt 2 Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Verschreibungspflichtiges Medikament, das von einem Arzt, der über Erfahrung in der Behandlung der Colitis ulcerosa verfügt, verordnet wird.
Hyperlipidämie	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Produktinformation Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 Patienteninformation Abschnitt 2 Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Verschreibungspflichtiges Medikament, das von einem Arzt, der über Erfahrung in der Behandlung der Colitis ulcerosa verfügt, verordnet wird.
Varizella zoster	Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Verschreibungspflichtiges Medikament, das von einem Arzt, der über Erfahrung in der Behandlung der Colitis ulcerosa verfügt, verordnet wird.
Fehlende Informationen	
Anwendung bei Patienten mit Nachweis einer unbehandelten chronischen Infektion mit Hepatitis B oder C	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Produktinformation Abschnitt 4.4 Patienteninformation Abschnitt 2
Einfluss auf die Wirksamkeit einer Impfung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Produktinformation Abschnitt 4.4 Patienteninformation Abschnitt 2
Anwendung bei sehr alten Patienten (>75 Jahre)	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Produktinformation Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation, dem EPAR und dem RMP zu Filgotinib entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Jyseleca® (Filgotinib) 100 mg/ 200 mg Filmtabletten. Stand: November 2021.
2. Gilead Sciences Ireland UC. EU Risk Management Plan for Jyseleca® (filgotinib) Version 4.0. 2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-24 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Tuberkulose-Screening: GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	Vor Behandlungsbeginn mit Filgotinib sollten Patienten auf TB untersucht werden. Filgotinib darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (Abschnitt 4.4 der Fachinformation, S. 2)	Ja
2	Hepatitis-Screening: GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen GOP 32614 HBc-Antikörper GOP 32617 HBs-Antikörper GOP 32823 HBV-DNA, quantitativ GOP 32823	Vor Behandlungsbeginn sowie während der Behandlung mit Filgotinib sollten eine Untersuchung auf virale Hepatitis und die Überwachung auf eine Reaktivierung gemäß klinischen Leitlinien durchgeführt werden (Abschnitt 4.4 der Fachinformation, S. 2)	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	Blutstatus: GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	Überwachung der Laborparameter: Absolute Neutrophilenzahl (ANC) Absolute Lymphozytenzahl (ALC) Hämoglobin (Hb) Die Laborparameter sollten vor Behandlungsbeginn mit Filgotinib und danach im Rahmen der Routineuntersuchung des Patienten untersucht werden (Abschnitt 4.2 der Fachinformation, S. 1)	Ja
4	Blutfettwerte: GOP 32882 Bestimmung des Lipidprofils	Überwachung der Laborparameter Lipid-Parameter 12 Wochen nach Beginn der Behandlung und danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie (Abschnitt 4.2 der Fachinformation, S. 1)	Ja
ALC: Absolute Lymphozytenzahl; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; DNA: Desoxyribonukleinsäure; GOP: Gebührenordnungsposition; Hb: Hämoglobin; HBc: Hepatitis-B-core; HBs: Hepatitis-B-surface; HBV: Hepatitis-B-Virus; TB: Tuberkulose			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Oktober 2021 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-24 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2021/Q2 (2)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Jyseleca® (Filgotinib) 100 mg/ 200 mg Filmtabletten. Stand: November 2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: Q4/2021 vom 01.10.2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 01.10.2021]