# Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ozanimod (Zeposia®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

### Modul 3 A

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa

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

# Inhaltsverzeichnis

		Seite
Tabellenv	erzeichnis	2
Abbildun	gsverzeichnis	4
Abkürzur	rgsverzeichnis	5
3 Mod	lul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Be	estimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
	Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
3.1.2	Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4	Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 A	nzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2	Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	
3.2.3	Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	37
3.2.4	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	
3.2.5	Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem	
	Zusatznutzen	52
3.2.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	53
	Referenzliste für Abschnitt 3.2	
3.3 K	osten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	
3.3.1	Angaben zur Behandlungsdauer	67
3.3.2	$\mathcal{C}$	
	zweckmäßige Vergleichstherapie	
3.3.3	Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßig	
	Vergleichstherapie	
3.3.4	Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
3.3.5	Angaben zu Jahrestherapiekosten	
3.3.6	Angaben zu Versorgungsanteilen	
3.3.7	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	
3.3.8	Referenzliste für Abschnitt 3.3	
	nforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	
	Anforderungen aus der Fachinformation	
3.4.2	Bedingungen für das Inverkehrbringen	
3.4.3	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsa	
2.4.4	des Arzneimittels	
3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan	
	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	
3.4.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	
	Referenzliste für Abschnitt 3.4.	127
	ngaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen	
	ewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b	100
	atz 5 SGB V	128 131
1 1 I	NEIELEU/UNIE IIII AUSCIIIIII 3 3	171

### **Tabellenverzeichnis**

Seite
Tabelle 3-1: Montreal-Klassifikation der Ausdehnung der CU
Tabelle 3-2: Klassifikation der Krankheitsaktivität der CU nach Truelove und Witts
Tabelle 3-3: Mayo-Score zur Beurteilung der Krankheitsaktivität der CU
Tabelle 3-4: Varianten des Mayo-Scores
Tabelle 3-5: Prävalenz der CU in Deutschland
Tabelle 3-6: Prognose für die Entwicklung der Prävalenz der CU bis zum Jahr 202641
Tabelle 3-7: Prognose für die Entwicklung der Inzidenz der CU bis zum Jahr 202642
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
$Tabelle\ 3-9:\ Herleitung\ der\ Gr\"{o}\ Se\ der\ Zielpopulation\ (GKV-Population)-Schritt\ A46$
Tabelle 3-10: Herleitung der Größe der Zielpopulation (GKV-Population) – Schritt B 47
Tabelle 3-11: Herleitung der Größe der Zielpopulation (GKV-Population) – Schritt C 49
Tabelle 3-12: Herleitung der Größe der Zielpopulation (GKV-Population) – Schritt D $\dots\dots 51$
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 52
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Tabelle 3-18: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Patient pro Jahr
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 89
Tabelle 3-22: Zusatzkosten für sonstige GKV-Leistungen (pro Patient)
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)
Tabelle 3-24: Dosissteigerungsschema
Tabelle 3-25: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR

Stand: 07.12.2021 Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des 

### Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Modell der Pathogenese der CU	15
Abbildung 3-2: Verlaufsformen der CU	17
Abbildung 3-3: Klassifikation der Krankheitsausdehnung der CU	18
Abbildung 3-4: Herleitung der Größe der Zielpopulation	44

### Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung	
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung	
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse	
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch	
AUC	Area under the curve	
AV-Block	Atrioventrikulärer Block	
AVP	Apothekenverkaufspreis	
AZA	Azathioprin	
BAS	Bundesamt für Soziale Sicherung	
BCRP	Brustkrebsresistenzprotein (breast cancer resistance protein)	
BMS	Bristol Myers Squibb	
CBC	Großes Blutbild (complete blood count)	
CCR7	C-C-Chemokin-Rezeptor-Typ-7	
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung	
СНМР	Committee for Medicinal Products for Human Use	
CRP	C-reaktives Protein	
CU	Colitis ulcerosa	
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung	
DAV	Deutscher Apothekerverband	
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppe (Diagnosis Related Group)	
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab	
EKG	Elektrokardiogramm	
EMA	European Medicines Agency	
EPAR	European Public Assessment Report	
ESR	Erythrozytensedimentationsrate	
EU	Europäische Union	
EU-RMP	EU-Risk-Management-Plan	
FDA	U.S. Food and Drug Administration	
FI	Fachinformation	

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss	
GBE Bund	Gesundheitsberichterstattung des Bundes	
GFL	Gesundheitsforen Leipzig GmbH	
GI	Gebrauchsinformation	
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung	
GOP	Gebührenordnungsposition	
HBV	Hepatitis-B-Virus	
HF	Herzfrequenz	
HRDS	Health-Risk-Data-Set	
IBSEN-Kohorte	Inflammatory Bowel South-Eastern Norway-Kohorte	
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)	
IFN	Interferon	
IL	Interleukin	
IU	International Unit	
i.v.	intravenös	
JAK	Janus-Kinase	
JCV	John-Cunningham-Virus	
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung	
MAOI	Monoaminoxidase-Inhibitor	
MC	Morbus Crohn	
MI	Myokardinfarkt	
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich	
MRT	Magnetresonanztomographie	
MS	Multiple Sklerose	
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle	
NYHA	New York Heart Association	
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüsssel	
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie	
PPAR-γ	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor γ	
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	
PSC	Primäre sklerosierende Cholangitis	

PUVA	Psoralen plus UV-A	
PZN	Pharmazentralnummer	
SGB	Sozialgesetzbuch	
STROSA	Standardized Reporting of Secondary Data Analyses	
S1P	Sphingosin-1-Phosphat	
S1P <sub>1-5</sub>	Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Subtypen 1–5	
TIA	Transitorische ischämische Attacke	
TL1A	TNF-like Cytokine 1A	
TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha	
UCEIS	Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity	
UV	Ultraviolett	
VZV	Varizella-Zoster-Virus	
ZI	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland	
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie	
5-ASA	5-Aminosalizylate	
6-MP	6-Mercaptopurin	

#### 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.

#### Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Laut Fachinformation von Zeposia<sup>®</sup> ist Ozanimod zugelassen zur Behandlung

"erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben" [1].

Im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine Aufteilung des Anwendungsgebiets vorgenommen [2]. Durch die Festlegung des G-BA ergibt sich für die beiden Teilanwendungsgebiete des vorliegenden Anwendungsgebiets folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) [3]:

1) Für Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation CU1):

> Ein Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α)-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab.

2) Für Patienten, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) oder einen Janus-Kinase (JAK)-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diesen nicht vertragen haben (**Teilpopulation CU2**):

> Vedolizumab oder Tofacitinib oder ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Ustekinumab, Berücksichtigung Zulassung ieweils unter der und Vortherapie(n).

Bristol Myers Squibb (im Weiteren: BMS) folgt der durch den G-BA getroffenen Festlegung der zVT.

#### 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 dievom 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).

BMS (zum damaligen Zeitpunkt Celgene GmbH) hatte am 11.11.2020 eine Beratung gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV beim G-BA beantragt. Das Beratungsgespräch fand am 29.01.2021 per Webex-Videokonferenz statt und wird unter der Vorgangsnummer 2020-B-348 geführt [2]. Die im Zuge dieses Beratungsgesprächs bestimmte zVT wurde zum 08.06.2021 infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse durch den G-BA geändert (Vorgangsnummer 2021-B-148-z [3]).

Im Rahmen dieser Vorgänge hat der G-BA eine Aufteilung des Anwendungsgebiets vorgenommen und als zVT die folgenden Therapien festgelegt [2, 3].

1) Für Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

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

2) Für Patienten, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) oder einen JAK-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diesen nicht vertragen haben:

Vedolizumab oder Tofacitinib oder ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Ustekinumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n).

Hierbei ist sowohl ein Wechsel der Wirkstoffklasse als auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse möglich. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt, bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten kann ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse erfolgen [2].

Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte der Wirkstoff ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden [3]. Des Weiteren hat der G-BA ausgeführt, dass der Zusatznutzen gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden kann [2].

BMS folgt der durch den G-BA getroffenen Festlegung der zVT.

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; BMS folgt der durch den G-BA getroffenen Festlegung der zVT.

#### 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.

Das Anwendungsgebiet von Ozanimod wurde der Fachinformation von Zeposia<sup>®</sup> mit Stand vom November 2021 entnommen [1].

Angaben zur Bestimmung der zVT durch den G-BA entstammen der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 29.01.2021 (Vorgangsnummer 2020-B-348 [2]) sowie dem Mitteilungsschreiben über die zum 08.06.2021 erfolgte Änderung der zVT infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse (Vorgangsnummer 2021-B-148-z [3]).

#### 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. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2020): Zeposia<sup>®</sup> Hartkapseln (Ozanimod); Fachinformation. Stand: November 2021 [Zugriff: 24.11.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-348 Ozanimod zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. VERTRAULICH.
- 3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2021-B-148-z (2021-B-348). Ozanimod zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. VERTRAULICH.

#### 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.

Die CU ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED). Die Prävalenz der CED, deren häufigste Formen die CU und der Morbus Crohn (MC) sind, hat in Deutschland in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen. Allein von der CU sind schätzungsweise etwa 300.000 Menschen in Deutschland betroffen (vgl. Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4). Klare geschlechtsspezifische Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens der CU liegen nicht vor [1-3]. Charakteristisch für die CU ist die Entzündung der Kolon-Mukosa, die vom Rektum ausgehend verschiedene Bereiche des Kolons, bis hin zum gesamten Kolon, betreffen kann [1, 2, 4, 5]. Hierbei ist der Krankheitsverlauf durch eine Abfolge von Phasen der Remission und Phasen akuter Schübe geprägt [2, 6]. Die CU ist eine chronische Erkrankung, die überwiegend schon im jungen Erwachsenenalter auftritt und die Betroffenen meist lebenslang begleitet und belastet [2, 7], auch weil die verfügbaren Behandlungsoptionen begrenzt sind und eine Heilung nicht möglich ist.

In den folgenden Abschnitten werden neben möglichen Ursachen und Risikofaktoren der CU auch der natürliche Verlauf und die Symptomatik der Erkrankung und die damit verbundenen Belastungen für die betroffenen Patienten näher erläutert.

#### Pathogenese und Risikofaktoren der Colitis ulcerosa

Obwohl die CU die weltweit häufigste CED darstellt, ist ihre Ätiologie nicht vollständig geklärt [4, 5]. Nach aktuellem Stand der Forschung wird eine multifaktorielle Genese der CU angenommen, zu der Defekte der Epithelbarriere des Kolons, eine aberrante Immunantwort gegenüber kommensalen Mikroorganismen der Darmflora, genetische Prädisposition und Umweltfaktoren beitragen [2, 4, 5, 8]. Das Zusammenspiel solcher Risikofaktoren führt bei der CU unabhängig von der Präsenz pathogener Mikroorganismen zu einer überschießenden Immunantwort mit Infiltration der Darmmukosa durch entzündliche Zellen und letztendlich zu einer chronischen Entzündung (vgl. Abbildung 3-1) [2, 8, 9].

Grundlegendes Charakteristikum der Entwicklung und Progression der CU ist die entzündliche Aktivität im Kolon. Die Entzündung ist bei der CU meist auf das Darmepithel beschränkt, es können jedoch auch extraintestinale Manifestationen auftreten [9] (vgl. auch den folgenden Abschnitt zum natürlichen Verlauf und der Symptomatik der CU). Das Kolonepithel weist bei

CU-Patienten verschiedene Abnormalitäten auf, darunter ausgeprägte Defekte der Epithel-Barriere und veränderte Expressionsmuster verschiedener Proteine, z. B. des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors y (PPAR-y) [9]. Zudem ist bei Patienten mit CU die Dicke der schützenden Mukus-Schicht, die die äußere Epitheloberfläche bedeckt, verringert [10]. Darüber hinaus wurde auch das Auftreten mikrobieller Dysbiosen bei CU-Patienten berichtet [8].

Eine zentrale Rolle in der Pathogenese der CU spielen das Immunsystem und eine aberrante Immunantwort. In Verbindung mit der beschriebenen Schädigung des Darmepithels können Mikroorganismen und deren Produkte und Bestandteile die intestinale Barriere durchdringen. In der Folge initiieren dendritische Zellen und weitere antigenpräsentierende Zellen eine Signalkaskade zur Aktivierung von Lymphozyten, die sowohl pro- als auch anti-inflammatorische Signale umfasst [8]. Bei Patienten mit CU ist zudem das Gleichgewicht zwischen pro- und anti-inflammatorischen Signalen gestört [8]. Die Expression pro-inflammatorischer Zytokine durch Lymphozyten, darunter Interleukin (IL)-1β, IL-6, TNF-α und des TNF-like Cytokine 1A (TL1A) ist bei CU-Patienten durchgängig erhöht [8, 9]. Insbesondere TNF-α vermittelt verschiedene pro-inflammatorische Mechanismen in der CU, indem es u. a. die Barrierefunktion der intestinalen Epithelzellen weiter schwächt und die Angiogenese fördert [10]. Des Weiteren ist eine erhöhte Ausschüttung von IL-5 bei CU-Patienten mit der Aktivierung von B-Zellen assoziiert [10]. Ebenfalls mit der CU in Verbindung steht die Aktivierung natürlicher Killerzellen (NK-Zellen), was eine erhöhte Konzentration von IL-13 in der *Lamina propria* des Kolons zur Folge hat [10].

Es besteht folglich bei CU-Patienten aufgrund verschiedener Mechanismen ein Ungleichgewicht zugunsten pro-inflammatorischer Signale. Dieses Ungleichgewicht führt schließlich zu einem Einwandern von Lymphozyten in die entzündliche Darmmukosa und in der Folge zu einer überschießenden T-Zell-Antwort [8]. Die fortgesetzte Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen durch die T-Zellen kann diesen Prozess weiter verstärken und verstetigen [8]. Hinzu kommt, dass die T-Zellen von CU-Patienten eine erhöhte Resistenz gegenüber der Einleitung der Apoptose nach T-Zell-Aktivierung aufweisen, die im Normalfall dazu dienen würde, eine übermäßige Immunantwort zu verhindern [11].

Eine zentrale Bedeutung in der Regulation der Migration von Lymphozyten kommt dem Signalmolekül Sphingosin-1-Phosphat (S1P) zu [12-14]. Von dessen Rezeptor sind fünf verschiedene Subtypen bekannt, die als S1P<sub>1</sub> bis S1P<sub>5</sub> bezeichnet werden [15-17]. Das Vorkommen der Rezeptoren auf Immunzellen, Zellen des Lymphgewebes und weiteren Zellarten unterscheidet sich je nach Subtyp (vgl. auch Modul 2). Die Regulation der Migration von Lymphozyten beruht hauptsächlich auf der Interaktion von S1P mit dem S1P<sub>1</sub>-Rezeptor, der v. a. auf Lymphozyten und lymphatischen Endothelzellen exprimiert wird [12-14]. Durch diese Interaktion können Lymphozyten chemotaktisch einem S1P-Gradienten aus den sekundären Lymphorganen in die Zirkulation und von dort aus in periphere Gewebe folgen. In der CU ermöglicht dieser Signalweg die Migration von Lymphozyten in die entzündlich veränderte Darmmukosa, was die Entzündung weiter fördert [12-14]. Entsprechend wurde bei Patienten mit CU sowohl eine Überexpression von S1P<sub>1</sub> in der Darmmukosa als auch eine erhöhte Konzentration von intestinalem S1P beschrieben [13, 18].

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

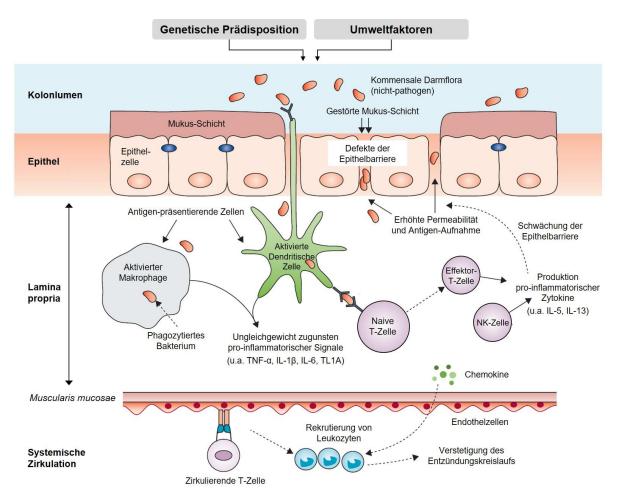


Abbildung 3-1: Modell der Pathogenese der CU Modifiziert nach Ordás et al., 2012 [2]. IL: Interleukin; NK-Zelle: Natürliche Killerzelle; TL1A: TNF-like Cytokine 1A; TNF-α: Tumornekrosefaktor-α.

Auch wenn die Ätiologie der CU nicht im Detail verstanden ist, hat sich eine familiäre Vorgeschichte als wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung der Erkrankung herausgestellt [2, 19]. Genomweite Assoziationsstudien zur Aufklärung der genetischen Prädisposition konnten bereits eine Vielzahl potentieller Genloci identifizieren, die mit CED im Allgemeinen oder spezifisch mit CU assoziiert sind [20]. Es wird angenommen, dass es bei genetisch suszeptiblen Individuen zur Entstehung der CU kommt, wenn die für die CU charakteristische dysregulierte Immunantwort durch Umweltfaktoren oder mikrobiologische Stimuli ausgelöst wird [2, 10, 21].

Eine Reihe von Umweltfaktoren und Aspekten des allgemeinen und individuellen Lebenswandels, die das Risiko der Entwicklung der CU beeinflussen könnten, werden aktuell diskutiert, darunter beispielsweise vermehrte Hygiene, Medikamente, zunehmende Luft- und Wasserverschmutzung, Ernährungsgewohnheiten, mangelnde Bewegung und psychosozialer Stress [1, 8, 22-24]. So deutet die erhöhte Inzidenz der CU in Industrienationen und der Anstieg der Inzidenz in Schwellenländern seit den 1990er Jahren auf eine wichtige Rolle solcher Umweltfaktoren hin, auch wenn deren jeweilige Bedeutung nicht ausreichend erforscht ist. Ein

besonders häufig beschriebener Einflussfaktor ist das Rauchen. Einerseits wurde für aktives Rauchen ein protektiver Effekt bezüglich der Entwicklung einer CU berichtet [1, 22, 23]. Auf der anderen Seite gibt es aber auch Hinweise darauf, dass Ex-Raucher ein erhöhtes Risiko für eine CU aufweisen [1, 22, 23]. Auch für eine Appendektomie wurde ein protektiver Effekt berichtet [1, 22, 24].

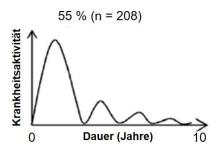
#### Krankheitsbild und Verlauf der CU

#### Natürlicher Verlauf der Erkrankung

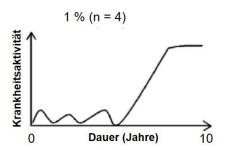
Das erstmalige Auftreten der CU liegt bei einem großen Teil der Betroffenen bereits im jungen Erwachsenenalter. Die höchste Inzidenz ist in einem Alter von etwa 15 bis 35 Jahren zu beobachten [2, 7]. Zudem wird ein zweiter, kleinerer Neuerkrankungsgipfel in einem Alter von etwa 50 bis 70 Jahren berichtet [2]. Das Erkrankungsalter hat einen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf. Patienten mit einem frühen Erkrankungsbeginn weisen tendenziell schwerere Verläufe auf als Patienten, bei denen sich die CU erst später im Leben entwickelt [3, 25]. Klare geschlechtsspezifische Unterschiede sind hingegen nicht bekannt, Frauen und Männer scheinen gleichermaßen von der CU betroffen zu sein [1-3].

Die CU ist eine chronische Erkrankung und begleitet die Betroffenen meist lebenslang. Nach einem häufig schleichenden Krankheitsbeginn ist der Verlauf der CU in der Regel durch abwechselnde Phasen von akuten Schüben, die sich mit klinischen Symptomen wie blutigen Durchfällen, imperativem Stuhlgang und krampfartigen Abdominalschmerzen äußern, und Phasen der Remission geprägt [2, 6, 9, 26]. Der individuelle Krankheitsverlauf ist jedoch sehr variabel. In einer großen skandinavischen Kohortenstudie, in der CU-Patienten über einen Zeitraum von zehn Jahren beobachtet wurden, wurden die Krankheitsverläufe in vier Verlaufsformen eingeteilt (vgl. Abbildung 3-2) [27]. Von 373 nicht-chirurgisch behandelten Patienten zeigten im Beobachtungszeitraum ca. 55 % eine Remission oder nur eine noch leichte Krankheitsaktivität nach einem anfänglichen Schub. Etwa 37 % der Patienten wiesen einen chronisch-intermittierenden Verlauf auf und ca. 6 % einen chronisch-kontinuierlichen Verlauf ohne zwischenzeitliches Erreichen einer vollständigen Remission. Bei wenigen Patienten (ca. 1 %) kam es zu einem Anstieg der Symptomatik nach zunächst niedriger Krankheitsaktivität. Eine Auswertung verschiedener weiterer Kohortenstudien zeigt, dass bei der Mehrheit der CU-Patienten innerhalb der ersten Jahre nach Diagnose ein erneuter Krankheitsschub auftrat [28]. Nach zehn Jahren waren mehr als zwei Drittel der Patienten von einem Rückfall betroffen (kumulative Raten von 67 % bis 83 %). Eine Publikation von Langholz et al., der Beobachtungszeiträume von bis zu 25 Jahren zugrunde liegen, kommt zu dem Schluss, dass insgesamt etwa 90 % der Patienten einen chronisch-intermittierenden Verlauf der CU aufweisen [29]. In großen klinischen Studien mit Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU zeigen sich in den Placebogruppen, die den natürlichen Verlauf der unbehandelten CU widerspiegeln, oftmals sogar Rückfallraten von über 50 % bereits nach einem Jahr [6].

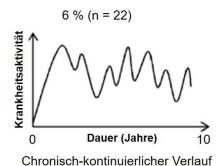
Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung



Remission oder leichte Symptome nach anfänglichem Schub



Anstieg der Schwere nach anfänglich niedriger Krankheitsaktivität



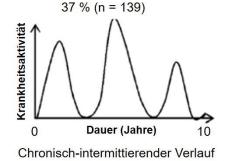
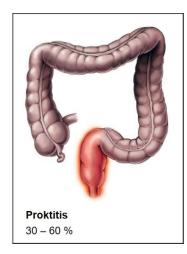


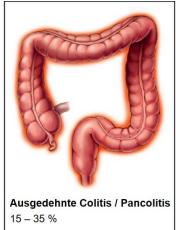
Abbildung 3-2: Verlaufsformen der CU Schematische Darstellung der Verlaufsformen der CU entsprechend der *Inflammatory Bowel South-Eastern Norway* (IBSEN)-Kohorte, jeweils vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum 10-Jahres-Follow-up für 373 nicht operierte Patienten. Modifiziert nach Solberg *et al.*, 2009 [27].

Die für die CU charakteristische Entzündung geht in aller Regel vom Rektum aus und dehnt sich von dort ins Kolon aus [2]. Es wird unterschieden zwischen einer auf das Rektum begrenzten Proktitis, einer Linksseitencolitis, bei der sich die Entzündung der Darmmukosa bis zur linken Flexur erstreckt und einer ausgedehnten Colitis, bei der sich der Befall über die linke Flexur hinaus ausdehnt (sog. Montreal-Klassifikation; siehe Abbildung 3-3 und S. 24) [2, 5, 26]. Ist das gesamte Kolon betroffen, wird auch von einer Pancolitis gesprochen. Bei wenigen Patienten kommt es zu einer weiteren Ausbreitung ins terminale Ileum (sog. *backwash ileitis*) [2, 9].

Von einer Proktitis sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ca. 30–60 %, von einer Linksseitencolitis ca. 16-45 %, und von einer ausgedehnten Colitis oder Pancolitis ca. 15–35 % der Patienten betroffen [3, 28]. Mit zunehmendem Befall des Kolons steigt im Allgemeinen auch der Grad der klinischen Symptomatik (vgl. auch folgenden Abschnitt) [2, 3]. Das Risiko einer Progression der Ausdehnung nimmt mit steigender Erkrankungsdauer zu [2, 3, 30]. In verschiedenen Kohorten-Studien wurde beobachtet, dass im Krankheitsverlauf bis zu > 50 % der Patienten von einer solchen Progression betroffen sind [28, 31, 32]. In der oben bereits erwähnten IBSEN-Kohorte zeigten innerhalb von fünf Jahren 19 % der Patienten mit initialer Proktitis eine Progression zu einer Linksseitencolitis und weitere 10 % eine Progression zur ausgedehnten Colitis [28, 33]. Innerhalb von 10 Jahren lagen diese Anteile bereits bei 28 % bzw. 14 % [27, 28].







Stand: 07.12.2021

Abbildung 3-3: Klassifikation der Krankheitsausdehnung der CU Modifiziert nach Ungaro *et al.*, 2017 [3].

Im Falle besonders schwerer Krankheitsschübe oder bei Auftreten schwerer Komplikationen (vgl. hierzu auch den Abschnitt "Komplikationen" auf S. 20) kann die chirurgische Entfernung des entzündlich veränderten Darms erforderlich sein. [2, 6, 9]. Die sogenannte Proktokolektomie kommt zudem als letzte Therapieoption bei Patienten zum Einsatz, die alle medikamentösen Behandlungsoptionen ausgeschöpft haben (vgl. auch Abschnitt "Problem des Therapieversagens und operative Eingriffe als *Ultima Ratio*" auf S. 32). Die Kolektomie ist jedoch selbst mit einer Reihe potentieller Komplikationen und Nebenwirkungen verbunden (vgl. S. 32). Aufgrund des chronischen, meist lebenslangen Verlaufs der CU und der begrenzten medikamentösen Therapieoptionen muss sich etwa ein Viertel der Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung einer Kolektomie unterziehen [34, 35]. Die kumulative 10-Jahres-Inzidenz für eine Kolektomie in Europa liegt bei ca. 10 %, mit einer geringen Abnahme in jüngerer Vergangenheit [27, 36, 37].

#### Klinische und endoskopische Symptomatik der CU und histologische Befunde

Die charakteristischen Symptome der CU stellen für die betroffenen Patienten eine enorme Belastung dar; nicht nur aufgrund der direkten physischen Krankheitssymptome, sondern insbesondere auch aufgrund der damit verbundenen weitreichenden Auswirkungen auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität (siehe Abschnitt zur Krankheitslast auf S. 21).

Klinisches Hauptsymptom der CU sind blutige Durchfälle, die auch Schleimbeimengungen aufweisen können. Die Durchfälle und rektalen Blutungen sind häufig begleitet von abdominalen, teils krampfartigen Schmerzen und schmerzhaftem sowie imperativem Stuhldrang [2, 6, 9]. Das Ausmaß der klinischen Symptomatik ist abhängig von der Ausdehnung der Erkrankung sowie der Krankheitsaktivität. Bei mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität (vgl. Abschnitt zur Klassifikation der Krankheitsaktivität auf S. 24) können systemische Begleitsymptome wie Gewichtsverlust, Übelkeit, Fieber und Anämie hinzukommen [2, 9, 38, 39].

Endoskopisch äußert sich die entzündliche Aktivität der CU in Form von charakteristischen Veränderungen der Darmmukosa [2, 9]. So zeigen sich die betroffenen Bereiche als spröde, mit zunehmend granulärer Struktur und einem Verlust des typischen Gefäßbilds. Zudem treten Erytheme, Erosionen, Ulzerationen und Pseudopolypen auf. Die endoskopische Symptomatik kann bis hin zu spontanen Blutungen reichen [2, 9].

Des Weiteren zeigt sich die Krankheitsaktivität der CU auch in histopathologischen Untersuchungen von Kolon-Biopsien. Je nach Ausprägung der Entzündungsaktivität können die histologischen Befunde von strukturellen Abnormalitäten über eine Erhöhung von Eosinophilen, eine Infiltration von Neutrophilen in die Lamina propria und Krypten des Epithels und eine Beschädigung der Krypten bis hin zu Erosionen und Ulzerationen reichen [40-42].

In der Behandlung der CU ist neben dem Erreichen einer klinischen Remission auch das Erreichen einer endoskopisch und histologisch erfassbaren Remission – d. h. eines Abheilens der Darmmukosa - von zentraler Bedeutung. Wie z. B. in der deutschen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) dargelegt, gibt es zahlreiche Hinweise auf eine Assoziation zwischen einem solchen endoskopisch und histologisch erfassbaren Abheilen der Mukosa und einem für die Patienten direkt relevanten günstigeren klinischen Ausgang. Hierzu gehören insbesondere eine geringere Rate an Rückfällen, Hospitalisierungen und Kolektomien, sowie ein möglicherweise verringertes Risiko für die Entwicklung kolorektaler Karzinome [6, 42-49]. Dementsprechend geben Leitlinien sowie die European Medicines Agency (EMA) als zentrales Behandlungsziel das Erreichen einer sowohl klinischen als auch endoskopischen Remission an [6, 38, 50-53].

#### Extraintestinale Manifestationen

Neben den oben beschriebenen Hauptsymptomen entwickeln bis zu etwa 30 % der CU-Patienten auch extraintestinale Manifestationen, d. h. mit der CU assoziierte Beschwerden, die andere Organe neben dem Gastrointestinaltrakt betreffen [6, 9, 54]. Solche extraintestinalen Manifestationen können auch unabhängig von der Krankheitsaktivität und dem klinischen Verlauf der CU auftreten [9].

Zu extraintestinalen Manifestationen im muskuloskelettalen System gehören Arthritis, ankylosierende Spondylitis, Sakroilitis, Osteopenie und Osteoporose, sowie Osteonekrose [9].

Die Haut kann durch Auftreten eines Erythema nodosum oder eines Pyoderma gangraenosum beteiligt sein. Des Weiteren treten Ulzerationen im Mund auf [9].

Zu den bedeutendsten Komplikationen, die den hepatobiliären Trakt betreffen, gehört die primäre sklerosierende Cholangitis (PSC), deren Auftreten zudem mit einem deutlich erhöhten Risiko der Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms einhergeht [2, 6]. Auch eine Autoimmunhepatitis kann auftreten [9].

Bei Beteiligung der Augen kann es zu einer Episkleritis, Skleritis, Uveitis, Iritis oder Konjunktivitis kommen [9].

Darüber hinaus können extraintestinale Manifestation auch das blutbildende System betreffen und zu Anämien führen [9].

Auch Störungen der Hämostase sind möglich, darunter Blutgerinnungsstörungen, eine abnormale Fibrinolyse oder eine Thrombozytose [9].

#### Komplikationen

Die CU ist mit einer Reihe von potentiellen, teils schwerwiegenden Komplikationen assoziiert. Hierzu gehören insbesondere die Entwicklung eines toxischen Megakolons, eine Darmperforation, schwere rektale Blutungen und die Entwicklung eines Kolorektalkarzinoms. Das Risiko des Auftretens dieser Komplikationen steigt mit zunehmender Dauer der Erkrankung [6, 9, 55, 56].

Als toxisches Megakolon wird eine segmentale Dilatation des Kolons auf über 5,5 cm (in abweichenden Definitionen auch 6 cm) ohne Obstruktion bezeichnet, die mit Anzeichen systemischer Toxizität im Rahmen eines aktiven Schubs der CU auftritt [6, 57]. Das potentiell tödlich verlaufende toxische Megakolon betrifft ungefähr 5 % der Patienten, die aufgrund eines akuten schweren Schubs der CU hospitalisiert werden [57]. Das Zeitfenster für eine konservative Therapie ist bei Auftreten eines toxischen Megakolons kurz. Eine Kolektomie ist spätestens nach 72 Stunden dringlich angezeigt, wenn keine Besserung oder gar eine Verschlechterung eintritt [6].

Die Darmperforation stellt die schwerste Komplikation der CU dar und ist mit einer hohen Mortalität verbunden [6]. Eine Perforation kann im akuten Schub spontan oder auch in Folge einer endoskopischen Untersuchung auftreten. In etwa der Hälfte der Fälle geht der Perforation ein toxisches Megakolon voraus [6]. Zur Senkung der Mortalität ist eine rechtzeitige Operation unbedingt erforderlich. Trotz operativer Therapie beträgt die Mortalität jedoch bis zu 27 % [6].

Eine schwere Blutung tritt bei bis zu 4,5 % der CU-Patienten auf und kann eine Notoperation erforderlich machen [6]. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt die Einleitung einer Proktokolektomie, wenn entweder eine massive initiale Blutung mit Kreislaufinstabilität und Katecholaminpflichtigkeit oder im Verlauf ein Transfusionsbedarf von mehr als vier Erythrozytenkonzentraten pro 24 Stunden vorliegt [6].

Im Vergleich zur Normalbevölkerung haben Patienten mit CU ein erhöhtes Risiko, ein Kolorektalkarzinom zu entwickeln [2, 3, 35]. Dieses Risiko steigt mit zunehmender Dauer der Erkrankung und mit größerer Ausdehnung der Erkrankung [2, 56]. Das kumulative Risiko liegt zehn Jahre nach Erstdiagnose bei 2 %, nach 20 Jahren bei 8 % und nach 30 Jahren bei 18 % [2, 3, 35]. Das gleichzeitige Vorliegen einer PSC ist mit einem deutlich (bis zu vierfach im Vergleich zu CU-Patienten ohne PSC) erhöhten Krebsrisiko assoziiert [2, 6]. Ausgangspunkt eines Kolorektalkarzinoms sind unifokale oder multifokale Dysplasien der kolorektalen Mukosa in Bereichen der chronischen Entzündung [2, 58]. Die Karzinogenese wird begünstigt durch den chronisch-intermittierenden Verlauf der CU mit abwechselnder Schädigung und Reparation des Epithels [56, 58]. Zudem könnte auch die häufig notwendige langfristige Gabe immunsuppressiver Therapien die Entstehung von Karzinomen fördern [56].

Darüber hinaus ist bei Patienten mit CU auch das Risiko thromboembolischer Ereignisse bei einem akuten Schub, unabhängig von anderen Risikofaktoren, deutlich erhöht [6, 59].

#### Krankheitslast für die Patienten

Die CU belastet die betroffenen Patienten nicht nur durch die in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen physischen Krankheitssymptome. Vielmehr bedeutet sie für die Betroffenen oft auch eine weitreichende Einschränkung hinsichtlich der sozialen Teilhabe und der Bewältigung des Lebensalltags und hat erhebliche Auswirkungen auf das psychische Wohlergehen und die Lebensqualität [37, 60-62].

Charakteristische Krankheitssymptome wie Durchfälle, Rektalblutungen, imperativer Stuhlgang sowie Abdominalschmerzen belasten die Patienten unmittelbar und haben einen ausgeprägten negativen Einfluss auf die Lebensqualität [1, 60, 63-65]. So ist die Lebensqualität im aktiven Krankheitsschub im Vergleich zu Phasen der Remission deutlich verringert [62, 64, 66]. Auch Symptome extraintestinaler Manifestationen tragen zur Krankheitslast und zu verringerter Lebensqualität bei [67].

Die Symptome der CU stellen insbesondere auch eine massive Einschränkung des alltäglichen Lebens und der Aktivitäten der Betroffenen dar, beispielsweise aufgrund ständiger Sorge vor dem Verlust der Darmkontrolle, mit weitreichenden Auswirkungen auf das allgemeine, emotionale und psychische Wohlbefinden der Patienten [61, 68-70]. Von Einschränkungen können dabei die verschiedensten Bereiche des täglichen Lebens betroffen sein, darunter soziale und familiäre Aktivitäten, das schulische oder berufliche Leben, Beziehungen und Sexualität, sportliche Aktivitäten, Schlaf, Appetit und die allgemeine Zukunftsplanung [61, 62, 69-72]. Die Auswirkungen auf zwischenmenschliche Beziehungen können bis zu sozialer Isolation reichen [69]. Besonders belastend ist für viele Patienten die Unsicherheit, die mit dem unvorhersagbaren Verlauf der CU verbunden ist [69]. So sind Angstzustände, Depressionen und Fatigue verbreitete Begleiterscheinungen der CU [61, 69, 73, 74]. Des Weiteren leiden viele Patienten unter einem Verlust des Selbstwertgefühls oder empfinden ein Gefühl der Stigmatisierung, z. B. aufgrund von Inkontinenz oder aufgrund körperlicher Veränderungen, die als Nebenwirkung medikamentöser Therapien auftreten können [69-71]. Auch Sorgen vor längerfristigen Auswirkungen der chronischen Krankheit, wie einer möglicherweise verkürzten Lebensspanne, der Entwicklung von Krebs oder der Notwendigkeit von Operationen, beschäftigen viele Betroffene [68, 70].

Junge Erwachsene machen einen bedeutenden Anteil der CU-Patienten aus und weisen tendenziell schwerere Krankheitsverläufe auf als Patienten mit einem späteren Krankheitsbeginn [2, 3, 7, 25]. Gerade diese sich in einer für die gesamte Lebensplanung wichtigen Lebensphase befindende junge Patientengruppe ist besonders schwer von den Auswirkungen der CU auf das soziale, berufliche und private Leben betroffen. So beeinträchtigt eine aktive CU bei vielen Patienten die Fähigkeit, einer geregelten Tätigkeit nachzugehen und geht mit einer erhöhten Rate an Krankschreibungen einher [37, 66, 70, 72]. Hierdurch können die schulische, berufliche oder akademische Ausbildung sowie die berufliche Entwicklung stark erschwert werden. Des Weiteren können insbesondere auch die Partnersuche, Sexualität

und die Familienplanung von der CU betroffen sein. Viele Patienten nehmen die CU als deutliche Einschränkung im Hinblick auf das Führen intimer Beziehungen und auf ihr Sexualleben wahr [70, 72]. Hierzu tragen neben Krankheitssymptomen wie Durchfällen und der Sorge vor Inkontinenz auch ein vermindertes Selbstwertgefühl und eingeschränkte soziale Kontakte bei [70, 72]. Zudem können die CU und die Angst vor damit verbundenen Folgen ausschlaggebend bei der Entscheidung gegen eine Familiengründung sein [75].

Zusammengefasst führt die CU durch ihre belastende Symptomatik und ihren Einfluss auf weite Bereiche des alltäglichen Lebens zu einer deutlichen Verringerung der Lebensqualität der Betroffenen. Eine wirksame Therapie zur Verringerung der Krankheitsaktivität kann nicht nur die klinischen Symptome lindern, sondern auch die Lebensqualität maßgeblich verbessern und den Patienten eine bessere Teilnahme am sozialen wie beruflichen Leben ermöglichen [62, 76, 77].

#### Diagnostik der CU und Klassifikationsschemata

Um eine optimale Behandlung zu ermöglichen, empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie eine zügige Etablierung der Diagnose, die eine Bestimmung der Ausdehnung und des Schweregrads des aktuellen Schubs einschließen soll [6]. Ein Goldstandard für die Diagnose existiert allerdings nicht. Empfohlen wird daher eine umfassende Kombination aus Anamnese, klinischer Untersuchung sowie endoskopischen, histologischen, laborchemischen und sonographischen Untersuchungen [6, 78].

#### Anamnese und klinische Untersuchung

Die Anamnese sollte laut Leitlinienempfehlung neben einer eingehenden Befragung über Art und Beginn der Symptome auch eine kürzliche Reiseanamnese, Kontakte mit infektiösen Durchfallerkrankungen, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Impfstatus, sowie Familien-, Raucher- und Medikamentenanamnese beinhalten. Darüber hinaus sollten auch mögliche extraintestinale Manifestationen und perianale Abszesse, Fisteln und Analfissuren abgefragt werden. Insbesondere bei Erstdiagnose und bei Auftreten spezifischer Symptome sollte auch eine vollständige körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die allerdings je nach Schwere und Ausdehnung der Erkrankung auch unauffällig sein kann [6, 78].

#### Endoskopische Untersuchungen

Bei Verdacht auf Vorliegen einer CU sollte zur Diagnosestellung und zur Bestimmung der Ausdehnung der Erkrankung eine Ileokoloskopie mit Biopsien aus allen Kolonsegmenten einschließlich des Rektums sowie aus dem terminalem Ileum durchgeführt werden [6].

Des Weiteren ist eine endoskopische Klassifizierung der entzündlichen Aktivität mithilfe verbreiteter und allgemein akzeptierter Scores wie dem Mayo-Score (vgl. Beschreibung des Mayo-Scores auf S. 25) oder dem *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity* (UCEIS)-Score möglich [78, 79]. Solche Scores erlauben im Verlauf der Behandlung entsprechend auch eine Kontrolle des Therapieansprechens und eine Bewertung des Therapieerfolgs im Hinblick auf die Abheilung der Mukosa [6, 78].

#### Histologische Untersuchungen

Im Rahmen der Diagnosestellung sollte auch eine histopathologische Beurteilung der entnommenen Biopsien stattfinden. Folgende Kriterien sollen hierbei herangezogen werden [6]:

- Diffuse panmukosale chronische Entzündung (Lymphozyten und Plasmazellen) in Kombination mit einer Störung der Kryptenarchitektur/Kryptenatrophie
- Plasmozytose im basalen Schleimhautstroma
- Paneth-Zell-Metaplasien distal der rechten Kolonflexur
- Reduktion der Zahl von Becherzellen bzw. des Mucingehalts der Einzelzellen, kontinuierliche Verteilung der entzündlichen und strukturellen Schleimhautveränderungen, abnehmender Gradient von distal nach proximal.

Darüber hinaus wird in der deutschen S3-Leitlinie die Bedeutung von Aussagen zur histologischen Entzündungsaktivität insbesondere auch für die Verlaufsbeurteilung der Krankheitsaktivität betont [6] (vgl. auch den Abschnitt zu Instrumenten zur histopathologischen Beurteilung auf S. 27).

#### Laborchemische Untersuchungen

Die Labordiagnostik sollte für jeden CU-Patienten initial mindestens ein Blutbild, den Entzündungsstatus (inflammatorische Marker, u. a. das C-reaktive Protein [CRP]), Parameter des Eisenhaushalts, Nierenretentionsparameter, Transaminasen sowie Cholestaseparameter beinhalten [6]. In Abhängigkeit der Aktivität und Ausdehnung der CU können diese Laborparameter allerdings unauffällig ausfallen. Neben dem CRP, dessen Konzentration mit Ausdehnung und, in geringerem Maße, mit der klinischen Aktivität korreliert, kann auch das fäkale Calprotectin im Stuhl als Marker für die Entzündungsaktivität (klinisch und endoskopisch) herangezogen werden [6, 78]. Calprotectin eignet sich auch als quantitativer Marker für die Verlaufsdiagnostik [6].

#### Sonographische Untersuchungen

Einen weiteren Bestandteil sowohl der Erst- als auch der Verlaufsdiagnostik sollte die hochauflösende abdominelle Sonographie darstellen, die erfahrenen Untersuchern eine zuverlässige, nichtinvasive Bestimmung der Krankheitsaktivität und -ausdehnung ermöglicht [6]. Die Sonographie dient zudem der Erfassung möglicher Komplikationen im Falle eines schweren akuten Schubs [6].

#### Differentialdiagnostik

Zum Ausschluss anderer möglicher Ursachen der klinischen Symptomatik sollte eine gründliche differentialdiagnostische Abklärung erfolgen. Insbesondere sollte bei entsprechenden Unklarheiten wie beispielsweise einer Aussparung des Rektums das mögliche Vorliegen eines Morbus Crohn bedacht werden und entsprechend eine ergänzende Diagnostik des oberen und mittleren Verdauungstrakts durchgeführt werden. Zur eventuell nötigen Abgrenzung der CU vom Reizdarmsyndrom können Calprotectin oder andere fäkale Neutrophilenmarker herangezogen werden. Darüber hinaus sollten Infektionen, aber auch weitere nicht-infektiöse Ursachen als Verursacher der Kolitis ausgeschlossen werden [6, 78].

#### Klassifikation der CU gemäß Ausdehnung der Erkrankung

Wie beschrieben ist bei der Diagnosestellung auch eine Bestimmung der Ausdehnung und Aktivität der Krankheit empfohlen, um die Therapieentscheidung zu unterstützen [6].

Zur Klassifikation der Ausdehnung der Erkrankung wird üblicherweise die Einteilung gemäß der sog. Montreal-Klassifikation herangezogen (vgl. Tabelle 3-1) [6, 26]. Es wird unterschieden zwischen einer auf das Rektum begrenzten Proktitis, einer Linksseitencolitis, bei der sich die Entzündung der Darmmukosa bis zur linken Flexur erstreckt, und einer ausgedehnten Colitis, bei welcher sich der Befall über die linke Flexur hinaus ausdehnt (siehe auch Abbildung 3-3). Ist das gesamte Kolon betroffen, wird auch von einer Pancolitis gesprochen.

Tabelle 3-1: Montreal-Klassifikation der Ausdehnung der CU

Einteilung	Ausdehnung	Beschreibung	
E1	Proktitis	Limitiert auf das Rektum, distal des rektosigmoidalen Übergangs	
E2	Linksseitencolitis	Befall bis zur linken Flexur	
E3	Ausgedehnte Colitis Ausdehnung über linke Flexur hinaus (bis hin zur Pancolitis)		
Quellen: [6, 26]			

# Klassifikation der CU gemäß Krankheitsaktivität und Instrumente zur Beurteilung des Krankheits- und Therapieverlaufs

Bei der Krankheitsaktivität ist in der klinischen Praxis eine dreistufige Unterteilung in leichte, mittelschwere und schwere CU üblich [6, 9]. Die Einteilung orientiert sich hierbei an verschiedenen klinischen und endoskopischen Aktivitätsindizes, welche die Krankheitsschwere und die Beurteilung des Therapieverlaufs quantifizieren und objektivieren [79-81]. Eine umfassende Darstellung aller verfügbaren Instrumente zur Erhebung der Krankheitsaktivität kann an dieser Stelle aufgrund der Vielzahl der verwendeten Indizes nicht gegeben werden. Für eine Übersicht sei z. B. auf die Publikationen von Sturm *et al.* [79], Walsh *et al.* [80] und D'Haens *et al.* [81] verwiesen.

#### Klassifikation nach Truelove und Witts

Den verschiedenen Indizes liegen unterschiedliche Zielsetzungen zu Grunde. Die Einteilung der Krankheitsaktivität nach Truelove und Witts (Tabelle 3-2) berücksichtigt in erster Linie klinische Parameter und gilt als Verfahren der Wahl zur Abgrenzung von Patienten mit einer akuten schweren CU, für die eine stationäre Behandlung angezeigt ist, von Patienten mit leichter oder mittelschwerer Erkrankung [6, 38, 82]. Zur Verlaufsbeobachtung ist die Klassifikation nach Truelove und Witts weniger geeignet.

Tabelle 3-2: Klassifikation der Krankheitsaktivität der CU nach Truelove und Witts

Krankheitsaktivität / Schweregrad	Beschreibung	
Leicht	< 4 blutige Stühle pro Tag Keine Anzeichen systemischer Erkrankung Unauffällige inflammatorische Marker (ESR, CRP)	
Mittelschwer	≥ 4 blutige Stühle pro Tag Nur geringfügige Anzeichen systemischer Toxizität	
Schwer	$\geq$ 6 blutige Stühle pro Tag $und$ Puls > 90 bpm $oder$ Körpertemperatur > 37,8 °C $oder$ Hämoglobinkonzentration < 10,5 g/100 ml $oder$ ESR $\geq$ 30 mm/h $oder$ CRP > 30 mg/l	
CRP: C-reaktives Protein; ESR: Erythrozytensedimentationsrate.		
Quellen: [38, 82]		

#### Mayo-Score

Der sog. Mayo-Score (auch Mayo Clinic Score oder Disease Activity Index), ein weit verbreitetes Standardinstrument sowohl in der klinischen Praxis als auch im Rahmen klinischer Studien, zielt auf eine umfassende Beurteilung des Gesamtbilds der Krankheitsaktivität, auch im zeitlichen Verlauf, ab [79, 81, 83]. Zu diesem Zweck umfasst der Mayo-Score vier Subskalen, die verschiedene Aspekte der Krankheit bzw. Krankheitssymptomatik erfassen und jeweils Werte von 0-3 Punkten annehmen können (Tabelle 3-3) [79, 81, 83]. Die beiden Subskalen Rektalblutungen und Stuhlfrequenz erfassen die vom Patienten selbst berichtete Schwere der klinischen Hauptsymptomatik der CU. Die Subskala Endoskopie berücksichtigt zusätzlich die endoskopische Symptomatik und ermöglicht so auch eine direkte Beurteilung des Heilungsverlaufs der Darmmukosa. Das Abheilen der Darmmukosa stellt aufgrund seiner Bedeutung für den weiteren Krankheitsverlauf neben dem Erreichen der klinischen Remission ein zentrales Therapieziel in der Behandlung der CU dar (vgl. auch Abschnitt 3.2.2) [6, 52, 53, 84]. Die Subskala globale Beurteilung des Arztes ergänzt die drei symptomerhebenden Subskalen um die Einschätzung des behandelnden Arztes, in welchem Maße ein Patient in der Gesamtschau durch seine Symptome und Beschwerden eingeschränkt wird. Dieser kann somit neben den rein physischen Symptomen auch psychische Aspekte und weitere das Gesamtbild der Krankheit beeinflussende individuelle Faktoren berücksichtigen. Die Werte der vier Subskalen können zu einem Gesamt-Score, dem sog. 4-Komponenten-Mayo-Score (Total Mayo Score, 0–12 Punkte) addiert werden [79, 81, 83]. Üblicherweise spricht man ab einem Wert des 4-Komponenten-Mayo-Scores von 6 Punkten von einer mittelschweren bis schweren Erkrankung.

Tabelle 3-3: Mayo-Score zur Beurteilung der Krankheitsaktivität der CU

Mayo-Score Subskala	Score (Punkte)	Beschreibung/Befund	
	0	Normale Stuhlhäufigkeit	
Stublinggroup	1	1-2 Stühle mehr als normal pro Tag	
Stuhlfrequenz	2	3-4 Stühle mehr als normal pro Tag	
	3	≥ 5 Stühle mehr als normal pro Tag	
	0	Kein Blut	
Delstellelytymaan	1	Blutstreifen	
Rektalblutungen	2	Deutliche Blutbeimengung	
	3	Überwiegend Blut	
	0	Normaler Befund	
Endoskonio	1	Leicht spröde/granuläre Mukosa	
Endoskopie	2	Mittelschwer spröde/granuläre Mukosa	
	3	Spontane Blutungen, Ulzerationen	
	0	Normal	
Clabala Dauetailuma das Aeratas	1	Leichte Erkrankung	
Globale Beurteilung des Arztes	2	Mittelschwere Erkrankung	
	3	Schwere Erkrankung	
Quellen: [79, 81, 83]			

Häufig finden auch zwei Abwandlungen des Mayo-Scores Verwendung, die jeweils auf nur drei der vier Subskalen basieren (siehe Tabelle 3-4) [85]. Der partielle Mayo-Score verzichtet auf die Subskala Endoskopie, um den Therapieverlauf abschätzen zu können, ohne bei jeder Bestimmung eine invasive endoskopische Untersuchung durchführen zu müssen [85-87]. Der sog. 3-Komponenten-Mayo-Score (auch "9-Punkt-Mayo-Score" oder "Modifizierter Mayo-Score" [85]) wiederum lässt das Globalurteil des Arztes außen vor und fasst somit nur die direkt erfasste klinische und endoskopische Krankheitssymptomatik zusammen, die gemäß Empfehlungen in Leitlinien und der EMA die Basis zur Beurteilung des klinischen Ansprechens und der klinischen Remission darstellen [6, 38, 50, 52, 53].

Tabelle 3-4: Varianten des Mayo-Scores

		Mayo-Score-Variante		
		4-Komponenten- Mayo-Score	Partieller Mayo-Score	3-Komponenten- Mayo-Score
	Stuhlfrequenz	×	×	×
alen	Rektalblutungen	×	×	×
Subskalen	Endoskopie	×	_	×
	Globale Beurteilung des Arztes	×	×	-
Zielsetzung <sup>1</sup>		Umfassende Beurteilung des Gesamtbilds der Krankheitsaktivität	Nicht-invasive Beurteilung der Krankheitsaktivität	Beurteilung anhand klinischer und endoskopischer Symptomatik
1) Vgl. auch weitere Angaben im Text.				

#### Geboes-Index

Für eine umfassende Bewertung des Heilungsverlaufs der Mukosa ist neben der direkten Beurteilung der endoskopischen Symptomatik (z. B. mithilfe der Mayo-Subskala Endoskopie) auch die histopathologische Beurteilung von Kolon-Biopsien wichtig. So betont beispielsweise die deutsche S3-Leitlinie die Bedeutung von Aussagen zur histologischen Entzündungsaktivität insbesondere für die Verlaufsbeurteilung der Krankheitsaktivität [6]. Ein aktives morphologisches Bild ist mit dem Auftreten rezidivierender Erkrankungsschübe, einem erhöhten Risiko für die Notwendigkeit einer Kolektomie und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung kolorektaler Karzinome assoziiert [6, 45], was die Bedeutung eines histologisch erfassbaren Abheilens der Mukosa für die Patienten unterstreicht.

Ein in der Indikation sowohl im Rahmen klinischer Studien als auch in der klinischen Praxis etabliertes und teilweise validiertes Klassifikationsschema zur Beurteilung histopathologischer Befunde ist der Geboes-Index. Mithilfe des Geboes-Index wird die histologische Entzündungsaktivität in sechs Grade eingeteilt [40, 45, 88]:

- Grad 0: Strukturelle Veränderungen
- Grad 1: Chronisches inflammatorisches Infiltrat
- Grad 2: Eosinophile und Neutrophile in der *Lamina propria*
- Grad 3: Neutrophile im Epithel
- Grad 4: Beschädigung der Krypten
- Grad 5: Erosionen und/oder Ulzerationen

Innerhalb jedes Grades kann eine weitere Einteilung gemäß dem Schweregrad des jeweils betrachteten Aspekts vorgenommen werden, die als Dezimalstelle angegeben wird (z. B. für Grad 0 von 0,0: keine strukturellen Abnormalitäten bis 0,3: schwere diffuse oder multifokale Abnormalitäten). In der Literatur besteht ein Konsens, dass eine histologische Remission durch die Abwesenheit von Neutrophilen in der Mukosa charakterisiert ist [41], was einem Wert des Geboes-Index < 2,0 entspricht. So wurde insbesondere gezeigt, dass das Erreichen einer solchen Abwesenheit von mukosalen Neutrophilen mit niedrigeren Kolektomieraten, niedrigeren Hospitalisierungsraten und verringerter Einnahme von Kortikosteroiden assoziiert ist [42].

#### Charakterisierung der Zielpopulation

Laut Fachinformation von Zeposia® ist Ozanimod angezeigt zur Behandlung

"erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben" [89].

Dementsprechend besteht die Zielpopulation von Ozanimod grundsätzlich aus erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU und Vorbehandlung mit einer konventionellen oder ggf. biologischen Therapie. Dabei ist zu beachten, dass die Anwendungsgebiete der zur Behandlung der CU zugelassenen Biologika gemäß Fachinformation ebenfalls ein unzureichendes Ansprechen auf eine konventionelle Therapie oder eine entsprechende Unverträglichkeit voraussetzen [90-96].

Im Zuge der Bestimmung der zVT hat der G-BA eine Aufteilung des Anwendungsgebiets entsprechend der Vorbehandlung der Patienten vorgenommen (vgl. Abschnitt 3.1.1). Hieraus ergeben sich die folgenden beiden Fragestellungen bzw. Teilpopulationen:

- 1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (**Teilpopulation CU1**)
- 2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) oder einen JAK-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diesen nicht vertragen haben (**Teilpopulation CU2**)

Zur Vereinfachung der Darstellung und besseren Lesbarkeit werden im folgenden Text und in den folgenden Tabellen die Abkürzungen CU1 und CU2 zur Bezeichnung der beiden Zielpopulationen verwendet.

#### 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.

#### Zentrale Therapieziele in der Behandlung der CU

Wie in Abschnitt 3.2.1 ausgeführt, ist die CU eine chronische Erkrankung, die die Patienten ab dem ersten Auftreten meist lebenslang begleitet und die oft jahrzehntelang nicht nur eine physische, sondern auch eine psychische Belastung darstellt. Obwohl der individuelle Krankheitsverlauf sehr unterschiedlich ausfallen kann, zeigt ein Großteil der Patienten einen chronisch-intermittierenden Verlauf mit abwechselnden Phasen der Remission und Phasen aktiver Krankheitsschübe [28, 29]. Zudem lässt sich häufig eine gewisse Progredienz der CU beobachten [28, 30]. So steigt mit zunehmender Dauer der Erkrankung das Risiko einer Ausdehnung der CU [2, 3, 30], sowie auch das Risiko der Entwicklung kolorektaler Karzinome oder des Auftretens schwerwiegender Komplikationen [6, 9, 55, 56] (vgl. auch Abschnitt 3.2.1). Das Risiko für einen aktiven Schub in Phasen der Remission zeigt sich in großen klinischen Studien eindrücklich an den Rückfallraten der Placebogruppen, die nach einem Jahr oftmals bei über 50 % liegen [6].

Es mehren sich Hinweise, dass das Erreichen einer sogenannten tiefen Remission, die nicht nur eine Verbesserung der klinischen Symptomatik, sondern auch ein endoskopisch und histologisch erfassbares Abheilen der entzündeten Darmmukosa umfasst, die Wahrscheinlichkeit für eine anhaltende Remission erhöht und die Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf verbessert [6, 42-49].

Eine frühe Behandlung mit medikamentösen Therapien, die eine tiefe Remission einleiten und erhalten können, könnte also helfen, in den weiteren Krankheitsverlauf entscheidend einzugreifen und diesen nachhaltig zu verbessern [30]. Dementsprechend geben aktuelle Leitlinien als zentrale Therapieziele in der CU nicht nur das rasche Erreichen und die langfristige Bewahrung einer (Kortikosteroid-freien) klinischen Remission aus, sondern auch die langfristige Bewahrung einer endoskopischen Remission [6, 52, 53, 84]. Damit einhergehende weitere Therapieziele sind die Senkung des Risikos der Entwicklung kolorektaler Karzinome und des Auftretens von Komplikationen, die Vermeidung der Notwendigkeit von Kolektomien, sowie insbesondere die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten.

#### Bestehende Therapiemöglichkeiten

Die zur Behandlung der CU zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen lassen sich in zwei Gruppen einteilen – zum einen Wirkstoffe, die der sogenannten konventionellen Therapie zugeordnet werden und zum anderen eine neuere Generation an Therapieoptionen, die zur Behandlung von Patienten angezeigt sind, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

In Deutschland zugelassene Wirkstoffe der konventionellen Therapie sind 5-Aminosalizylate (5-ASA; Mesalazin, Sulfasalazin, Olsalazin), das immunsuppressiv wirkende Thiopurin Azathioprin (AZA) sowie Kortikosteroide (vgl. [97]). Die Anwendung dieser Wirksstoffe kann systemisch erfolgen; für 5-ASA und Kortikosteroide ist je nach Ausbreitung der Erkrankung auch eine topische Anwendung möglich. Eine langfristige Anwendung von Kortikosteroiden ist jedoch aufgrund der damit einhergehenden Nebenwirkungen nicht angezeigt [6, 50, 51, 84].

Für Patienten mit einer komplizierten Verlaufsform der CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung (vgl. [97]). Hierzu gehören Biologika aus verschiedenen Wirkstoffklassen: TNF-α-Antagonisten (Adalimumab, Golimumab, Infliximab), ein Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) sowie ein Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab). Darüber hinaus ist als niedermolekularer Wirkstoff ein JAK-Inhibitor (Tofacitinib) verfügbar. Eine Begleitmedikation mit konventionellen Therapeutika ist jeweils möglich [90-96, 98]; das Erreichen einer Kortikosteroid-freien Remission stellt jedoch aufgrund des Nebenwirkungsprofils der Kortikosteroide ein zentrales Therapieziel dar [6, 50, 51, 84].

Als *Ultima Ratio* steht als nichtmedikamentöse Therapieoption zudem die chirurgische Entfernung der von der CU betroffenen Darmabschnitte (Proktokolektomie) zur Verfügung. Diese wird in aller Regel nur in Erwägung gezogen, falls die verfügbaren medikamentösen Optionen bereits ausgeschöpft sind oder ein Eingriff aufgrund der Schwere des Schubs oder einer lebensgefährlichen Komplikation unumgänglich ist [2, 6, 9, 84].

Es sei abschließend angemerkt, dass in Leitlinien auch das in Deutschland nicht zugelassene 6-Mercaptopurin (6-MP), ein Metabolit von AZA, berücksichtigt wird [6]. Des Weiteren finden Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin A, Tacrolimus) in Leitlinien als Wirkstoffe zur Behandlung der CU Berücksichtigung [6]. Da Calcineurin-Inhibitoren aber in Deutschland nicht zur Behandlung der CU zugelassen sind und auch im Beratungsgespräch vom G-BA zur Bestimmung der zVT nicht berücksichtigt wurden [97], werden sie im Folgenden nicht weiter betrachtet.

#### Therapieempfehlungen in Leitlinien

Klassischerweise wird bei der Behandlung der CU unterschieden zwischen der Einleitung einer Remission (Induktionstherapie) und deren Erhalt (Erhaltungstherapie). Diese klare Trennung verschwimmt aber zunehmend vor dem Hintergrund neuerer Therapieoptionen, die gemäß ihrem jeweiligen Anwendungsgebiet als langfristige Therapie sowohl zur Induktion als auch Remissionserhaltung eingesetzt werden können [90-96, 98]. Gemäß Empfehlung der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie der DGVS soll die Wahl einer geeigneten Induktions- und Erhaltungstherapie grundsätzlich u. a. vom Erkrankungsverlauf (Häufigkeit und Schweregrad der Erkrankungsschübe), der Erkrankungsausbreitung, dem Ansprechen auf vorangegangene Therapien und damit verbundenen Nebenwirkungen, Sicherheitserwägungen sowie dem Potential der Karzinomprävention abhängig gemacht werden [6]. Bei unzureichendem Ansprechen oder Wirkverlust einer Therapie wird, ggf. nach Ausschöpfung eventuell möglicher Dosisanpassungen, empfohlen, auf einen anderen Wirkstoff zu wechseln.

Dem Anwendungsgebiet von Ozanimod entsprechend soll im Folgenden der Fokus auf Therapieoptionen und -empfehlungen für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU liegen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Hierzu werden an dieser Stelle die entsprechenden Therapieempfehlungen der deutschen S3-Leitlinie [6], die überwiegend im Einklang mit internationalen Leitlinien (z. B. [51-53, 99]) stehen, kurz ausgeführt.

Kontraindikationen, Risiken und weitere Limitationen der verschiedenen Behandlungsoptionen werden in den darauffolgenden Abschnitten diskutiert.

Wie in Abschnitt 3.2.1 (siehe "Charakterisierung der Zielpopulation" auf S. 28) erläutert, lässt sich die Population von Patienten, die mit einer konventionellen Therapie nicht (mehr) ausreichend behandelt werden können, in zwei Teilpopulationen aufteilen: Patienten, die noch nicht mit Biologika oder einem JAK-Inhibitor therapiert wurden (Teilpopulation CU1) und Patienten, die bereits ein unzureichendes Ansprechen oder einen Wirkverlust auf eine solche Behandlung gezeigt oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation CU2).

### Therapieempfehlungen für Patienten, die mit einer konventionellen Therapie nicht (mehr) ausreichend behandelt werden können (Teilpopulation CU1)

Für Patienten der Teilpopulation CU1 spricht die deutsche S3-Leitlinie gleichermaßen Empfehlungen für eine Behandlung mit einem TNF-α-Antagonisten (Adalimumab, Golimumab oder Infliximab) oder den Wirkstoffen Vedolizumab. Ustekinumab oder Tofacitinib aus [6], deren Anwendungsgebiete jeweils sowohl die Induktions- als auch Erhaltungstherapie umfassen [90-96, 98]. Die konkrete Wahl eines Wirkstoffs richtet sich nach individuellen Kriterien wie Alter und Komorbiditäten des Patienten, dem potentiellen Nebenwirkungsprofil und dem klinischen Remissionsdruck [6]. Darüber hinaus sind auch Patientenpräferenzen, beispielsweise hinsichtlich der Darreichungsform, wichtig [100-102]. Die Behandlung mit einem Biologikum (Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Vedolizumab oder Ustekinumab) macht regelmäßige intravenöse Infusionen oder subkutane Injektionen erforderlich [90-96], die für die Patienten eine zusätzliche Belastung darstellen können [103, 104]. Mit Tofacitinib steht derzeit für die hier betrachteten Patientenpopulationen nur ein Wirkstoff mit oraler Darreichungsform zur Verfügung [98]. Aufgrund von Sicherheitsbedenken ist der Einsatz von Tofacitinib jedoch eingeschränkt (vgl. Abschnitt "Einschränkungen durch Kontraindikationen und Nebenwirkungsprofile" auf S. 33) und erscheint für Teilpopulation CU1 nicht regelhaft angezeigt zu sein [51]. In den USA hat die U.S. Food and Drug Administration (FDA) die Zulassung von Tofacitinib entsprechend auf Patienten eingeschränkt, die auf einen TNF-α-Antagonisten versagt haben oder eine Intoleranz gegenüber einer solchen Therapie aufweisen [105].

Es besteht folglich ein Bedarf an neuen Therapieoptionen, die eine mit Biologika mindestens vergleichbare Wirksamkeit und ein gutes Sicherheitsprofil mit einer patientenfreundlichen oralen Darreichung kombinieren. Solche Therapieoptionen könnten für Teilpopulation CU1 als möglichst frühzeitige Therapie mit geringer Belastung für die Patienten und dem Potential für eine langfristige Therapiewirksamkeit zum Einsatz kommen.

### Therapieempfehlungen für Patienten, die auf eine vorangegangene Biologika-/JAK-Inhibitor-Therapie nicht (mehr) ausreichend ansprechen (Teilpopulation CU2)

Auch für Patienten der Teilpopulation CU2 werden, unter Berücksichtigung der Vortherapien, die Wirkstoffe Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Vedolizumab, Ustekinumab und Tofacitinib empfohlen [6]. Für mit einem TNF-α-Antagonisten vorbehandelte Patienten ist die Art des Therapieversagens auf diese anti-TNF-Behandlung zu berücksichtigen. Im Falle eines

primären Versagens auf einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten, d. h. falls kein initiales Therapieansprechen erreicht wurde, soll der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse erfolgen. Im Falle eines sekundären Therapieversagens auf eine anti-TNF-Therapie, d. h. falls nach initialem Ansprechen im Lauf der Zeit ein Wirkverlust eingetreten ist, kann sowohl ein Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse als auch ein Wechsel auf einen anderen TNF- $\alpha$ -Antagonisten empfohlen sein [6]. Die konkrete Wahl eines Wirkstoffs richtet sich wiederum nach den zuvor genannten individuellen Kriterien.

#### Problem des Therapieversagens

#### Operativer Eingriff als Ultima Ratio

Die Tatsache, dass viele Patienten auf eine Therapie unzureichend ansprechen oder im Laufe der Zeit ein Wirkverlust eintritt, stellt ein generelles, zentrales Problem in der Behandlung der CU dar [2, 6, 84, 106]. In Folge des chronischen Verlaufs der CU mit wiederkehrenden Schüben stehen den Patienten im Laufe ihrer Erkrankung häufig immer weniger medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung, sodass in vielen Fällen als letzte Option nur eine operative Behandlung verbleibt. So liegt die kumulative 10-Jahres-Inzidenz für eine Kolektomie in Europa bei ca. 10 %, mit einer leichten Abnahme in jüngerer Vergangenheit [27, 36, 37]. Insgesamt muss sich etwa ein Viertel der Patienten im Verlauf der Erkrankung einer Kolektomie unterziehen [34, 35]. Auch wenn mit der Proktokolektomie durch Entfernung der entzündeten Bereiche des Darms prinzipiell eine kurative Behandlung der CU möglich ist, wird sie dennoch in aller Regel als Ultima Ratio angesehen, die erst zum Einsatz kommt, nachdem alle medikamentösen Behandlungsoptionen ausgeschöpft sind oder wenn schwere Komplikationen wie ein toxisches Megakolon oder eine Darmperforation vorliegen, die einen Eingriff unumgänglich machen [2, 6, 9, 84]. Eine Proktokolektomie als irreversibler, schwerer Eingriff bringt für die Patienten eine Reihe von Folgeproblemen mit sich und birgt Risiken für postoperative Komplikationen [2, 6, 37, 107]. Für Letztere weisen CU-Patienten durch ihre chronisch-entzündliche Grunderkrankung sowie durch die Einnahme immunsuppressiver Arzneimittel und eine mögliche Mangelernährung ein erhöhtes Risiko auf [107]. Mögliche Folgeprobleme der Kolektomie umfassen beispielsweise eine erhöhte Stuhlfrequenz und eine verminderte Fruchtbarkeit, sowohl bei Frauen als auch Männern [2, 9, 107]. Zu den häufigsten Komplikationen der als Standardoperation angesehenen restaurativen Proktokolektomie mit ileoanaler Pouch-Anlage gehört die Entwicklung einer Pouchitis, d. h. einer Entzündung des aus Dünndarmschlingen künstlich geformten Reservoirs (Pouch) [2, 6, 9, 107]. Das Risiko einer akuten Pouchitis liegt in den ersten zwei Jahren nach der Operation bei etwa 30 % und steigt in der Folge auf bis zu > 50 % an [6]. Bei etwa 5 % der betroffenen Patienten chronifiziert die Pouchitis. Die Symptomatik der Pouchitis kann u. a. erhöhte Stuhlfrequenz, Blutungen, Fieber, Schmerzen und Inkontinenz umfassen [6, 9]. Die Vermeidung der Notwendigkeit eines operativen Eingriffs kann folglich als wichtiges Therapieziel angesehen werden (z. B. [84]).

#### Begrenzte medikamentöse Therapieoptionen

Im Hinblick auf das Versagen medikamentöser Therapien wird zwischen primärem und sekundärem Therapieversagen unterschieden [6, 106]. Ein primäres Therapieversagen, d. h. ein fehlendes klinisches Ansprechen unter der Induktionsbehandlung, betrifft in klinischen Studien

mit den zur Verfügung stehenden Biologika bzw. JAK-Inhibitoren einen Anteil von ca. 20 % bis hin zu > 50 % der Patienten [90-96, 108]. Für TNF-α-Antagonisten ist dies für den weiteren Therapiealgorithmus von besonderer Bedeutung, da im Falle eines Primärversagens die Wahrscheinlichkeit für einen Erfolg einer nachfolgenden Behandlung mit einem anderen TNF-α-Antagonisten deutlich herabgesenkt ist [108, 109].

Ein weiteres Problem ist, dass es bei Patienten, die zunächst unter Behandlung eine klinische Remission erreichen, häufig im Verlauf zu einem sogenannten sekundären Therapieversagen kommt [6, 106, 108]. Auch gegebenenfalls mögliche Dosiserhöhungen reichen in diesen Fällen meist nicht aus, um die Remission langfristig aufrechtzuerhalten. Ein solcher Wirkverlust im Laufe der Zeit kann u. a. durch spezielle Patienten- und Krankheitscharakteristika bedingt sein [106, 110]. Bei den Biologika spielt zudem aufgrund ihrer Immunogenität die Bildung von neutralisierenden *Anti-Drug*-Antikörpern eine wichtige Rolle [106, 110-112]. Besonders die TNF-α-Antagonisten werden daher häufig mit dem Immunsuppressivum AZA kombiniert, um die Bildung dieser Antikörper zu verhindern oder zu verzögern. Vedolizumab und Ustekinumab scheinen in geringerem Maße von der Bildung neutralisierender *Anti-Drug*-Antikörper betroffen zu sein, ein sekundäres Therapieversagen tritt jedoch auch hier auf [112-114].

Vor diesem Hintergrund besteht daher ein Bedarf nach weiteren Therapieoptionen mit neuartigen Wirkmechanismen, von denen auch Patienten profitieren, die bereits auf Biologika und/oder den JAK-Inhibitor Tofacitinib versagt haben (entsprechend Teilpopulation CU2). Zudem besteht ein Bedarf nach Wirkstoffen mit einem geringeren Risiko eines Wirkverlusts, die eine möglichst langfristige Behandlung erlauben. Daher sind Wirkstoffe, die eine geringe Immunogenität und somit ein verringertes Risiko der Bildung von *Anti-Drug*-Antikörpern aufweisen, von besonderem Interesse. Insbesondere niedermolekulare Wirkstoffe, für die eine Bildung neutralisierender *Anti-Drug*-Antikörper keine Rolle spielt, könnten entscheidend zur Deckung des therapeutischen Bedarfs beitragen.

#### Einschränkungen durch Kontraindikationen und Nebenwirkungsprofile

Weitere wichtige Aspekte, die den Einsatz der verfügbaren Wirkstoffe für bestimmte Patientengruppen einschränken, sind die jeweiligen Kontraindikationen und potentiellen Nebenwirkungen. Die folgenden Angaben hierzu wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [90-96, 98].

Die Kontraindikationen der TNF-α-Antagonisten umfassen schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen, eine aktive Tuberkulose und eine mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (Klasse III/IV gemäß Klassifikation der *New York Heart Association* [NYHA]). Aufgrund ihrer immunsuppressiven Wirkung können TNF-α-Antagonisten die körpereigenen Abwehrmechanismen gegen Infektionen und maligne Erkrankungen beeinträchtigen. Es wurde eine Reihe von möglichen Nebenwirkungen beobachtet, die besondere Vorsicht bei der Anwendung von TNF-α-Antagonisten erforderlich machen und deren Einsatz bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren möglicherweise einschränken. Hierzu gehören das Auftreten schwerer Infektionen, die Reaktivierung von Tuberkulose oder Hepatitis B, das Auftreten anderer opportunistischer Infektionen, neurologische Ereignisse, insbesondere im Zusammenhang mit demyelinisierenden Erkrankungen, allergische

Reaktionen, ein möglicherweise erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen und Autoimmunreaktionen durch Bildung von Autoantikörpern. Des Weiteren wurden hämatologische Abnormalitäten und unerwünschte Ereignisse des blutbildenden Systems berichtet, darunter medizinisch signifikante Zytopenien wie Thrombozytopenien und Leukopenien [90-93]. Zu den Wirkstoffen Infliximab und Adalimumab liegen insgesamt vier Rote-Hand-Briefe vor; zum Auftreten heptosplenaler T-Zell-Lymphome sowie zu weiteren, oben bereits aufgeführten Risiken [115-118].

Auch wenn für Vedolizumab, aufgrund seines Darm-spezifischen Wirkmechanismus [95, 96, 119], keine systemische immunsuppressive Aktivität nachgewiesen wurde, sind Infektionen (wie Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Influenza und Sinusitis) die häufigste beobachtete Nebenwirkung neben Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber, Müdigkeit, Husten, und Arthralgie. Vedolizumab ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiven schweren Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistischen Infektionen wie z. B. der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). Darüber hinaus kann ein erhöhtes Malignitätsrisiko unter der Behandlung mit Vedolizumab nicht ausgeschlossen werden [95, 96].

Auch unter Behandlung mit Ustekinumab besteht ein erhöhtes Risiko von Infektionen und der Reaktivierung latenter Infektionen sowie ein möglicherweise erhöhtes Malignitätsrisiko. Bei Vorliegen klinisch relevanter, aktiver Infektionen ist Ustekinumab kontraindiziert [94]. Darüber hinaus liegt ein Rote-Hand Brief zu seltenen Fällen einer exfoliativen Dermatitis vor [120].

Bei allen der oben genannten Biologika können zudem – teilweise schwere – Unverträglichkeitsreaktionen auftreten [90-96]. Bei intravenöser Darreichung sind Infusionsreaktionen möglich, bei subkutaner Injektion Reaktionen an der Injektionsstelle wie z. B. Schmerzen oder Erytheme.

Zu Tofacitinib liegen derzeit fünf Rote-Hand-Briefe zu Risiken thromboembolischer Ereignisse, kardiovaskulärer Ereignisse, Infektionen und maligner Erkrankungen vor [121-125]. Hervorzuheben sind hierbei das im Vergleich zu einer anti-TNF-Behandlung dosisabhängig erhöhte Risiko schwerwiegender venöser thromboembolischer Ereignisse, einschließlich Lungenembolien und tiefer Venenthrombosen [123] und das im Vergleich zu einer anti-TNF-Behandlung erhöhte Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, maligne Erkrankungen sowie schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen [123, 125]. Bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren ist aus diesen Gründen die Erhaltungsdosis von zweimal täglich 10 mg bzw. sogar der generelle Einsatz von Tofacitinib nicht empfohlen, solange andere geeignete Behandlungsalternativen verfügbar sind [98, 123, 125]. In den USA hat die FDA die Zulassung von Tofacitinib auf Patienten eingeschränkt, die bereits auf einen TNF-α-Antagonisten versagt haben oder eine Intoleranz gegenüber einer solchen Therapie aufweisen [105]. Des Weiteren wurden hämatologische Reaktionen wie Lymphozytopenien, Neutropenien und eine Abnahme der Hämoglobinwerte beobachtet [98]. Ein erhöhtes Risiko für Magen-Darm-Perforationen kann nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus ist besondere Vorsicht bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen geboten. Kontraindikationen von Tofacitinib sind das Vorliegen schwerer Infektionen oder schwerer Leberfunktionsstörungen [98].

Für alle der genannten Wirkstoffe ist zudem ein Einsatz während der Schwangerschaft entweder eingeschränkt oder kontraindiziert. Tofacitinib ist, wie auch Ozanimod [89], während einer Schwangerschaft kontraindiziert und die Anwendung einer adäquaten Empfängnisverhütung für Frauen im gebärfähigen Alter ist zwingend erforderlich. Der Einsatz der Wirkstoffe Ustekinumab, Vedolizumab und Golimumab ist während der Schwangerschaft möglichst zu vermeiden und Frauen im gebärfähigen Alter müssen (Ustekinumab, Golimumab) bzw. sollten (Vedolizumab) eine adäquate Empfängnisverhütung anwenden. Adalimumab und Infliximab sollten während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist, und eine Empfängnisverhütung sollte in Betracht gezogen werden [90-96, 98].

Insbesondere für Patienten, für die aufgrund von Kontraindikationen, besonderen Risikofaktoren oder Unverträglichkeiten bestimmte Therapieoptionen nicht in Frage kommen, besteht ein Bedarf nach weiteren Optionen mit einem vorteilhaften Sicherheitsprofil, idealerweise verbunden mit Steuerbarkeit des immunmodulierenden Effekts.

# Fazit zum therapeutischen Bedarf – es fehlt an Behandlungsalternativen sowohl in frühen als auch in späten Therapielinien

Derzeit werden Patienten, die mit einer konventionellen Therapie nicht mehr adäquat behandelt werden können, zum größten Teil mit Biologika behandelt, deren Anwendung jedoch im Vergleich zur konventionellen Therapie mit für die Patienten möglicherweise belastenden Infusionen bzw. Injektionen verbunden ist. Ein großer Anteil der Patienten zeigt zudem unter Behandlung mit den aktuell zugelassenen Therapeutika ein unzureichendes Ansprechen und/oder erlebt einen Wirkverlust im Laufe der Zeit. Im Falle der Biologika kann solch ein Wirkverlust u. a. durch die Bildung von neutralisierenden Anti-Drug-Antikörpern bedingt sein. Dementsprechend, sowie aufgrund möglicher Nebenwirkungen oder Kontraindikationen der verschiedenen Behandlungsoptionen, stehen für viele Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung sukzessive immer weniger Therapiealternativen zur Verfügung. Als letzte Option verbleiben häufig nur resektive chirurgische Eingriffe, denen sich ca. ein Viertel der Patienten im Laufe ihres Lebens unterziehen müssen.

Zusammengefasst besteht in der CU ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf für Patienten, die auf ihre vorangegangene Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Hierbei äußert sich der therapeutische Bedarf für verschiedene Patientengruppen unterschiedlich:

- Zum einen besteht ein Bedarf an Therapieoptionen, die aufgrund hoher Wirksamkeit, eines vorteilhaften Sicherheitsprofils und einfacher Einnahme bereits frühzeitig nach Versagen der konventionellen Therapie zum Einsatz kommen können und die eine langfristige Therapie zur Remissionserhaltung ermöglichen.
- Zum anderen besteht ein Bedarf an innovativen Therapieoptionen, von denen dank eines neuen Wirkmechanismus auch Patienten in späteren Therapielinien profitieren, die bereits auf fortgeschrittene Therapieoptionen wie Biologika oder einen JAK-Inhibitor versagt haben.

# Ozanimod bietet einen neuen Wirkmechanismus, der eine hohe Wirksamkeit, ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil und eine patientenfreundliche Darreichungsform verbindet

Ozanimod ist ein Wirkstoff, der den zuvor beschriebenen therapeutischen Bedarf decken kann, indem er eine hohe Wirksamkeit mit einem vorteilhaften Sicherheitsprofil und einer einfachen, oralen Einnahme verbindet. In der Zulassungsstudie TRUE NORTH zeigte Ozanimod eindrücklich seine Wirksamkeit zur Induktion und langfristigen Erhaltung einer klinischen Remission und eines Abheilens der entzündeten Mukosa – sowohl für Biologika-naive Patienten als auch für bereits mit Biologika vorbehandelte Patienten (vgl. Modul 4).

Der in der CU neuartige Wirkmechanismus von Ozanimod basiert auf der reversiblen Retention von krankheitsexazerbierenden Lymphozyten in sekundären Lymphorganen, sodass der immunmodulatorische Effekt umkehrbar ist (vgl. Modul 2). Des Weiteren bleibt die Immunüberwachung und -abwehr unter Therapie mit Ozanimod weitgehend erhalten, da nur ein Teil der Lymphozyten durch die sekundären Lymphorgane wandert und dort festgehalten werden kann. Andere Lymphozyten-Subpopulationen, z. B. C-C-Chemokin-Rezeptor-Typ-7 (CCR7)-negative Effektor-T-Gedächtniszellen, zirkulieren nicht durch die sekundären Lymphorgane und können daher wie die Zellen des angeborenen Immunsystems weiter der Immunüberwachung dienen. Dies zeigte sich in TRUE NORTH auch an der beobachteten Rate von Infektionen, die gegenüber Behandlung mit Placebo nur leicht erhöht war, wobei die Raten schwerer und schwerwiegender Infektionen mit Placebo vergleichbar waren (vgl. Modul 4 und [89]).

Ozanimod umgeht zudem aufgrund seiner hohen Selektivität für bestimmte Subtypen des S1P-Rezeptors sowie aufgrund des vorgesehenen Aufdosierungsschemas potentiell verschiedene Risiken, die mit einer unspezifischen S1P-Rezeptor-Modulation in Verbindung gebracht werden, insbesondere hinsichtlich der kardialen Sicherheit (vgl. Modul 2). In der Studie TRUE NORTH wurden unter der Behandlung mit Ozanimod kaum schwerwiegende oder schwere unerwünschte Ereignisse beobachtet (vgl. Modul 4). Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Ozanimod somit als vorteilhaft anzusehen.

Ozanimod ist als orale Darreichungsform verfügbar, die Anwendung erfolgt einmal täglich in einer Dosierung von 0,92 mg<sup>1</sup> [89]. Im Vergleich zur Anwendung von Biologika, die regelmäßige intravenöse Infusionen und/oder subkutane Injektionen erfordert, stellt die Anwendung von Ozanimod aufgrund der oralen Darreichung potentiell eine geringere therapeutische Last für die Patienten dar, was die Durchführung einer langfristigen Erhaltungstherapie vereinfacht und sich positiv auf die Therapieadhärenz auswirken könnte. Ein weiterer vor dem Hintergrund einer langfristigen Erhaltungstherapie wichtiger Aspekt ist die Tatsache, dass für Ozanimod – als niedermolekularem Wirkstoff – ein bei Biologika

\_

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Ozanimod wird als Ozanimod-Hydrochlorid verabreicht. Die hier angegebene Dosis von 0,92 mg Ozanimod entspricht einer verabreichten Dosis von 1,0 mg Ozanimod-Hydrochlorid.

möglicher Wirkverlust aufgrund der Bildung von neutralisierenden Anti-Drug-Antikörpern keine Rolle spielt.

Ozanimod verbindet eine hohe Wirksamkeit und ein vorteilhaftes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil mit einer oralen Darreichungsform, was einen breiten Einsatz des Wirkstoffs begünstigt.

- Zum einen stellt Ozanimod eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung von Patienten in einem frühen Stadium des Krankheitsverlaufs dar, die mit einer konventionellen Therapie nicht mehr ausreichend behandelt werden können.
- Zum anderen eröffnet Ozanimods neuer Wirkmechanismus eine weitere Therapieoption für Patienten, bei denen bereits ein Therapieversagen auf Biologika und/oder einen JAK-Inhibitor aufgetreten ist.

Somit profitieren alle Patientengruppen, die mit einer konventionellen Therapie, Biologika, oder einem JAK-Inhibitor nicht mehr ausreichend behandelt werden können, von Ozanimods neuem Wirkmechanismus. Vor dem Hintergrund des oben dargelegten hohen therapeutischen Bedarfs für diese Patientengruppen stellt Ozanimod einen wichtigen weiteren Baustein in der Therapielandschaft der mittelschweren bis schweren aktiven CU dar.

# 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.

# Prävalenz

Zur weltweiten Prävalenz der CU und deren Verlauf über die letzten Jahrzehnte hinweg liegt eine Vielzahl populationsbasierter Studien vor. Einen umfassenden Überblick hierzu gibt ein systematischer Übersichtsartikel von Ng et al. aus dem Jahr 2017 [126]. In Europa sind die Prävalenz und Inzidenz der CU in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts stark angestiegen. Während die Inzidenz in Europa seit den 1990er Jahren zu stagnieren scheint, wird für die Prävalenz weiterhin ein Anstieg beobachtet. Erklärungsansätze für diesen fortgesetzten Anstieg der Prävalenz trotz stagnierender Inzidenz könnten u. a. der demographische Wandel und eine steigende Lebenserwartung, in Verbindung mit dem üblicherweise jungen Erkrankungsalter der Betroffenen, sein [127].

Eine präzise Angabe von Werten für die aktuelle Prävalenz in Europa und Deutschland ist allerdings aufgrund großer Unterschiede der in der Literatur berichteten Werte schwierig. Diese Unterschiede könnten u. a. durch abweichende Kohorten, regionale Unterschiede, die komplexe Symptomatik und die damit verbundene schwierige Diagnosestellung, sowie durch unterschiedliche Beobachtungszeiträume bedingt sein. Im oben genannten Übersichtsartikel werden für Europa für den Zeitraum von 1990 bis 2016 Werte der Prävalenz zwischen 2,42 und 505,0 pro 100.000 Einwohner berichtet [126]. Hierbei sind die aus Deutschland berichteten Werte (bis zu 412 pro 100.000 Einwohner) eher am oberen Rand dieser Spanne angesiedelt. Die EMA geht von einer Prävalenz in Europa zwischen 70 und 500 pro 100.000 Einwohner aus [50].

Spezifisch für den deutschen Kontext ist für das vergangene Jahrzehnt eine Reihe von Analysen auf Basis von Krankenkassendaten verfügbar (zusammengefasst in Tabelle 3-5). Es ist zu beachten, dass solche Kassendatenanalysen die sog. administrative Prävalenz abbilden, die aus methodischen Gründen nicht zwingend der sog. wahren Prävalenz (Feldprävalenz) in der Bevölkerung entspricht, beispielsweise da die Dauer zwischen zwei Krankheitsschüben länger als der Beobachtungszeitraum sein kann. Für das Jahr 2010 berichten zwei Analysen, basierend auf einer Stichprobe bestehend aus 18,75 % der Versicherten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Hessen [128] bzw. auf allen Versicherten der BARMER GEK in Deutschland [129], eine Prävalenz von 412 pro 100.000 Einwohner [128] bzw. 327 pro 100.000 Einwohner [129]. Einen vergleichbaren Wert von 348 pro 100.000 Einwohner für das Jahr 2011 lieferte eine auf einer Vollerhebung der AOK Hessen beruhende Analyse [130]. Eine neuere Auswertung auf Basis aller Versicherten der BARMER GEK für das Jahr 2014 ergab eine Prävalenz von umgerechnet ca. 360 pro 100.000 Einwohner [131]. Eine aktuellere Kassendatenanalyse auf Basis von etwa 6,7 Mio. Versicherten aus ca. 70 verschiedenen Krankenkassen, die im Nutzendossier zum Wirkstoff Tofacitinib beschrieben ist, ergab für das Jahr 2016 eine Prävalenz von ungefähr 346 pro 100.000 Einwohner [132].

Auf der mit Abstand größten Datenbasis beruht ein aktueller Versorgungsatlas-Bericht des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI) [133]. In diesem Bericht wurden bundesweite krankenkassenübergreifende Arzneiverordnungsdaten und vertragsärztliche Abrechnungsdaten für alle gesetzlich Versicherten im Zeitraum der Jahre 2012 bis 2018 analysiert. Anhand dieser Vollerhebung der deutschen GKV-Versicherten wurde für das aktuellste Berichtsjahr 2018 eine Diagnoseprävalenz von 372 pro 100.000 Einwohner ermittelt.

Zur ergänzenden Untersuchung verschiedener Aspekte der Behandlungsrealität der CU in Deutschland wurde für das vorliegende Dossier eine neue Kassendatenanalyse bei der Gesundheitsforen Leipzig GmbH (GFL) beauftragt. Aus dieser Analyse lässt sich ebenfalls eine Schätzung für die administrative Prävalenz ableiten. Datenbasis für die Analyse war die Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB), die pseudonymisierte Abrechnungsinformationen von mehreren Krankenkassen mit insgesamt etwa 3 Mio. GKV-Versicherten in einem Zeitraum von 2012 bis 2019 enthält (weitere Angaben zur Methodik dieser Kassendatenanalyse finden sich in Abschnitt 3.2.6 ab S. 54). Der

Analysezeitraum für die vorliegende Auswertung waren die Berichtsjahre 2014 bis 2019, mit einem Vorbeobachtungszeitraum von jeweils zwei Jahren vor dem Analysefenster. Zur Identifikation von Patienten mit CU wurde folgendes Kriterium herangezogen:

• Im Berichtsjahr mindestens eine stationäre oder mindestens zwei gesicherte ambulante Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen für CU (ICD-10-Code: K51.\*)

Die Definition soll sicherstellen, dass ausschließlich Patienten mit einer eindeutigen, gesicherten CU-Diagnose in die Analyse eingehen und dient der Minimierung von Fehlern durch Fehldiagnosen und Fehlkodierungen im ambulanten Bereich. Dieses gängige Vorgehen entspricht der Methodik des oben erwähnten Versorgungsatlas-Berichts sowie der Kassendatenanalyse, die im Nutzendossier zum Wirkstoff Tofacitinib beschrieben ist [132, 133]. Für das aktuellste Berichtsjahr 2019 ergab die Analyse eine vergleichsweise hohe Prävalenz von ca. 416 pro 100.000 Einwohner.

Tabelle 3-5: Prävalenz der CU in Deutschland

Referenz	Datenquelle und Größe der betrachteten Population	Bezugsjahr für Angabe der Prävalenz <sup>1</sup>	CU-Prävalenz pro 100.000 Einwohner (%)
Hein et al. 2014 [128]	Versichertendaten der AOK Hessen 2001-2010; Stichprobe von 311.001 (2001) – 265.102 (2010) Versicherten	2010	412 (0,412 %)
Stallmach <i>et al.</i> 2012 [129]	Ambulante Versichertendaten der BARMER GEK 2010; Vollerhebung (Anzahl nicht berichtet)	2010	327 (0,327 %)
Hein et al. 2015 [130]	Versichertendaten der AOK Hessen 2011; Vollerhebung (1.147.284 Versicherte)	2011	348 (0,348 %)
Grandt <i>et al.</i> 2016 [131]	Versichertendaten der BARMER GEK 2014; Vollerhebung (ca. 9 Mio. Versicherte <sup>2</sup> )	2014	360 <sup>3</sup> (0,360 %)
Häckl <i>et al.</i> / Pfizer Pharma GmbH 2018 [132]	Versichertendaten von ca. 70 Krankenkassen 2011-2016; Stichprobe von ca. 6,7 Mio. Versicherten	2016	346 (0,346 %)
Holstiege <i>et al.</i> 2021 [133]	Versichertendaten aller GKV-Versicherten 2012-2018; Vollerhebung (Gesamtzahl GKV-Versicherter im Jahr 2018: 72.318.540)	2018	372 (0,372 %)
GFL / BMS 2021 <sup>4</sup>	Versichertendaten verschiedener Krankenkassen aus der DADB 2014-2019; Stichprobe von 3.507.033 (2014) – 2.831.295 (2019) Versicherten	2019	416 (0,416 %)

Hervorgehoben ist die Analyse des Versorgungsatlas-Berichts des ZI, die aufgrund der größten Datenbasis als beste verfügbare Schätzung für die Prävalenz in Deutschland angesehen wird (vgl. Text).

Sofern in einer Referenz Prävalenzwerte für verschiedene Jahre berichtet werden, wird hier jeweils der aktuellste verfügbare Wert angegeben.

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> Genaue Anzahl an Versicherten für das Jahr 2014 nicht berichtet.

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> Errechnet aus den berichteten Patientenzahlen und der berichteten Gesamtzahl Versicherter im Jahr 2015.

<sup>&</sup>lt;sup>4)</sup> Beschreibung erfolgt in vorliegendem Dossier (vgl. Text).

AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse; BMS: Bristol Myers Squibb; CU: Colitis ulcerosa; DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GFL: Gesundheitsforen Leipzig GmbH; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ZI: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland.

Zusammenfassend wird die Ermittlung der Prävalenz anhand des Versorgungsatlas-Berichts des ZI als beste verfügbare Schätzung angesehen, da diese auf der größtmöglichen Datenbasis beruht. Die zugrundeliegende aktuelle Vollerhebung aller deutschen GKV-Versicherten stellt sowohl die Repräsentativität für den deutschen Kontext als auch die Aktualität der Analysen sicher, sodass, trotz der generellen Limitationen aller Sekundärdatenanalysen, von einer hohen Verlässlichkeit der Ergebnisse ausgegangen werden kann.

Somit wird im vorliegenden Dossier eine aktuelle **Prävalenz von 372 pro 100.000 Einwohner** (0,372 %) angenommen.

#### **Inzidenz**

Eine verlässliche Ableitung der Inzidenzrate aus Kassendatenanalysen ist aus methodischen Gründen kaum möglich, insbesondere da keine separate ICD-Codierung für eine Neuerkrankung existiert und beispielsweise die Dauer zwischen zwei Krankheitsschüben länger als der Beobachtungszeitraum sein kann [129]. Folglich werden hier keine Inzidenzwerte aus Sekundärdatenanalysen dargestellt.

Im Gegensatz zur weiter steigenden Prävalenz wird in Westeuropa seit etwa 20 bis 30 Jahren ein Stagnieren der Inzidenz beobachtet [126, 127]. Im oben bereits erwähnten umfangreichen Übersichtsartikel von Ng *et al.* werden für Westeuropa Werte der Inzidenz von 1,9 bis 17,2 pro 100.000 Personenjahre berichtet. Die Inzidenz in Deutschland wird hierbei in der weltweit betrachteten Inzidenzspanne im dritten Quintil (zwischen 3,1 und 4,97 pro 100.000 Personenjahre) verortet. Spezifisch für den deutschen Kontext liegt eine prospektive, populationsbasierte Studie vor, die alle im Zeitraum von 2004 bis 2006 in der Region Oberpfalz neu diagnostizierten Patienten erfasste. Diese Studie ermittelte eine altersstandardisierte Inzidenzrate von 3,9 pro 100.000 (95 %-Konfidenzintervall: 3,2–4,7 pro 100.000) [134]. In Übereinstimmung mit Übersichtsartikeln wird eine stabile, über die Jahre annähernd konstante Inzidenz berichtet [126, 127, 134]. Unter anderem auf Basis der Studie von Ott *et al.* nahm auch eine frühere Version der deutschen Leitlinie der DGVS eine Obergrenze der jährlichen Inzidenz von 3,9 pro 100.000 Einwohner an [135]. In neueren Versionen der Leitlinie finden sich keine Angaben zur Inzidenz der CU.

Im vorliegenden Dossier wird daher eine konstante jährliche Inzidenzrate von 3,9 pro 100.000 Einwohner angenommen.

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 Prävalenz

Populationsbasierte Studien zeigen, dass die Prävalenz der CU in Europa aktuell weiterhin steigt [126]. Im Einklang damit ist aus den Angaben des oben erwähnten Versorgungsatlas-Berichts des ZI ein kontinuierlicher Anstieg der Prävalenz im Analysezeitraum von 2012 bis 2018 (von 301 auf 372 pro 100.000 Einwohner) ersichtlich [133]. Die berichteten Prävalenzwerte entsprechen einem durchschnittlichen jährlichen Anstieg von ca. 3,6 %. Dieser Wert stimmt gut mit Ergebnissen anderer Kassendatenanalysen überein. Aus der oben beschriebenen, für dieses Dossier durchgeführten Kassendatenanalyse der GFL lässt sich für den Zeitraum von 2014 bis 2019 eine durchschnittliche jährliche Steigerung der Prävalenz von ca. 3,7 % ableiten. Aus einer älteren Kassendatenanalyse auf Basis aller Versicherten der Barmer GEK lässt sich zudem für den Zeitraum von 2008 bis 2010 ebenfalls ein durchschnittlicher jährlicher Anstieg der Prävalenz von ca. 3,7 % ermitteln [129].

Ausgehend von der im Versorgungsatlas-Bericht ermittelten Prävalenz im Jahr 2018 von 372 pro 100.000 Einwohner sowie einer angenommenen durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate von 3,6 % ergeben sich bis zum Jahr 2026 die in Tabelle 3-6 dargestellten prognostizierten Prävalenzwerte. Diese prognostizierten Schätzwerte sind mit einer Reihe von Unsicherheiten verbunden. Beispielsweise könnte die Entwicklung der Prävalenz aufgrund von Veränderungen der allgemeinen Bevölkerungsentwicklung, aufgrund des demographischen Wandels oder auch aufgrund veränderter Diagnostik und Behandlung von den Prognosen abweichen. So zeigen beispielsweise die im Versorgungsatlas-Bericht ermittelten Prävalenzwerte für die beiden aktuellsten Berichtsjahre 2017 und 2018 jährliche Steigerungsraten, die mit ca. 2,0 % bzw. 2,5 % jeweils deutlich unter dem langjährigen Durchschnittswert von 3,6 % liegen [133], was eine beginnende Abschwächung des Anstiegs der Prävalenz andeuten könnte.

Tabelle 3-6: Prognose für die Entwicklung der Prävalenz der CU bis zum Jahr 2026

Jahr	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Prävalenz									
(CU-Patienten pro	372	385	399	414	429	444	460	476	494
100.000 Einwohner)									

Prävalenz für 2018 und jährliche Steigerungsrate von 3,6 % basierend auf Versorgungsatlas-Bericht des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland [133] (vgl. Text).

#### **Entwicklung der Inzidenz**

Im Gegensatz zur Entwicklung der Prävalenz der CU berichten die meisten aktuellen Studien, dass die Inzidenz der CU seit den 1990er Jahren in Europa stagniert und aktuell von einer annähernd konstant bleibenden Inzidenz ausgegangen werden kann [126]. Für Deutschland erscheint, wie oben beschrieben, die Annahme einer relativ stabilen jährlichen Inzidenzrate von etwa 3,9 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner als realistisch [134]. Dementsprechend wird hier für eine Prognose der Entwicklung der Inzidenz in den kommenden Jahren von einer konstanten Inzidenzrate ausgegangen (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Prognose für die Entwicklung der Inzidenz der CU bis zum Jahr 2026

Jahr	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Inzidenzrate (Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner)	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
Annahme einer konstanten Inzidenzrate gemäß Referenz [134].						

# 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>1</sup>	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>1</sup>
Ozanimod (Zeposia®)	24.768	21.848
	(15.301–37.771)	(13.497–33.319)
Davon:		
Teilpopulation CU1	15.356	13.546
	(10.098–21.907)	(8.908–19.325)
Teilpopulation CU2	9.412	8.302
	(5.202–15.864)	(4.589–13.994)

Die Berechnung erfolgte ungerundet mithilfe von Microsoft® Excel. Für die Darstellung im Dossier wurden die Ergebnisse jeweils auf ganze Zahlen gerundet.

CU: Colitis ulcerosa. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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.

## Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Ozanimod im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst erwachsene 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 (vgl. "Charakterisierung der Zielpopulation" auf S. 28). Durch die Festlegung der zVT durch den G-BA ergibt sich zudem eine Unterteilung der Zielpopulation in die beiden Teilpopulationen CU1 und CU2:

- CU1: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.
- CU2: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) oder einen JAK-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diesen nicht vertragen haben.
  - Die verschiedenen Biologika sowie der JAK-Inhibitor Tofacitinib werden im Weiteren zur Vereinfachung unter dem Begriff "gezielte Therapie" zusammengefasst.

Die Abschätzung der Größe der Zielpopulation einschließlich der Aufteilung auf die beiden Teilpopulationen CU1 und CU2 erfolgt anhand von vier mit A–D bezeichneten Teilschritten, die in Abbildung 3-4 dargestellt sind.

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

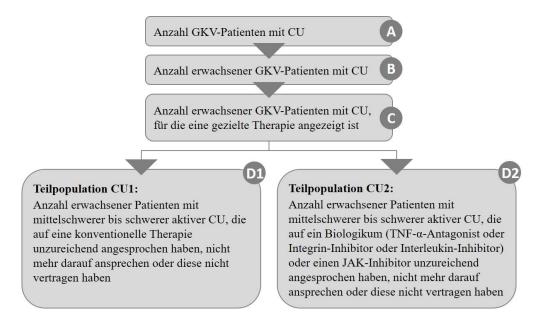


Abbildung 3-4: Herleitung der Größe der Zielpopulation Eigene Darstellung. Siehe Text für detaillierte Erläuterungen. CU: Colitis ulcerosa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; JAK: Janus-Kinase; TNF-α: Tumornekrosefaktor-α.

Schritt A: Ausgangspunkt der Schätzung ist die Ermittlung der Gesamtzahl von GKV-Patienten mit CU. Diese erfolgt anhand der bestverfügbaren Schätzwerte für die Prävalenz der CU in Deutschland (vgl. auch Abschnitt 3.2.3).

Schritt B: Im zweiten Schritt wird eine Einschränkung auf erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) vorgenommen.

Schritt C: Zur Abschätzung des Anteils der Patienten, die auf eine konventionelle und ggf. auch auf eine gezielte Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, wird im dritten Schritt der Anteil an Patienten bestimmt, die aktuell mit einer gezielten Therapie behandelt werden. Die nach Schritt C verbleibende Zahl von Patienten dient als Schätzwert für die Gesamtgröße der Zielpopulation von Ozanimod innerhalb der GKV.

Schritt D: Zur Aufteilung dieser Zielpopulation auf die Teilpopulationen CU1 und CU2 werden die jeweiligen Anteile von Patienten herangezogen, die vor ihrer aktuellen Behandlung mit einer gezielten Therapie entweder ausschließlich konventionell behandelt worden waren (CU1) oder bereits eine andere gezielte Therapie erhalten hatten (CU2).

Die Herleitung der Patientenzahlen beruht hierbei primär auf den Ergebnissen des in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Versorgungsatlas-Berichts des ZI [133], der aufgrund seiner umfangreichen Datenbasis – einer aktuellen (aktuellstes Berichtsjahr 2018) Vollerhebung aller deutschen GKV-Patienten – und der damit verbundenen hohen Aussagekraft für den deutschen Kontext als beste verfügbare Quelle angesehen wird. Zur Berücksichtigung möglicher Unsicherheiten in der Schätzung der Größe der Zielpopulation werden zwei weitere Datenquellen zur Ermittlung einer Unter- bzw. Obergrenze herangezogen. Als Untergrenze wurde das Vorgehen zur Herleitung der Patientenzahlen im Nutzendossier zum Wirkstoff Tofacitinib aus dem Jahr 2018 verwendet [132]. Diese Herleitung, die in erster Linie auf einer

Kassendatenanalyse mit Stand 2016 basiert, liegt auch den im G-BA-Beschluss zu Tofacitinib bestimmten Patientenzahlen zugrunde [136]. Zur Abschätzung einer Obergrenze dienen die Ergebnisse einer neueren (aktuellstes Berichtsjahr 2019), für dieses Dossier beauftragten Kassendatenanalyse der GFL (vgl. Abschnitt 3.2.3).

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Vorgehensweise und die Ergebnisse der Schritte A bis D ausführlich beschrieben. Tabelle 3-12 gibt abschließend eine Gesamtübersicht über die Ergebnisse aller Berechnungsschritte. Die Berechnung erfolgte ungerundet mithilfe von Microsoft® Excel [137]. Im Dossier werden die Ergebnisse der einzelnen Berechnungsschritte zur besseren Lesbarkeit auf ganze Zahlen gerundet dargestellt.

#### A. Anzahl GKV-Patienten mit CU

Schritt A der Herleitung der Zielpopulation von Ozanimod im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Ermittlung der Anzahl von GKV-Patienten mit CU. Hierzu werden Schätzwerte für die Prävalenz der CU (vgl. auch die Diskussion der Prävalenz in Abschnitt 3.2.3) mit der Gesamtzahl GKV-Versicherter in Deutschland multipliziert.

Als bester Schätzwert für die Prävalenz der CU in Deutschland wird der im Versorgungsatlas-Bericht des ZI für das Jahr 2018 ermittelte Wert von 372 pro 100.000 Einwohner (0,372 %) angesehen [133]. Wie bereits beschrieben, besitzt der Versorgungsatlas-Bericht aufgrund der Vollerhebung aller deutschen GKV-Patienten eine besonders hohe Aussagekraft für den deutschen Versorgungskontext. Als Untergrenze wird der im Nutzendossier zum Wirkstoff Tofacitinib verwendete Schätzwert von 360 pro 100.000 Einwohner (0,360 %) herangezogen, der dort als Mittelwert der Ergebnisse verschiedener Kassendatenanalysen errechnet wurde [132]. Als Obergrenze dient der Prävalenzwert von 416 pro 100.000 Einwohner (0,416 %) aus der für dieses Dossier durchgeführten Kassendatenanalyse der GFL. Dieser Wert stellt die aktuellste Schätzung (Bezugsjahr 2019) dar, liegt jedoch recht deutlich über den Werten anderer Analysen aus den letzten Jahren (vgl. Tabelle 3-5) und wird daher als potentiell überschätzt angesehen.

Als Bezugsjahr zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten mit CU wurde das Jahr 2020 gewählt, für das bereits umfangreiche Statistiken der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE Bund) sowohl zur Gesamtanzahl von GKV-Versicherten in Deutschland als auch zur deutschen Gesamtbevölkerung vorliegen [138, 139].

Bezogen auf die Gesamtzahl GKV-Versicherter im Jahr 2020 von 73.357.859 [139] ergibt sich aus den genannten Prävalenzwerten folgende Anzahl von GKV-Patienten mit CU [Schätzwert (Spanne Untergrenze–Obergrenze)]:

272.891 (264.088–305.169) GKV-Patienten mit CU (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Herleitung der Größe der Zielpopulation (GKV-Population) – Schritt A

	Untergrenze		Schätzwert		Obergrenze	
Analyseschritt	Datenquelle und Anteil an vorigem Schritt	Anzahl GKV- Patienten <sup>1</sup>	Datenquelle und Anteil an vorigem Schritt	Anzahl GKV- Patienten <sup>1</sup>	Datenquelle und Anteil an vorigem Schritt	Anzahl GKV- Patienten <sup>1</sup>
Α.	Ausgangspunkt: Gesamtzahl GKV-Versicherter im Jahr 2020: 73.357.859 [139]					
GKV-Patienten mit CU	Dossier Tofacitinib <sup>2</sup> :		Versorgungs- atlas ZI <sup>3</sup> :		Kassendaten- analyse GFL:	
(ICD-10: K51.*)	Prävalenz 0,360 %	264.088	Prävalenz 0,372 %	272.891	Prävalenz 0,416 %	305.169

<sup>&</sup>lt;sup>1)</sup> Die Berechnung erfolgte ungerundet mithilfe von Microsoft<sup>®</sup> Excel. Für die Darstellung im Dossier wurden die Ergebnisse der Einzelschritte jeweils auf ganze Zahlen gerundet.

CU: Colitis ulcerosa; GFL: Gesundheitsforen Leipzig GmbH; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Version 10: ZI: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland.

#### B. Anzahl erwachsener GKV-Patienten mit CU

Da Ozanimod zur Behandlung erwachsener Patienten zugelassen ist, wird für die Bestimmung der Zielpopulation als zweiter Schritt der Anteil von Kindern und Jugendlichen herausgerechnet.

Zur Ermittlung des Anteils volljähriger Patienten an den in Schritt A ermittelten CU-Patienten kommen zwei Herangehensweisen zur Anwendung. Da sich aus der Literatur keine verlässlichen Angaben zur Prävalenz der CU bei Minderjährigen ableiten lassen, werden zwei Schätzungen für den Anteil volljähriger CU-Patienten herangezogen, die auf unterschiedlichen Annahmen beruhen. Zur Ermittlung der Untergrenze wird – analog zum Vorgehen im Nutzendossier zum Wirkstoff Tofacitinib [132] – in Ermangelung belastbarer Daten angenommen, dass sich die CU-Prävalenz nicht wesentlich zwischen Kindern und Jugendlichen einerseits und Erwachsenen andererseits unterscheidet. Folglich wird als Anteil erwachsener CU-Patienten der Anteil Erwachsener (≥ 18 Jahre) an der deutschen Gesamtbevölkerung herangezogen. Im Jahr 2020 betrug dieser Anteil gemäß den Angaben der GBE Bund 83,51 % [138].

Zur Ermittlung der Obergrenze hingegen wird berücksichtigt, dass Sekundärdatenanalysen eine höhere CU-Prävalenz bei Erwachsenen als bei Minderjährigen zeigen. Zur Abschätzung des Anteils erwachsener CU-Patienten werden daher weitere Informationen aus der Kassendatenanalyse der GFL herangezogen. Konkret wurden die in der Analysedatenbank identifizierten prävalenten CU-Patienten nach Altersklassen aufgeschlüsselt. Es zeigte sich, dass im Berichtsjahr 2019 98,45 % der prävalenten Patienten ≥ 18 Jahre alt waren. Dieser

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> Nutzendossier zum Wirkstoff Tofacitinib, Pfizer Pharma GmbH 2019 [132]

<sup>&</sup>quot;Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. Versorgungsatlas-Bericht Nr. 21/03.", Holstiege et al. 2021 [133]

Anteil unterliegt jedoch Unsicherheiten sowohl aufgrund methodischer Limitationen der Kassendatenanalyse als auch aus klinischen Gründen. Zu Ersteren gehören beispielweise die stark limitierte Stichprobengröße insbesondere bei den Altersklassen < 18 Jahre (mit lediglich n = 183 prävalenten Minderjährigen) und der begrenzte Beobachtungszeitraum; zu Letzteren die komplexe Differentialdiagnostik und eine möglicherweise verzögerte Diagnosestellung [140, 141]. Folglich könnte der ermittelte Anteil erwachsener Patienten eine Überschätzung darstellen, auch da die pädiatrische CU-Inzidenz und -Prävalenz in Deutschland zu den höchsten weltweit gehören [142].

Daher wird als Schätzwert der Mittelwert aus Unter- und Obergrenze herangezogen, d. h. ein Anteil erwachsener CU-Patienten von 90,98 %.

Eine Einschränkung der in Schritt A ermittelten Anzahl von GKV-Patienten mit CU anhand der obigen Anteile ergibt somit folgende Anzahl erwachsener GKV-Patienten mit CU [Schätzwert (Spanne Untergrenze–Obergrenze)]:

**248.276** (**220.540–300.439**) erwachsene GKV-Patienten mit CU (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Herleitung der Größe der Zielpopulation (GKV-Population) – Schritt B

	Unterg	Untergrenze		Schätzwert		renze
Analyseschritt	Datenquelle und Anteil an vorigem Schritt	Anzahl GKV- Patienten <sup>1</sup>	Datenquelle und Anteil an vorigem Schritt	Anzahl GKV- Patienten <sup>1</sup>	Datenquelle und Anteil an vorigem Schritt	Anzahl GKV- Patienten <sup>1</sup>
<b>A.</b>	Ausgangspunkt: Gesamtzahl GKV-Versicherter im Jahr 2020: 73.357.859 [139]					.39]
GKV-Patienten mit CU	Dossier Tofacitinib <sup>2</sup> :		Versorgungs- atlas ZI <sup>3</sup> :		Kassendaten- analyse GFL:	
(ICD-10: K51.*)	Prävalenz 0,360 %	264.088	Prävalenz 0,372 %	272.891	Prävalenz 0,416 %	305.169
B. Erwachsene GKV-Patienten mit CU	GBE Bund <sup>4</sup> : Anteil Erwachsener an Gesamt- bevölkerung		Mittelwert Unter- und Obergrenze: Anteil Erwachsener		Kassendaten- analyse GFL: Anteil Erwachsener	
	83,51 %	220.540	90,98 %	248.276	98,45 %	300.439

Die Berechnung erfolgte ungerundet mithilfe von Microsoft<sup>®</sup> Excel. Für die Darstellung im Dossier wurden die Ergebnisse der Einzelschritte jeweils auf ganze Zahlen gerundet.

CU: Colitis ulcerosa; GBE Bund: Gesundheitsberichterstattung des Bundes; GFL: Gesundheitsforen Leipzig GmbH; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, Version 10; ZI: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland.

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> Nutzendossier zum Wirkstoff Tofacitinib, Pfizer Pharma GmbH 2019 [132]

<sup>3) &</sup>quot;Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. Versorgungsatlas-Bericht Nr. 21/03.", Holstiege *et al.* 2021 [133]

<sup>4) &</sup>quot;Bevölkerung im Jahresdurchschnitt (Grundlage Zensus 2011), Jahr 2020", GBE Bund 2021 [138]

# C. Anzahl erwachsener GKV-Patienten mit gezielter Therapie der CU

Gemäß Zulassung ist Ozanimod indiziert für Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Demnach ist eine Einschränkung der Patientenzahlen aus dem vorigen Schritt B auf den Anteil der Patienten, für die eine Behandlung mit einer gezielten Therapie angezeigt ist, notwendig.

Zur Abschätzung des Anteils wird anhand von drei verschiedenen Datenquellen der Anteil an Patienten ermittelt, die aktuell mit einer Option der gezielten Therapie behandelt werden. Das Anwendungsgebiet der gezielten Therapien umfasst laut Zulassung jeweils Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU, die auf eine konventionelle Therapie und/oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Berücksichtigt werden bei der Anteilsermittlung sowohl Patienten, die ausschließlich mit einer gezielten Therapie behandelt werden, als auch Patienten, die mit einer Kombination aus gezielter und konventioneller Therapie behandelt werden. Nur Patienten, die ausschließlich mit konventionellen Therapieoptionen behandelt werden, werden nicht für die Zielpopulation berücksichtigt. Dieses Vorgehen führt potentiell zu einer Unterschätzung der Zahl der Patienten, für die eine gezielte Therapie angezeigt ist, da hier nur bereits in Behandlung mit einer gezielten Therapie befindliche Patienten berücksichtigt werden. Andererseits werden, mit Ausnahme der Ermittlung der Untergrenze, auch Patienten berücksichtigt, die auf ihre Behandlung mit einer gezielten Therapie (noch) ansprechen, was wiederum zu einer Überschätzung der Patientenzahlen führen könnte.

Als bester Schätzwert wird der Anteil von im Jahr 2018 mit einer gezielten Therapie behandelten Patienten von 8,8 % angesehen, der im Versorgungsatlas-Bericht des ZI berichtet wird [133]. Es sei angemerkt, dass im Versorgungsatlas-Bericht nur Biologika, nicht jedoch der JAK-Inhibitor Tofactinib berücksichtigt wurden. Aufgrund der erst zum 26.07.2018 erfolgten Zulassung von Tofacitinib in der Indikation CU kann dessen Marktanteil jedoch als vernachlässigbar angenommen werden.

Als Untergrenze wird der Wert von 6,12 % herangezogen, der im Nutzendossier zum Wirkstoff Tofacitinib als Schätzwert für den Anteil von Patienten, für die eine gezielte Therapie angezeigt ist, verwendet wurde [132].

Als Obergrenze wird aus der für dieses Dossier beauftragten Kassendatenanalyse der GFL der Anteil von erwachsenen CU-Patienten ermittelt, die im Jahr 2019 mit einer gezielten Therapie behandelt wurden; dieser Anteil lag bei 11,09 %.

Eine Einschränkung der in Schritt B ermittelten Patientenzahlen auf die obigen Anteile ergibt folgende Anzahl [Schätzwert (Spanne Untergrenze-Obergrenze)] von erwachsenen GKV-Patienten mit gezielter Therapie:

21.848 (13.497-33.319) erwachsene GKV-Patienten mit gezielter Therapie der CU (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Herleitung der Größe der Zielpopulation (GKV-Population) – Schritt C

	Unterg	renze	Schätz	wert	Obergi	renze
Analyseschritt	Datenquelle und Anteil an vorigem Schritt	Anzahl GKV- Patienten <sup>1</sup>	Datenquelle und Anteil an vorigem Schritt	Anzahl GKV- Patienten <sup>1</sup>	Datenquelle und Anteil an vorigem Schritt	Anzahl GKV- Patienten <sup>1</sup>
<b>A.</b>	Ausgangspunk	t: Gesamtzahl	GKV-Versichert	er im Jahr 202	20: 73.357.859 [1	39]
GKV-Patienten mit CU (ICD-10: K51.*)	Dossier Tofacitinib <sup>2</sup> : Prävalenz 0,360 %	264.088	Versorgungs- atlas ZI <sup>3</sup> : Prävalenz 0,372 %	272.891	Kassendaten- analyse GFL: Prävalenz 0,416 %	305.169
B. Erwachsene GKV-Patienten mit CU	GBE Bund 4: Anteil Erwachsener an Gesamt- bevölkerung 83,51 %	220.540	Mittelwert Unter- und Obergrenze: Anteil Erwachsener 90,98 %	248.276	Kassendaten- analyse GFL: Anteil Erwachsener 98,45 %	300.439
C. Erwachsene GKV-Patienten mit gezielter Therapie der CU <sup>5</sup>	Dossier Tofacitinib: Anteil 6,12 %	13.497	Versorgungs- atlas ZI: Anteil 8,8 %	21.848	Kassendaten- analyse GFL: Anteil 11,09 %	33.319

Die Berechnung erfolgte ungerundet mithilfe von Microsoft® Excel. Für die Darstellung im Dossier wurden die Ergebnisse der Einzelschritte jeweils auf ganze Zahlen gerundet.

CU: Colitis ulcerosa; GBE Bund: Gesundheitsberichterstattung des Bundes; GFL: Gesundheitsforen Leipzig GmbH; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10; ZI: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland.

Diese in den Schritten A bis C hergeleitete Patientenzahl dient als Schätzwert für die Gesamtzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ozanimod. Der nachfolgende Schritt D dient der Aufteilung auf die beiden Teilpopulationen CU1 und CU2.

## D. Aufteilung auf Teilpopulationen CU1 und CU2 gemäß Vortherapien

Zur Aufteilung der Patienten in der Zielpopulation von Ozanimod auf die Teilpopulationen CU1 und CU2 sind Informationen über die Vortherapien der Patienten erforderlich. CU1 umfasst Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben,

Nutzendossier zum Wirkstoff Tofacitinib, Pfizer Pharma GmbH 2019 [132]

<sup>&</sup>quot;Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. Versorgungsatlas-Bericht Nr. 21/03.", Holstiege et al. 2021 [133]

<sup>&</sup>quot;Bevölkerung im Jahresdurchschnitt (Grundlage Zensus 2011), Jahr 2020", GBE Bund 2021 [138]

Der Begriff "gezielte Therapie" umfasst die Biologika Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Ustekinumab und Vedolizumab sowie den JAK-Inhibitor Tofacitinib, d. h. Wirkstoffe, die nicht der konventionellen Therapie zugeordnet werden.

nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, aber therapienaiv gegenüber der gezielten Therapie sind. CU2 hingegen umfasst diejenigen Patienten, bei denen zusätzlich bereits ein Therapieversagen auf einen oder mehrere Wirkstoffe der gezielten Therapie (oder eine entsprechende Unverträglichkeit) aufgetreten ist.

Folglich ist zur Aufteilung der Patienten der Vorbehandlungsstatus (therapienaiv bzw. therapieerfahren) bezüglich der gezielten Therapie heranzuziehen. Zur Abschätzung wird die in Schritt C ermittelte Anzahl von Patienten mit aktueller gezielter Therapie herangezogen und gemäß Vortherapie auf die Teilpopulationen CU1 und CU2 aufgeteilt: Einerseits Patienten, die zuvor noch nicht mit gezielten Therapien behandelt wurden (CU1), und andererseits Patienten, die bereits therapieerfahren gegenüber mindestens einer weiteren Option der gezielten Therapien sind (CU2). Die entsprechenden Anteile von Patienten werden anhand von zwei verschiedenen Kassendatenanalysen ermittelt. Für die im Nutzendossier zum Wirkstoff Tofacitinib beschriebene Analyse wurden Anteile von 66 % (CU1) und 34 % (CU2) berichtetet [132]; diese werden hier für die Aufteilung der Untergrenze aus Schritt C herangezogen. Aus der für dieses Dossier beauftragten Kassendatenanalyse der GFL ergeben sich ähnliche Anteile von 58 % (CU1) und 42 % (CU2); diese werden zur Aufteilung der Obergrenze aus Schritt C herangezogen. Zur Aufteilung des Schätzwerts aus Schritt C werden die Mittelwerte der obigen Anteile verwendet, d. h. Anteile von 62 % (CU1) und 38 % (CU2).

Somit ergibt die Aufteilung der in Schritt C ermittelten Gesamtzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ozanimod folgende Anzahlen von GKV-Versicherten in den Teilpopulationen CU1 und CU2 [jeweils Schätzwert (Spanne Untergrenze–Obergrenze)]: 13.546 (8.908–19.325) GKV-Patienten in Teilpopulation CU1 und **8.302** (**4.589–13.994**) GKV-Patienten in Teilpopulation CU2 (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Herleitung der Größe der Zielpopulation (GKV-Population) – Schritt D

	Untergrenze		Schätzwert		Obergrenze	
Analyseschritt	Datenquelle und Anteil an vorigem Schritt	Anzahl GKV- Patienten <sup>1</sup>	Datenquelle und Anteil an vorigem Schritt	Anzahl GKV- Patienten <sup>1</sup>	Datenquelle und Anteil an vorigem Schritt	Anzahl GKV- Patienten <sup>1</sup>
<b>A.</b>	Ausgangspunk	t: Gesamtzahl	GKV-Versichert	er im Jahr 202	20: 73.357.859 [1	39]
GKV-Patienten mit CU (ICD-10: K51.*)	Dossier Tofacitinib <sup>2</sup> : Prävalenz 0,360 %	264.088	Versorgungs- atlas ZI <sup>3</sup> : Prävalenz 0,372 %	272.891	Kassendaten- analyse GFL: Prävalenz 0,416 %	305.169
B. Erwachsene GKV-Patienten mit CU	GBE Bund 4: Anteil Erwachsener an Gesamt- bevölkerung 83,51 %	220.540	Mittelwert Unter- und Obergrenze: Anteil Erwachsener 90,98 %	248.276	Kassendaten- analyse GFL: Anteil Erwachsener 98,45 %	300.439
C. Erwachsene GKV-Patienten mit gezielter Therapie der CU <sup>5</sup>	Dossier Tofacitinib: Anteil 6,12 %	13.497	Versorgungs- atlas ZI: Anteil 8,8 %	21.848	Kassendaten- analyse GFL: Anteil 11,09 %	33.319
D. Aufteilung auf Teilpopulationen: D1. Anteil CU1	Dossier Tofacitinib: CU1: 66 %	8.908	Mittelwert Unter- und Obergrenze: CU1: 62 %	13.546	Kassendaten- analyse GFL: CU1: 58 %	19.325
<b>D1.</b> Anteil CU1 <b>D2.</b> Anteil CU2	CU2: 34 %	4.589	CU1: 32 % CU2: 38 %	8.302	CU1: 38 % CU2: 42 %	13.994

Die Berechnung erfolgte ungerundet mithilfe von Microsoft® Excel. Für die Darstellung im Dossier wurden die Ergebnisse der Einzelschritte jeweils auf ganze Zahlen gerundet.

CU: Colitis ulcerosa; GBE Bund: Gesundheitsberichterstattung des Bundes; GFL: Gesundheitsforen Leipzig GmbH; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10; ZI: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland.

Nutzendossier zum Wirkstoff Tofacitinib, Pfizer Pharma GmbH 2019 [132]

<sup>&</sup>quot;Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. Versorgungsatlas-Bericht Nr. 21/03.", Holstiege et al. 2021 [133]

<sup>&</sup>quot;Bevölkerung im Jahresdurchschnitt (Grundlage Zensus 2011), Jahr 2020", GBE Bund 2021 [138]

Der Begriff "gezielte Therapie" umfasst die Biologika Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Ustekinumab und Vedolizumab sowie den JAK-Inhibitor Tofacitinib, d. h. Wirkstoffe, die nicht der konventionellen Therapie zugeordnet werden.

## Bestimmung der Anzahl aller Patienten in der Zielpopulation (Gesamtbevölkerung)

Die Hochrechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung wurde anhand folgender Formel durchgeführt:

 $\label{eq:Große Zielpopulation (Gesamtbevölkerung)} Größe \ Zielpopulation \ (GKV) = \frac{Gesamtbevölkerung}{Gesamtzahl \ GKV-Versicherte} \times Größe \ Zielpopulation \ (GKV)$ 

Gemäß Angaben der GBE Bund betrug die Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2020 im Jahresdurchschnitt 83.160.871 Personen [138]; die Anzahl GKV-Versicherter (inkl. Familienmitglieder) lag im gleichen Jahr, zum Stichtag 01. Juli, bei 73.357.859 [139].

Damit ergibt sich für die deutsche Gesamtbevölkerung für das Jahr 2020 eine Größe der Ozanimod-Zielpopulation von insgesamt 24.768 (15.301–37.771) Patienten, davon 15.356 (10.098–21.907) Patienten in Teilpopulation CU1 und 9.412 (5.202–15.864) Patienten in Teilpopulation CU2.

## 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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
Ozanimod (Zeposia®)	CU1	Nicht quantifizierbar	13.546 (8.908–19.325)
	CU2	Nicht quantifizierbar	8.302 (4.589–13.994)
CU: Colitis ulcerosa. GK	V: Gesetzliche Krankenversicher	ing.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl von gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation von Ozanimod, einschließlich der Aufteilung in die Teilpopulationen CU1 und CU2.

Eine weitere Aufteilung der Teilpopulationen erfolgte nicht, da sich aus den in Modul a4 dargestellten Daten keine Hinweise auf einen zwischen Patientengruppen unterschiedlichen Zusatznutzen ergeben. Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht damit den Angaben in Tabelle 3-8.

Als Zusatznutzen sieht BMS, wie in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers hergeleitet, sowohl für Patienten in der Teilpopulation CU1 als auch für Patienten in der Teilpopulation CU2 jeweils einen "Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen".

## 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.

## Beschreibung der Erkrankung; therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung wurden Publikationen in Form von Fachartikeln, Büchern, Fachinformationen, Leitlinien etc. herangezogen, die BMS zu Beginn der Dossiererstellung aus vorangegangenen Recherchen zum gleichen Themenkomplex bereits vorlagen. Sofern notwendig, wurden die vorliegenden Informationen durch gezielte Freitextsuchen ergänzt. Hierzu wurde insbesondere die frei zugängliche Datenbank MEDLINE (via PubMed; <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/</a>)

durchsucht. Die Auswahl der Publikationen erfolgte nach Einschätzung der Relevanz in Bezug auf die Beschreibung der Erkrankung bzw. den ungedeckten therapeutischen Bedarf. Eine systematische Selektion der auf diese Weise gefundenen Treffer anhand vorab definierter Einoder Ausschlusskriterien war nicht geplant und wurde auch nicht durchgeführt.

Fachinformationen weiterer Therapieoptionen im Anwendungsgebiet wurden über den Fachinfo-Service<sup>®</sup> der Rote Liste<sup>®</sup> GmbH (<u>www.fachinfo.de</u>) recherchiert. Waren mehrere zugelassene Präparate mit dem gleichen Wirkstoff verfügbar, so wurde eine Fachinformation beispielhaft ausgewählt.

# Charakterisierung der Zielpopulation

Die Definition und Charakterisierung der Zielpopulation erfolgten auf Grundlage der Angaben in der Fachinformation von Zeposia<sup>®</sup> und entsprechend der Aufteilung des Anwendungsgebiets durch den G-BA im Beratungsgespräch zu Ozanimod vom 29.01.2021 (Vorgangsnummer: 2020-B-348 [97]).

# Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung

Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der CU wurden mithilfe einer orientierenden Recherche in der Datenbank MEDLINE (via PubMed; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) sowie einer Freitext-Internetsuche identifiziert. Für die Suche wurden themenspezifische Suchbegriffe wie "Prävalenz" / "prevalence" "Inzidenz" / "incidence" oder in Kombination erkrankungsspezifischen Suchbegriffen wie "Colitis ulcerosa" / "ulcerative colitis", "chronisch-entzündliche Darmerkrankungen" / "inflammatory bowel "Deutschland" / "Germany" verwendet. Eine systematische Selektion der auf diese Weise gefundenen Treffer anhand vorab definierter Ein- oder Ausschlusskriterien war nicht geplant und wurde auch nicht durchgeführt. Darüber hinaus wurden auf der Internetseite des G-BA relevante Beschlüsse und weitere Dokumente zu früheren Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet recherchiert.

Zur Untersuchung weitergehender Aspekte der Behandlungsrealität der CU in Deutschland wurde zusätzlich die GFL mit der Durchführung einer Sekundärdatenanalyse auf Basis der DADB beauftragt. Weitere Angaben zu dieser Kassendatenanalyse der GFL sind in den folgenden beiden Abschnitten zusammengefasst. Die Angaben orientieren sich an STROSA (Standardized Reporting of Secondary Data Analyses).

# Sekundärdatenanalyse der GFL auf Basis der DADB

Ziel der beauftragten Sekundärdatenanalyse war es, die Versorgungsrealität von Patienten mit CU in Deutschland zu untersuchen. Hierfür sollten zunächst demographische Faktoren, wie Prävalenz, Inzidenz, Alter und Geschlecht, sowie Komorbiditäten von GKV-Patienten mit CU erfasst werden. Im Weiteren sollte untersucht werden, welche Therapien Patienten mit CU erhalten und in welchem Verhältnis konventionelle, gezielte und kombinierte Therapien eingesetzt werden. Es wurde als Studientyp eine retrospektive Analyse von Sekundärdaten im Sinne einer epidemiologischen Forschung und Versorgungsforschung gewählt. Die Studie wurde als Querschnittstudie (Prävalenzstudie) angesetzt, um die Population der GKV-

Versicherten mit CU und deren Therapien zu beschreiben. Die Auswertung der einzelnen Fragestellungen erfolgte nach einem vorab durch die GFL erstellten Analyseplan. In diesem Analyseplan wurden die allgemeine Auswertungsstrategie sowie die einzelnen Auswertungsschritte begründet.

Datenbasis der Analyse sind Abrechnungsdaten von gesetzlichen Krankenversicherungen, die in der DADB zur Verfügung stehen. Das Health-Risk-Data-Set (HRDS)-Datenmodell der **DADB** stellt eine Erweiterung der Satzarten des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (sog. Morbi-RSA) nach § 268 Abs. 3 SGB V dar. Die Daten werden vierzehn verschiedenen Krankenkassen (Dateneignern) im von Rahmen Auftragsdatenverarbeitung an die Analysedatenbank geliefert. Die GFL agieren als Verarbeiter bzw. Sekundärnutzer und wurden mit der Durchführung der für dieses Dossier herangezogenen Analysen beauftragt.

In der Analysedatenbank stehen Stammdaten (Alter, Geschlecht, Versichertentage, etc.), zeitbezogene Diagnosen (ambulante und stationäre ICD-10-Codes), Verschreibungen (Pharmazentralnummern [PZN] der Arzneimittel) sowie Kosten-Informationen der Hauptleistungsbereiche für ca. 3 Mio. GKV-Versicherte zur Verfügung. Für alle Versicherten sind im HRDS-Format zusätzlich Operationen- und Prozeduren-Schlüssel (OPS)-Codes, diagnosebezogene Fallgruppen (*Diagnosis Related Group*, DRG), sonstige Leistungen, EBM-Informationen sowie Arbeitsunfähigkeitsinformationen vorhanden.

Obige Daten ähneln strukturell den Daten des Bundesamts für Soziale Sicherung (BAS), die im Rahmen des Morbi-RSA erhoben werden. Die Reliabilität und Validität der Analysedatenbankdaten können daher jährlich auf der Basis verfügbarer Informationen des BAS im Rahmen des Ausgleichverfahrens des Risikostrukturausgleichs überprüft werden. Hierbei werden Alters- und Geschlechtsverteilung, Morbidität (auf Basis von stationären sowie ambulanten Diagnosen nach ICD-10-Kapiteln) und Mortalität mit der Gesamtpopulation der GKV abgeglichen. Da die Verteilung dieser Parameter in der Analysedatenbank sehr ähnlich zur GKV-Population ist, kann von einer Repräsentativität der GKV-Stichprobe ausgegangen werden.

Die Analysedatenbank beinhaltet aktuell Abrechnungsinformationen im Zeitraum von 2012 bis 2019. Somit können die Inanspruchnahme von Leistungen der GKV sowie der Diagnoseverlauf von Versicherten über einen langen Zeitraum beobachtet werden. Analysezeitraum für die in diesem Dossier herangezogenen Auswertungen waren die Berichtsjahre 2014 bis 2019, mit einem Vorbeobachtungszeitraum von jeweils zwei Jahren vor dem Analysefenster. Alle Analysen wurden berichtsjahresweise durchgeführt. Es wurden alle Patienten berücksichtigt, die im Vorbeobachtungs- und Analysezeitraum vollbeobachtbar waren und nicht verstorben sind. Es fand somit keine systematische oder zufällige Stichprobenziehung oder Randomisierung statt. Ebenso wurden keine Matching-Verfahren oder Verfahren zur Kontrollgruppenbildung eingesetzt.

Zur Ableitung der (administrativen) Prävalenz der CU wurde der Anteil GKV-Versicherter mit CU in der DADB bestimmt (vgl. Abschnitt 3.2.3). Zur Identifikation von CU-Patienten wurde folgendes Kriterium herangezogen:

• Im Berichtsjahr mindestens eine stationäre oder mindestens zwei gesicherte ambulante Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen für CU (ICD-10-Code: K51.\*)

Diese Definition sollte sicherstellen, dass ausschließlich Patienten mit eindeutiger, gesicherter CU-Diagnose in die Analyse eingehen und diente der Minimierung von Fehlern durch Fehldiagnosen und Fehlkodierungen im ambulanten Bereich.

In weiteren Schritten zur Herleitung der Größe der Zielpopulation von Ozanimod wurden anhand von Verordnungsdaten der DADB Einschränkungen und Aufteilungen der Patientenzahlen gemäß dem Behandlungsstatus der Patienten vorgenommen (vgl. Schritte C und D in Abschnitt 3.2.4). Die Grundlage zur Selektion der entsprechenden Patientenpopulationen bildeten die Abrechnungsdaten aus den Berichtsjahren 2013-2019. Dabei wurden Diagnoseschlüssel, klassifiziert nach ICD-10-GM-Codes (deutsche Modifikation der ICD-10-Codierung) sowie verordnete Arzneimittel, selektiert nach anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC)-Codes, untersucht. Bei diesen Klassifikationssystemen handelt es sich um international akzeptierte standardisierte Klassifikationssysteme. Eine Verknüpfung der Verordnungsdaten (PZN) mit ATC-Codes war mithilfe der ABDA-Datenbank des ABDATA Pharma-Daten-Service (Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH) möglich.

# Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Die Bestimmung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ozanimod wurde in vier Schritten A bis D vorgenommen, die in Abschnitt 3.2.4 unter Nennung der verwendeten Quellen ausführlich erläutert sind.

Die zur Ableitung der Patientenzahlen erforderlichen Berechnungen wurden mithilfe von Microsoft<sup>®</sup> Excel durchgeführt [137].

Die Umrechnung der Patientenzahlen von der GKV-Population auf die deutsche Gesamtbevölkerung wurde auf Grundlage des Verhältnisses der Größen von GKV-Population und Gesamtpopulation vorgenommen. Die jeweiligen Populationsgrößen wurden über die Gesundheitsberichterstattung des Bundes auf <a href="https://www.gbe-bund.de">www.gbe-bund.de</a> recherchiert:

- Bevölkerung im Jahresdurchschnitt (Grundlage Zensus 2011), Jahr 2020 [138]
- Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl), Jahr 2020 [139]

# 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. da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO (2014): Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. World journal of gastroenterology; 20(28):9458-67.
- 2. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ (2012): Ulcerative colitis. The Lancet; 380(9853):1606-19.
- 3. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF (2017): Ulcerative colitis. Lancet (London, England); 389(10080):1756-70.
- 4. Kaur A, Goggolidou P (2020): Ulcerative colitis: understanding its cellular pathology could provide insights into novel therapies. Journal of Inflammation; 17(1):15.
- 5. Kayal M, Shah S (2020): Ulcerative Colitis: Current and Emerging Treatment Strategies. Journal of clinical medicine; 9(1):94.
- 6. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. (2020): Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Stand August 2020). Z Gastroenterol; 58:e241-e326.
- 7. Cohen RD, Yu AP, Wu EQ, Xie J, Mulani PM, Chao J (2010): Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries. Aliment Pharmacol Ther; 31(7):693-707.
- 8. Ramos GP, Papadakis KA (2019): Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. Mayo Clinic proceedings; 94(1):155-65.
- 9. Danese S, Fiocchi C (2011): Ulcerative Colitis. New England Journal of Medicine; 365(18):1713-25.
- 10. Kim DH, Cheon JH (2017): Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Recent Advances in Biologic Therapies. Immune network; 17(1):25-40.
- 11. Mudter J, Neurath MF (2007): Apoptosis of T cells and the control of inflammatory bowel disease: therapeutic implications. Gut; 56(2):293.
- 12. Danese S, Furfaro F, Vetrano S (2018): Targeting S1P in Inflammatory Bowel Disease: New Avenues for Modulating Intestinal Leukocyte Migration. Journal of Crohn's & colitis; 12(suppl\_2):S678-s86.
- 13. Nielsen OH, Li Y, Johansson-Lindbom B, Coskun M (2017): Sphingosine-1-Phosphate Signaling in Inflammatory Bowel Disease. Trends in molecular medicine; 23(4):362-74
- 14. Peyrin-Biroulet L, Christopher R, Behan D, Lassen C (2017): Modulation of sphingosine-1-phosphate in inflammatory bowel disease. Autoimmunity reviews; 16(5):495-503.
- 15. Mao-Draayer Y, Sarazin J, Fox D, Schiopu E (2017): The sphingosine-1-phosphate receptor: A novel therapeutic target for multiple sclerosis and other autoimmune diseases. Clinical Immunology; 175:10-5.
- 16. Scott FL, Clemons B, Brooks J, Brahmachary E, Powell R, Dedman H, et al. (2016): Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity. British journal of pharmacology; 173(11):1778-92.
- 17. Subei AM, Cohen JA (2015): Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis. CNS drugs; 29(7):565-75.
- 18. Montrose DC, Scherl EJ, Bosworth BP, Zhou XK, Jung B, Dannenberg AJ, et al. (2013): S1P<sub>1</sub> localizes to the colonic vasculature in ulcerative colitis and maintains blood vessel integrity. Journal of lipid research; 54(3):843-51.

- 19. Childers RE, Eluri S, Vazquez C, Weise RM, Bayless TM, Hutfless S (2014): Family history of inflammatory bowel disease among patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Journal of Crohn's & colitis; 8(11):1480-97.
- 20. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. (2012): Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature; 491(7422):119-24.
- 21. Strober W, Fuss I, Mannon P (2007): The fundamental basis of inflammatory bowel disease. The Journal of clinical investigation; 117(3):514-21.
- 22. Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, Ali T (2016): Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. World journal of gastroenterology; 22(27):6296-317.
- 23. Ananthakrishnan AN (2013): Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. Gastroenterology & hepatology; 9(6):367-74.
- 24. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S (2019): Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. Gastroenterology; 157(3):647-59.e4.
- 25. Riegler G, Tartaglione MT, Carratú R, D'Incá R, Valpiani D, Russo MI, et al. (2000): Age-related clinical severity at diagnosis in 1705 patients with ulcerative colitis: a study by GISC (Italian Colon-Rectum Study Group). Digestive diseases and sciences; 45(3):462-5.
- 26. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. (2005): 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 = Journal canadien de gastroenterologie; 19 Suppl A:5a-36a.
- 27. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, et al. (2009): Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). Scandinavian journal of gastroenterology; 44(4):431-40.
- 28. Magro F, Rodrigues A, Vieira AI, Portela F, Cremers I, Cotter J, et al. (2012): Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. Inflamm Bowel Dis; 18(3):573-83.
- 29. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V (1994): Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. Gastroenterology; 107(1):3-11.
- 30. Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF (2012): Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. Inflamm Bowel Dis; 18(7):1356-63.
- 31. Etchevers MJ, Aceituno M, García-Bosch O, Ordás I, Sans M, Ricart E, et al. (2009): Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis; 15(9):1320-5.
- 32. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V (1996): Changes in Extent of Ulcerative Colitis A Study on the Course and Prognostic Factors. Scandinavian journal of gastroenterology; 31(3):260-6.
- 33. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Kjellevold φ, Schulz T, et al. (2006): Ulcerative colitis and clinical course: Results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). Inflammatory Bowel Diseases; 12(7):543-50.

- 34. Biondi A, Zoccali M, Costa S, Troci A, Contessini-Avesani E, Fichera A (2012): Surgical treatment of ulcerative colitis in the biologic therapy era. World journal of gastroenterology; 18(16):1861-70.
- 35. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, et al. (2019): A comprehensive review and update on ulcerative colitis. Disease-a-month: DM; 65(12):100851.
- 36. Eriksson C, Cao Y, Rundquist S, Zhulina Y, Henriksson I, Montgomery S, et al. (2017): Changes in medical management and colectomy rates: a population-based cohort study on the epidemiology and natural history of ulcerative colitis in Örebro, Sweden, 1963-2010. Alimentary Pharmacology & Therapeutics; 46(8):748-57.
- 37. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, on behalf of EE (2013): The burden of inflammatory bowel disease in Europe. Journal of Crohn's and Colitis; 7(4):322-37.
- 38. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. (2017): 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; 11(6):649-70.
- 39. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG, et al. (2016): Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association; 14(3):348-54.e17.
- 40. Geboes K, Riddell R, Öst A, Jensfelt B, Persson T, Löfberg R (2000): A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. Gut; 47(3):404-9.
- 41. Bryant RV, Winer S, Travis SP, Riddell RH (2014): Systematic review: histological remission in inflammatory bowel disease. Is 'complete' remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. Journal of Crohn's & colitis; 8(12):1582-97.
- 42. Pai RK, Jairath V, Vande Casteele N, Rieder F, Parker CE, Lauwers GY (2018): The emerging role of histologic disease activity assessment in ulcerative colitis. Gastrointest Endosc; 88(6):887-98.
- 43. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. (2011): Early Mucosal Healing With Infliximab Is Associated With Improved Long-term Clinical Outcomes in Ulcerative Colitis. Gastroenterology; 141(4):1194-201.
- 44. Flores BM, O'Connor A, Moss AC (2017): Impact of mucosal inflammation on risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc; 86(6):1006-11.e8.
- 45. Mosli MH, Parker CE, Nelson SA, Baker KA, MacDonald JK, Zou GY, et al. (2017): Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev; 5(5):CD011256-CD.
- 46. Park S, Abdi T, Gentry M, Laine L (2016): Histological Disease Activity as a Predictor of Clinical Relapse Among Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. The American journal of gastroenterology; 111(12):1692-701.
- 47. Reinink AR, Lee TC, Higgins PD (2016): Endoscopic Mucosal Healing Predicts Favorable Clinical Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. Inflamm Bowel Dis; 22(8):1859-69.
- 48. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N (2016): Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical gastroenterology and hepatology: the official

- clinical practice journal of the American Gastroenterological Association; 14(9):1245-55.e8.
- 49. Bryant RV, Burger DC, Delo J, Walsh AJ, Thomas S, von Herbay A, et al. (2016): Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. Gut; 65(3):408-14.
- 50. European Medicines Agency (2018): Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis. [Zugriff: 17.08.2021]. URL: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1\_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1\_en.pdf</a>.
- 51. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, et al. (2020): AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology; 158(5):1450-61.
- 52. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. (2019): British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut; 68(Suppl 3):s1-s106.
- 53. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD (2019): ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG; 114(3):384-413.
- 54. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A (2011): Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology; 140(6):1785-94.
- 55. Monstad I, Hovde O, Solberg IC, Moum BA (2014): Clinical course and prognosis in ulcerative colitis: results from population-based and observational studies. Annals of gastroenterology; 27(2):95-104.
- 56. von Herbay A (1998): Karzinome bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Der Internist; 39(10):1024-9.
- 57. Strong SA (2010): Management of acute colitis and toxic megacolon. Clin Colon Rectal Surg; 23(4):274-84.
- 58. Hauser H. (2004): Das Kolorektale Karzinom Teil I:Epidemiologie, Präkanzerosen, Primär- undSekundärprävention. Journal of gastroenterology and hepatology; 2(4):6-11
- 59. Grainge MJ, West J, Card TR (2010): Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. The Lancet; 375(9715):657-63.
- 60. Danese S, Allez M, van Bodegraven AA, Dotan I, Gisbert JP, Hart A, et al. (2019): Unmet Medical Needs in Ulcerative Colitis: An Expert Group Consensus. Digestive diseases (Basel, Switzerland); 37(4):266-83.
- 61. Research Partnership (2017): Living with ulcerative colitis. Syndicated patient report. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://www.researchpartnership.com/solutions/syndicated/living-with.
- 62. Irvine JE (2008): Quality of life of patients with ulcerative colitis: Past, present, and future. Inflammatory Bowel Diseases; 14(4):554-65.
- 63. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ (2015): Emerging Treatment Options in Mild to Moderate Ulcerative Colitis. Gastroenterology & hepatology; 11(3 Suppl 1):1-16.
- 64. Nedelciuc O, Pintilie I, Dranga M, Mihai C, Prelipcean CC (2012): Quality of life in patients with ulcerative colitis. Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi; 116(3):756-60.

- 65. Williet N, Sarter H, Gower-Rousseau C, Adrianjafy C, Olympie A, Buisson A, et al. (2017): Patient-reported Outcomes in a French Nationwide Survey of Inflammatory Bowel Disease Patients. Journal of Crohn's and Colitis; 11(2):165-74.
- 66. Van Assche G, Peyrin-Biroulet L, Sturm A, Gisbert JP, Gaya DR, Bokemeyer B, et al. (2016): Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months Multicenter European cohort study. Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver; 48(6):592-600.
- 67. Keller R, Mazurak N, Fantasia L, Fusco S, Malek NP, Wehkamp J, et al. (2021): Quality of life in inflammatory bowel diseases: it is not all about the bowel. Intestinal research; 19(1):45-52.
- 68. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Sturm A, Gisbert JP, Gaya DR, Bokemeyer B, et al. (2016): Treatment satisfaction, preferences and perception gaps between patients and physicians in the ulcerative colitis CARES study: A real world-based study. Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver; 48(6):601-7.
- 69. Sajadinejad MS, Asgari K, Molavi H, Kalantari M, Adibi P (2012): Psychological issues in inflammatory bowel disease: an overview. Gastroenterol Res Pract; 2012:106502.
- 70. Devlen J, Beusterien K, Yen L, Ahmed A, Cheifetz AS, Moss AC (2014): The burden of inflammatory bowel disease: a patient-reported qualitative analysis and development of a conceptual model. Inflamm Bowel Dis; 20(3):545-52.
- 71. Sammut J, Scerri J, Xuereb RB (2015): The lived experience of adults with ulcerative colitis. Journal of clinical nursing; 24(17-18):2659-67.
- 72. Lönnfors S, Vermeire S, Greco M, Hommes D, Bell C, Avedano L (2014): IBD and health-related quality of life -- discovering the true impact. Journal of Crohn's & colitis; 8(10):1281-6.
- 73. Geiss T, Schaefert RM, Berens S, Hoffmann P, Gauss A (2018): Risk of depression in patients with inflammatory bowel disease. Journal of digestive diseases; 19(8):456-67.
- 74. Bokemeyer B, Hardt J, Hüppe D, Prenzler A, Conrad S, Düffelmeyer M, et al. (2013): Clinical status, psychosocial impairments, medical treatment and health care costs for patients with inflammatory bowel disease (IBD) in Germany: an online IBD registry. Journal of Crohn's & colitis; 7(5):355-68.
- 75. Mountifield R, Bampton P, Prosser R, Muller K, Andrews JM (2009): Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. Inflamm Bowel Dis; 15(5):720-5.
- 76. Burisch J, Weimers P, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Vucelic B, Kaimakliotis I, et al. (2014): Health-related quality of life improves during one year of medical and surgical treatment in a European population-based inception cohort of patients with inflammatory bowel disease--an ECCO-EpiCom study. Journal of Crohn's & colitis; 8(9):1030-42.
- 77. Reinisch W, Sandborn WJ, Bala M, Yan S, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. (2007): Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis; 13(9):1135-40.
- 78. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengießer K, Dignaß A (2020): Colitis ulcerosa Diagnostische und therapeutische Algorithmen. Dtsch Arztebl International; 117(33-34):564-73.

- 79. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. (2019): ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. Journal of Crohn's and Colitis; 13(3):273-84.
- 80. Walsh AJ, Bryant RV, Travis SP (2016): Current best practice for disease activity assessment in IBD. Nature reviews Gastroenterology & hepatology; 13(10):567-79.
- 81. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. (2007): A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Ulcerative Colitis. Gastroenterology; 132(2):763-86.
- 82. Truelove SC, Witts LJ (1955): Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. British medical journal; 2(4947):1041-8.
- 83. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM (1987): Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis. New England Journal of Medicine; 317(26):1625-9.
- 84. Rosien U (2017): Medikamentöse Behandlung aktiver chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. Arzneiverordnung in der Praxis 44(3):123-131. [Zugriff: 23.04.2021]. URL: https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201703/123.pdf.
- 85. Naegeli AN, Hunter T, Dong Y, Hoskin B, Middleton-Dalby C, Hetherington J, et al. (2021): Full, Partial, and Modified Permutations of the Mayo Score: Characterizing Clinical and Patient-Reported Outcomes in Ulcerative Colitis Patients. Crohn's & Colitis 360; 3(1)
- 86. Dhanda AD, Creed TJ, Greenwood R, Sands BE, Probert CS (2012): Can Endoscopy Be Avoided in the Assessment of Ulcerative Colitis in Clinical Trials? Inflammatory Bowel Diseases; 18(11):2056-62.
- 87. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH (2008): Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis; 14(12):1660-6.
- 88. Jauregui-Amezaga A, Geerits A, Das Y, Lemmens B, Sagaert X, Bessissow T, et al. (2017): A Simplified Geboes Score for Ulcerative Colitis. Journal of Crohn's and Colitis; 11(3):305-13.
- 89. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2020): Zeposia<sup>®</sup> Hartkapseln (Ozanimod); Fachinformation. Stand: November 2021 [Zugriff: 24.11.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 90. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2003): Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze / Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Adalimumab); Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 91. MSD Sharp & Dohme GmbH (1999): Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Infliximab); Fachinformation. Stand: Juli 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 92. Celltrion Healthcare Hungary Kft. (2019): Remsima® 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Remsima® 120 mg Injektionslösung im Fertigpen (Infliximab); Fachinformation. Stand: August 2021 [Zugriff: 11.11.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 93. MSD Sharp & Dohme GmbH (2009): Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab); Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.

- 94. Janssen-Cilag International NV (2009): Stelara<sup>®</sup> 45 mg Injektionslösung / STELARA<sup>®</sup> 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Ustekinumab); Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 95. Takeda GmbH (2014): Entyvio<sup>®</sup> 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Vedolizumab); Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 96. Takeda GmbH (2014): Entyvio<sup>®</sup> 108 mg Injektionslösung (Vedolizumab); Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 97. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-348 Ozanimod zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. VERTRAULICH.
- 98. Pfizer Pharma GmbH (2017): Xeljanz<sup>®</sup> 5 mg/ 10 mg Filmtabletten (Tofacitinib); Fachinformation. Stand: September 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 99. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. (2017): Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. Journal of Crohn's & colitis; 11(7):769-84
- 100. Bewtra M, Johnson FR (2013): Assessing Patient Preferences for Treatment Options and Process of Care in Inflammatory Bowel Disease: A Critical Review of Quantitative Data. The Patient Patient-Centered Outcomes Research; 6(4):241-55.
- 101. Gray JR, Leung E, Scales J (2009): Treatment of ulcerative colitis from the patient's perspective: a survey of preferences and satisfaction with therapy. Aliment Pharmacol Ther; 29(10):1114-20.
- 102. Hagelund LM, Elkjær Stallknecht S, Jensen HH (2020): Quality of life and patient preferences among Danish patients with ulcerative colitis results from a survey study. Current Medical Research and Opinion; 36(5):771-9.
- 103. Allen PB, Lindsay H, Tham TCK (2010): How do patients with inflammatory bowel disease want their biological therapy administered? BMC Gastroenterology; 10(1):1.
- 104. Buisson A, Seigne A-L, D'Huart M-C, Bigard M-A, Peyrin-Biroulet L (2013): The Extra Burden of Infliximab Infusions in Inflammatory Bowel Diseases. Inflammatory Bowel Diseases; 19(11):2464-7.
- 105. U.S. Food and Drug Administration (2019): FDA approves Boxed Warning about increased risk of blood clots and death with higher dose of arthritis and ulcerative colitis medicine tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR). [Zugriff: 23.04.2021]. URL: <a href="https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-boxed-warning-about-increased-risk-blood-clots-and-death-higher-dose-arthritis-and">https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-boxed-warning-about-increased-risk-blood-clots-and-death-higher-dose-arthritis-and</a>.
- 106. Yanai H, Hanauer SB (2011): Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. The American journal of gastroenterology; 106(4):685-98.
- 107. Beddy D, Dozois EJ, Pemberton JH (2011): Perioperative complications in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis; 17(7):1610-9.
- 108. Gordon JP, McEwan PC, Maguire A, Sugrue DM, Puelles J (2015): 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. Eur J Gastroenterol Hepatol; 27(7):804-12.

- 109. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M (2015): Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. Aliment Pharmacol Ther; 41(7):613-23.
- 110. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ (2012): Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. Clinical pharmacology and therapeutics; 91(4):635-46.
- 111. Yarur AJ, Rubin DT (2015): Therapeutic Drug Monitoring of Anti-tumor Necrosis Factor Agents in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. Inflamm Bowel Dis; 21(7):1709-18.
- 112. Vermeire S, Gils A, Accossato P, Lula S, Marren A (2018): Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. Therapeutic advances in gastroenterology; 11:1-13.
- 113. Glassner KL, Oglat A, Abraham B (2018): Real World Experience in Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: Lack of Anti-Drug Antibodies to Vedolizumab and Ustekinumab Compared to Anti-TNF Agents in IBD: 600. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG; 113
- 114. Ward MG, Sparrow MP, Roblin X (2018): Therapeutic drug monitoring of vedolizumab in inflammatory bowel disease: current data and future directions. Therapeutic advances in gastroenterology; 11:1756284818772786.
- 115. Abbot GmbH & Co. KG (2008): Auftreten von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen bei Patienten, die mit Humira<sup>®</sup> (Adalimumab) behandelt wurden. [Zugriff: 11.05.2021]. URL: <a href="https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2008/20080716.pdf">https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2008/20080716.pdf</a>.
- 116. Essex Pharma GmbH (2006): Auftreten von Fällen hepatosplenaler T-Zell-Lymphome bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Morbus Crohn, die mit REMICADE® (Infliximab) behandelt wurden. [Zugriff: 11.05.2021]. URL: <a href="https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2006/59-20060607.pdf">https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2006/59-20060607.pdf</a>.
- 117. Essex Pharma GmbH (2001): Remicade<sup>®</sup> ist nicht indiziert zur Behandlung der dekompensierten Herzinsuffizienz. [Zugriff: 11.05.2021]. URL: <a href="https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2001/Remicade.pdf">https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2001/Remicade.pdf</a>.
- 118. Essex Pharma GmbH (2002): Informationsschreiben für Ärzte bezüglich Remicade<sup>®</sup>. [Zugriff: 11.05.2021]. URL: https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2002/98\_20020131.pdf.
- 119. Rosario M, Dirks NL, Milch C, Parikh A, Bargfrede M, Wyant T, et al. (2017): A Review of the Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Vedolizumab. Clinical pharmacokinetics; 56(11):1287-301.
- 120. Janssen-Cilag GmbH (2014): Ustekinumab: Auftreten einer exfoliativen Dermatitis (Erythrodermie) und Exfoliation der Haut. [Zugriff: 11.05.2021]. URL: <a href="https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2014/20141121.pdf">https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2014/20141121.pdf</a>.
- 121. Pfizer Pharma GmbH (2019): XELJANZ (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko von Lungenembolie und Mortalität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die in einer klinischen Prüfung 10 mg zweimal täglich erhalten. [Zugriff: 23.04.2021]. URL: <a href="https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2">https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2</a> 019/rhb-xeljanz.pdf?\_\_blob=publicationFile.
- 122. Pfizer Pharma GmbH (2019): XELJANZ (Tofacitinib): Einschränkung der Anwendung von zweimal täglich 10 mg bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Lungenembolien. [Zugriff: 23.04.2021]. URL:

- https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2 019/rhb-xeljanz2.pdf? blob=publicationFile.
- 123. Pfizer Pharma GmbH (2020): XELJANZ (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse und erhöhtes Risiko für schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen. [Zugriff: 23.04.2021]. URL: <a href="https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-xeljanz.pdf?">https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-xeljanz.pdf?</a> blob=publicationFile.
- 124. Pfizer Pharma GmbH (2021): XELJANZ (Tofacitinib): Erste Ergebnisse einer klinischen Studie deuten auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen (ohne NMSC) bei der Verwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren. [Zugriff: 23.04.2021].

  URL: <a href="https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/rhb-xeljanz.pdf?\_blob=publicationFile">https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/rhb-xeljanz.pdf?\_blob=publicationFile</a>.
- 125. Pfizer Pharma GmbH (2021): XELJANZ (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen bei Anwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren. [Zugriff: 07.07.2021]. URL: <a href="https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2">https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2</a> 021/rhb-xeljanz2.pdf?\_\_blob=publicationFile.
- 126. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. (2017): Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet (London, England); 390(10114):2769-78.
- 127. Kaplan GG (2015): The global burden of IBD: from 2015 to 2025. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology; 12(12):720-7.
- 128. Hein R, Köster I, Bollschweiler E, Schubert I (2014): Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort. Scandinavian journal of gastroenterology; 49(11):1325-35.
- 129. Stallmach A, Häuser W, L'hoest H, Marschall U (2012): Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung. Auszug aus: BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell 2012 (Seite 286-309). [Zugriff: 23.04.2021]. URL: <a href="https://www.barmer.de/blob/71456/1f5b78999d9b260f1b2a6ccbc4518170/data/die-chronisch-entzuendlichen-darmerkrankungen-morbus-crohn-und-colitus-ulcerosa.pdf">https://www.barmer.de/blob/71456/1f5b78999d9b260f1b2a6ccbc4518170/data/die-chronisch-entzuendlichen-darmerkrankungen-morbus-crohn-und-colitus-ulcerosa.pdf</a>.
- 130. Hein R, Köster I, Küpper-Nybelen J, Schubert I (2015): Epidemiologie, Versorgung und Kostenschätzung für Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (PMV Forschungsgruppe. Abschlussbericht Takeda Pharma Vertrieb GmbH).
- 131. Grandt D, Schubert I (2016): BARMER GEK Arzneimittelreport 2016. Analysen zur Arzneimitteltherapie und Arzneimitteltherapiesicherheit, Band 39. [Zugriff: 23.04.2021]. URL: <a href="https://www.barmer.de/presse/infothek/studien-und-reports/arzneimittelreporte/report-2016-38486">https://www.barmer.de/presse/infothek/studien-und-reports/arzneimittelreporte/report-2016-38486</a>.
- 132. Pfizer Pharma GmbH (2018): Tofacitinib (Xeljanz®): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV Modul 3B (Colitis ulcerosa). [Zugriff: 23.04.2021]. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2552/2018-08-14">https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2552/2018-08-14</a> Modul3B Tofacitinib.pdf.
- 133. Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK, Kohring C, Dammertz L, Bätzing J (2021): Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018. Zentralinstitut für die kassenärztliche

- Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 21/03. [Zugriff: 07.05.2021]. URL: https://doi.org/10.20364/VA-21.03.
- 134. Ott C, Obermeier F, Thieler S, Kemptner D, Bauer A, Schölmerich J, et al. (2008): The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. Eur J Gastroenterol Hepatol; 20(9):917-23.
- 135. Dignass A, Preiß JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G, et al. (2011): Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. Z Gastroenterol; 49(09):1276-341.
- 136. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tofacitinib (Colitis ulcerosa) vom 21. Februar 2019. [Zugriff: 17.08.2021]. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6455/2019-02-21\_AM-RL-XII\_Tofacitinib\_D-374\_ZD.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6455/2019-02-21\_AM-RL-XII\_Tofacitinib\_D-374\_ZD.pdf</a>.
- 137. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2021): Excel-Modell zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation in der Nutzenbewertung von Ozanimod (Zeposia<sup>®</sup>).
- 138. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE Bund) (2021): Bevölkerung im Jahresdurchschnitt (Grundlage Zensus 2011), Jahr 2020. [Zugriff: 27.07.2021]. URL: www.gbe-bund.de.
- 139. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE Bund) (2020): Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl), Jahr 2020. [Zugriff: 27.07.2021]. URL: www.gbe-bund.de.
- 140. Buderus S, Scholz D, Behrens R, Classen M, De Laffolie J, Keller KM, et al. (2015): Inflammatory bowel disease in pediatric patients: Characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE Registry. Deutsches Arzteblatt international; 112(8):121-7.
- 141. Timmer A, Behrens R, Buderus S, Findeisen A, Hauer A, Keller KM, et al. (2011): Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. J Pediatr; 158(3):467-73.e2.
- 142. Wittig R, Albers L, Koletzko S, Saam J, von Kries R (2019): Pediatric Chronic Inflammatory Bowel Disease in a German Statutory Health INSURANCE-Incidence Rates From 2009 to 2012. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition; 68(2):244-50.

## 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 3-23 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen Tabelle 3-14 bis Tabelle 3-23 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

## 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>1</sup>	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimitte	1			
Ozanimod (Zeposia <sup>®</sup> ) <i>Hartkapseln</i>	CU1 CU2	kontinuierlich, 1× täglich 1 Tablette à 0,92 mg <sup>2</sup>	365	1
Zweckmäßige Vergleichsthe	rapie			
Adalimumab (z. B. Humira®) Injektionslösung im Fertigpen	CU1 CU2	kontinuierlich, 1× 40 mg alle 2 Wochen	26,1	1
Infliximab (z. B. Remicade®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	CU1 CU2	kontinuierlich, 1×5 mg/kg alle 8 Wochen	6,5	1
Infliximab (Remsima®) Injektionslösung im Fertigpen	CU1 CU2	kontinuierlich, 1× 120 mg alle 2 Wochen	26,1	1
Golimumab (Simponi®) Injektionslösung in einer Fertigspritze	CU1 CU2	kontinuierlich, 1× 50 mg alle 4 Wochen <sup>3</sup>	13	1
Vedolizumab (Entyvio®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	CU1 CU2	kontinuierlich, 1× 300 mg alle 8 Wochen	6,5	1
Vedolizumab (Entyvio <sup>®</sup> ) Injektionslösung im Fertigpen	CU1 CU2	kontinuierlich, 1× 108 mg alle 2 Wochen	26,1	1
Tofacitinib (Xeljanz®) Filmtabletten	CU1 CU2	kontinuierlich, 2× täglich 5 mg	365	1
Ustekinumab (Stelara®) Injektionslösung in einer Fertigspritze	CU1 CU2	kontinuierlich, 1× 90 mg alle 12 Wochen	4,3	1

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.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  Bezeichnung de Population bzw Patientengrupp	8	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>1</sup>	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
--	---	---	---

- Die Rundung der Anzahl der Behandlungen erfolgt auf eine Nachkommastelle.
- <sup>2)</sup> Gemäß den internationalen Standards zur Bezeichnung und Ausweisung der Dosierungsstärke von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln wird die Wirkstärke als 0,92 mg Ozanimod (Äquivalent zu 1,0 mg Ozanimod-Hydrochlorid) ausgewiesen.
- <sup>3)</sup> Der dargestellte Behandlungsmodus bezieht sich auf Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 80 kg. Da laut Mikrozensus 2017 das Durchschnittsgewicht der deutschen Gesamtbevölkerung bei 77 kg liegt, erfolgt keine Darstellung des Behandlungsmodus bei einem Gewicht über 80 kg.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-14 stellt den Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen für das zu bewertende Arzneimittel Ozanimod sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Vedolizumab, Tofacitinib und Ustekinumab jeweils in Bezug auf die Erhaltungstherapie dar.

Bei allen Therapien handelt es sich um kontinuierliche Therapien ohne zeitliche Einschränkungen. Pro Behandlung wird eine Behandlungsdauer von 1 Tag zugrunde gelegt.

## **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### **Ozanimod**

Ozanimod (Zeposia<sup>®</sup>) ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben [1].

Gemäß der Angaben der Fachinformation wird Ozanimod nach Therapieeinleitung 1× täglich mit einer Erhaltungsdosis von 0,92 mg oral eingenommen [1]. Pro Jahr ergeben sich somit 365 Behandlungstage.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Adalimumab

Adalimumab (z. B. Humira<sup>®</sup>) wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroiden und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist [2].

Gemäß Fachinformation wird Adalimumab im Anschluss an eine Induktionsphase  $1\times$  alle 2 Wochen mit einer Erhaltungsdosis von 40 mg als subkutane Injektion appliziert [2]. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich somit insgesamt 26,1 Behandlungstage.

## *Infliximab*

Infliximab (z. B. Remicade<sup>®</sup>) ist zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben [3].

Infliximab liegt in zwei Darreichungsformen mit unterschiedlichen Behandlungsmodi vor, welche zu unterschiedlich hohen Jahrestherapiekosten führen. Die subkutane Injektion stellt die kostengünstigere Variante dar. Sie kann, wenn der behandelnde Arzt es für angemessen hält, nach entsprechender Einweisung in die Technik vom Patienten oder dessen Pflegeperson durchgeführt werden [4]. Da dies voraussichtlich nicht alle Patienten einschließt, wird im Folgenden auch intravenöses Infliximab betrachtet.

## Infusionslösung (100 mg)

Die Fachinformation gibt an, dass Infliximab nach einer Induktionsphase alle 8 Wochen als intravenöse Infusion mit einer Dosierung von 5 mg/kg verabreicht wird [3]. Pro Jahr ergeben sich somit 6,5 Behandlungstage.

## Injektionslösung (120 mg)

Infliximab als subkutane Injektionslösung wird im Anschluss an eine intravenöse Induktionsphase alle 2 Wochen mit einer Dosierung von 120 mg verabreicht [4]. Bezogen auf ein Jahr umfasst die Behandlung daher 26,1 Behandlungstage.

#### **Golimumab**

Golimumab (Simponi®) ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben [5].

Gemäß der Angaben der Fachinformation wird Golimumab bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 80 kg nach Beendigung einer Induktionsphase 1× alle 4 Wochen als subkutane Injektion mit einer Dosierung von 50 mg appliziert [5]. Da das Durchschnittsgewicht der deutschen Gesamtbevölkerung laut Mikrozensus 2017 bei 77 kg liegt, wird auf die Darstellung des Behandlungsmodus für Patienten mit einem Körpergewicht ab 80 kg verzichtet [6]. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich somit 13 Behandlungstage.

#### Vedolizumab

Vedolizumab (Entyvio®) ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen der TNF-α-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen [7, 8].

Vedolizumab liegt in zwei Darreichungsformen mit unterschiedlichen Behandlungsmodi vor, welche zu unterschiedlich hohen Jahrestherapiekosten führen. Die subkutane Injektion stellt die kostengünstigere Variante dar. Sie kann, wenn der behandelnde Arzt es für angemessen hält, nach entsprechender Einweisung in die Technik vom Patienten oder dessen Pflegeperson durchgeführt werden [7]. Da dies voraussichtlich nicht alle Patienten einschließt, wird im Folgenden auch intravenöses Vedolizumab betrachtet.

## Infusionslösung (300 mg)

Laut Fachinformation wird Vedolizumab als intravenöse Infusionslösung nach Abschluss einer Einleitungsbehandlung mit einer Dosierung von 300 mg alle 8 Wochen verabreicht [8]. Pro Jahr entspricht dies insgesamt 6,5 Behandlungstagen.

## *Injektionslösung (108 mg)*

Vedolizumab als subkutane Injektionslösung wird im Anschluss an eine intravenöse Induktionsphase alle 2 Wochen mit einer Dosierung von 108 mg verabreicht [7]. Bezogen auf ein Jahr umfasst die Behandlung daher 26,1 Behandlungstage.

## **Tofacitinib**

Tofacitinib (Xeljanz<sup>®</sup>) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben [9].

Im Anschluss an eine Einleitungstherapie werden gemäß Fachinformation 2× täglich 5 mg Tofacitinib oral verabreicht [9]. Pro Jahr ergeben sich somit 365 Behandlungstage.

## Ustekinumab

Ustekinumab (Stelara®) ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, 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 [10].

Anhand der Angaben der Fachinformation wird Ustekinumab im Anschluss an eine intravenöse Einleitungsphase alle 12 Wochen mit einer Dosis von 90 mg subkutan verabreicht [10]. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich daraus 4,3 Behandlungstage.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: 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) <sup>1</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ozanimod (Zeposia®) <i>Hartkapseln</i>	CU1 CU2	kontinuierlich, 1× täglich 1 Tablette à 0,92 mg <sup>2</sup>	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab (z. B. Humira®) Injektionslösung im Fertigpen	CU1 CU2	kontinuierlich, 1× 40 mg alle 2 Wochen	26,1
Infliximab (z. B. Remicade®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	CU1 CU2	kontinuierlich, 1×5 mg/kg alle 8 Wochen	6,5
Infliximab (Remsima®) Injektionslösung im Fertigpen	CU1 CU2	kontinuierlich, 1× 120 mg alle 2 Wochen	26,1
Golimumab (Simponi®) Injektionslösung in einer Fertigspritze	CU1 CU2	kontinuierlich, 1× 50 mg alle 4 Wochen <sup>3</sup>	13
Vedolizumab (Entyvio <sup>®</sup> ) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	CU1 CU2	kontinuierlich, 1× 300 mg alle 8 Wochen	6,5
Vedolizumab (Entyvio®) Injektionslösung im Fertigpen	CU1 CU2	kontinuierlich, 1× 108 mg alle 2 Wochen	26,1
Tofacitinib (Xeljanz®) Filmtabletten	CU1 CU2	kontinuierlich, 2× täglich 5 mg	365
Ustekinumab (Stelara®) Injektionslösung in einer Fertigspritze	CU1 CU2	kontinuierlich, 1× 90 mg alle 12 Wochen	4,3

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.

<sup>1)</sup> Die Rundung der Anzahl der Behandlungen erfolgt auf eine Nachkommastelle.

Gemäß den internationalen Standards zur Bezeichnung und Ausweisung der Dosierungsstärke von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln wird die Wirkstärke als 0,92 mg Ozanimod (Äquivalent zu 1,0 mg Ozanimod-Hydrochlorid) ausgewiesen.

Der dargestellte Behandlungsmodus bezieht sich auf Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 80 kg. Da laut Mikrozensus 2017 das Durchschnittsgewicht der deutschen Gesamtbevölkerung bei 77 kg liegt, erfolgt keine Darstellung des Behandlungsmodus bei einem Gewicht über 80 kg.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>1</sup>	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 Arznei	mittel			
Ozanimod (Zeposia <sup>®</sup> ) <i>Hartkapseln</i>	CU1 CU2	365	0,92 mg (1 Hartkapsel à 0,92 mg) <sup>2</sup>	335,8 mg (365 Hartkapseln à 0,92 mg))
Zweckmäßige Vergleic	hstherapie			
Adalimumab (z. B. Humira®) Injektionslösung im Fertigpen	CU1 CU2	26,1	40 mg (1 Fertigpen à 40 mg)	1.044 mg (26,1 Fertigpens à 40 mg)
Infliximab (z. B. Remicade®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	CU1 CU2	6,5	400 mg (4 Durchstech- flaschen à 100 mg)	2.600 mg (26 Durchstechflaschen à 100 mg)
Infliximab (Remsima®) Injektionslösung im Fertigpen	CU1 CU2	26,1	120 mg (1 Fertigpen à 120 mg)	3.132 mg (26,1 Fertigpens à 120 mg)
Golimumab (Simponi®) Injektionslösung in einer Fertigspritze	CU1 CU2	13	50 mg (1 Fertigspritze à 50 mg) <sup>3</sup>	650 mg (13 Fertigspritzen à 50 mg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>1</sup>	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)
Vedolizumab (Entyvio®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	CU1 CU2	6,5	300 mg (1 Durchstech- flasche à 300 mg)	1.950 mg (6,5 Durchstechflaschen à 300 mg)
Vedolizumab (Entyvio®) Injektionslösung im Fertigpen	CU1 CU2	26,1	108 mg (1 Fertigpen à 108 mg)	2.818,8 mg (26,1 Fertigpens à 108 mg)
Tofacitinib (Xeljanz®) Filmtabletten	CU1 CU2	365	10 mg (2 Filmtabletten à 5 mg)	3.650 mg (730 Filmtabletten à 5 mg)
Ustekinumab (Stelara®) Injektionslösung in einer Fertigspritze	CU1 CU2	4,3	90 mg (1 Fertigspritze à 90 mg)	387 mg (4,3 Fertigspritzen à 90 mg)

Die Rundung der Anzahl der Behandlungen erfolgt auf eine Nachkommastelle.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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).

Tabelle 3-16 stellt den Verbrauch pro Gabe sowie den durchschnittlichen Jahresverbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

# **Zu bewertendes Arzneimittel**

### **Ozanimod**

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Ozanimod 1× täglich 0,92 mg in der Erhaltungsphase [1]. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 335,8 mg bzw. von 365 Tabletten.

Gemäß den internationalen Standards zur Bezeichnung und Ausweisung der Dosierungsstärke von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln wird die Wirkstärke als 0,92 mg Ozanimod (Äquivalent zu 1,0 mg Ozanimod-Hydrochlorid) ausgewiesen.

Der dargestellte Verbrauch bezieht sich auf Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 80 kg. Da laut Mikrozensus 2017 das Durchschnittsgewicht der deutschen Gesamtbevölkerung bei 77 kg liegt, erfolgt keine Darstellung des Verbrauchs bei einem Gewicht über 80 kg.

# Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Adalimumab

Die empfohlene Dosis Adalimumab beträgt gemäß Fachinformation 40 mg alle zwei Wochen als Erhaltungstherapie [2]. Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher jährlicher Verbrauch von 1.044 mg bzw. von 26,1 Fertigpens à 40 mg.

# *Infliximab*

Infusionslösung (100 mg)

Basierend auf den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von intravenösem Infliximab zur Erhaltungstherapie 5 mg/kg Körpergewicht alle 8 Wochen [3]. Für die Berechnung des Verbrauchs wird das Durchschnittsgewicht der deutschen Gesamtbevölkerung in Höhe von 77 kg gemäß den Angaben des Mikrozensus 2017 herangezogen [6]. Pro Behandlungstag ergibt sich eine Gesamtdosis von 385 mg bzw. unter Berücksichtigung des Verwurfs von 400 mg. Dies entspricht 4 Durchstechflaschen à 100 mg. Bezogen auf ein Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 2.502,5 mg bzw. unter Berücksichtigung des Verwurfs von 2.600 mg. Bei 6,5 Behandlungstagen pro Jahr entspricht dies 26 Durchstechflaschen (4 Durchstechflaschen × 6,5 Tage) à 100 mg.

# Injektionslösung (120 mg)

Die empfohlene Dosierung von subkutanem Infliximab beträgt laut Fachinformation 120 mg alle 2 Wochen als Erhaltungstherapie [4]. Der Jahresverbrauch beträgt bei 26,1 Behandlungstagen somit 3.132 mg bzw. 26,1 Fertigpens.

### Golimumab

Gemäß Fachinformation ist die Dosierung von Golimumab abhängig vom Körpergewicht. Die empfohlene Erhaltungsdosis Golimumab bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 80 kg beträgt 50 mg alle 4 Wochen. Patienten mit einem Körpergewicht von 80 kg erhalten eine höhere Dosis, werden jedoch im Folgenden nicht weiter betrachtet, da das Durchschnittsgewicht der deutschen Gesamtbevölkerung mit 77 kg unterhalb von 80 kg liegt [5, 6]. Bezogen auf ein Jahr ergibt sich bei 13 Behandlungstagen ein Verbrauch von 650 mg bzw. 13 Fertigspritzen à 50 mg.

### Vedolizumab

Infusionslösung (300 mg)

Gemäß den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von intravenösem Vedolizumab 300 mg alle 8 Wochen als Erhaltungstherapie [8]. Bei 6,5 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 1.950 mg bzw. von 6,5 Durchstechflaschen.

*Injektionslösung (108 mg)* 

Die empfohlene Dosierung von subkutanem Vedolizumab beträgt laut Fachinformation 108 mg alle 2 Wochen als Erhaltungstherapie [7]. Der Jahresverbrauch beträgt bei 26,1 Behandlungstagen somit 2.818,8 mg bzw. 26,1 Fertigpens.

# **Tofacitinib**

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Tofacitinib zweimal täglich 5 mg als Erhaltungstherapie [9]. Bei 365 Behandlungstagen ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 3.650 mg bzw. 730 Filmtabletten.

### Ustekinumab

Die empfohlene Dosierung von Ustekinumab beträgt gemäß Fachinformation 90 mg alle 8 Wochen als Erhaltungstherapie [10]. Pro Jahr ergibt dies bei 4,3 Behandlungstagen einen Verbrauch von 387 mg bzw. 4,3 Fertigspritzen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-17: 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		
Ozanimod (Zeposia®) Hartkapseln	98 St   0,92 mg PZN: 16151959 AVP: 6.310,13 €	6.308,36 € [1,77 € a; 0,00 € b]
Zweckmäßige Vergleichsthera	pie	
Adalimumab (z. B. Humira®) Injektionslösung im Fertigpen	6 St   40 mg PZN: 11515279 AVP = Festbetrag: 2.858,93 €	2.857,16 € [1,77 € a; 0,00 € b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	zu bewertendes (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere gesetzlich vor Arzneimittel, zweckmäßige geeignete Angaben in Euro nach gesetzlich vor Rabatte in E	
Infliximab (z. B. Remicade®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	5 St   100 mg PZN: 00072181 AVP = Festbetrag: 3.490,29 €	3.488,52 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,00 € <sup>b</sup> ]
Infliximab (Remsima®) Injektionslösung im Fertigpen	6 St   120 mg PZN: 16505653 AVP: 4.118,17 €	3.884,49 € [1,77 € a; 231,91 € b]
Golimumab (Simponi®) Injektionslösung in einer Fertigspritze	3 St   50 mg PZN: 03297733 AVP = Festbetrag: 2.605,68 €	2.603,91 € [1,77 € a; 0,00 € b]
Vedolizumab (Entyvio®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1 St   300 mg PZN: 10272001 AVP: 2.532,07 €	2.388,97 € [1,77 € a; 141,33 € b]
Vedolizumab (Entyvio <sup>®</sup> ) Injektionslösung im Fertigpen	6 St   108 mg PZN: 15894598 AVP: 3.769,41 €	3.555,64 € [1,77 € a; 212,00 € b]
Tofacitinib (Xeljanz®) Filmtabletten	182 St   5 mg PZN: 13577882 AVP: 3.134,61 €	3.132,84 € [1,77 € a; 0,00 € b]
Ustekinumab (Stelara®) Injektionslösung in einer Fertigspritze	1 St   90 mg PZN: 06435992 AVP: 5.284,43 €	4.984,14 € [1,77 € a; 298,52 € b]

Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung

AVP: Apothekenverkaufspreis; PZN: Pharmazentralnummer

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-17 stellen die Apothekenverkaufspreise (AVP) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen dar. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden, sofern zutreffend, von dem jeweiligen AVP abgezogen:

b) Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V

- Rabatt für patentgeschützte und nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer,
- Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche und nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 6 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer,
- Rabatt durch Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V,
- Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b Satz 1 SGB V in Höhe von 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer,
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Bei festbetragsgeregelten Arzneimitteln entfallen gemäß § 130a Abs. 3 SGB V die Herstellerrabatte nach § 130a Abs. 1 sowie Abs. 3a SGB V und werden folglich bei solchen Arzneimitteln nicht vom AVP abgezogen.

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 01.11.2021 aus der Lauer-Taxe.

Für die Darstellung werden nur im Verkehr befindliche Packungen mit ihrer jeweiligen wirtschaftlichsten Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Packungen, die nicht im Vertrieb, nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-)importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten für die Präparate wird jeweils die Packung herangezogen, die den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisiert.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

### **Ozanimod**

Der AVP von Ozanimod (Zeposia<sup>®</sup>) 98 Hartkapseln à 0,92 mg ist mit 6.310,13 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 6.308,36 €.

# Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Adalimumab

Der Festbetrag von Adalimumab (Humira®) 6 Fertigpens à 40 mg ist mit 2.858,93 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 2.857,16 €.

# *Infliximab*

Infusionslösung (100 mg)

Der Festbetrag von Infliximab (Remicade<sup>®</sup>) 5 Durchstechflaschen à 100 mg ist mit 3.490,29 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 3.488,52 €.

Injektionslösung (120 mg)

Der AVP von Infliximab (Remsima®) 6 Fertigpens à 120 mg ist mit 4.118,17 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Herstellerrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V (231,91 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 3.884,49 €.

### Golimumab

Der Festbetrag von Golimumab (Simponi®) 3 Fertigspritzen à 50 mg ist mit 2.605,68 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 2.603,91 €.

### Vedolizumab

Infusionslösung (300 mg)

Der AVP von Vedolizumab (Entyvio<sup>®</sup>) 1 Durchstechflasche à 300 mg ist mit 2.532,07 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Herstellerrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V (141,33 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 2.388,97 €.

Injektionslösung (108 mg)

Der AVP von Vedolizumab (Entyvio®) 6 Fertigpens à 180 mg ist mit 3.769,41 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Herstellerrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V (212,00 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 3.555,64 €.

### **Tofacitinib**

Der AVP von Tofacitinib (Xeljanz<sup>®</sup>) 182 Filmtabletten à 5 mg ist mit 3.134,61 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 3.132,84 €.

### Ustekinumab

Der AVP von Ustekinumab (Stelara®) 1 Fertigspritze à 90 mg ist mit 5.284,43 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Herstellerrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V (298,52 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 4.984,14 €.

Im Folgenden werden die Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie unter Berücksichtigung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Packungen dargestellt. Da die dargestellten Therapieoptionen als Dauertherapien angesehen

werden (siehe Abschnitt 3.3.1), ergibt sich die Anzahl der benötigten Packungen aus der Division des Jahresverbrauchs laut Tabelle 3-16 durch die Anzahl der Einheiten (Hartkapseln, Fertigpen/-spritze, Durchstechflasche, Filmtablette) in der jeweiligen Packung. Dabei ist – sofern vorhanden – der Verwurf bei jeder Gabe zu berücksichtigen. Die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr ergeben sich aus den Kosten pro Packung multipliziert mit dem Jahresverbrauch in Packungen und sind in der nachfolgenden Tabelle 3-18 dargestellt.

Tabelle 3-18: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apotheken- abgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurch- schnittsver- brauch in Packungen (gerundet) <sup>1</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr <sup>2</sup>
Zu bewertendes Arzneimitte	el			
Ozanimod (Zeposia®) <i>Hartkapseln</i>	6.310,13 €	6.308,36 €	3,7	23.495,42 €
Zweckmäßige Vergleichsthe	erapien			
Adalimumab (z. B. Humira®) Injektionslösung im Fertigpen	2.858,93 €	2.857,16 €	4,4	12.428,65 €
Infliximab (z. B. Remicade®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3.490,29 €	3.488,52 €	5,2	18.140,30 €
Infliximab (Remsima®) Injektionslösung im Fertigpen	4.118,17 €	3.884,49 €	4,4	16.897,53 €
Golimumab (Simponi®) Injektionslösung in einer Fertigspritze	2.605,68 €	2.603,91 €	4,3	11.283,61 €
Vedolizumab (Entyvio®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.532,07 €	2.388,97 €	6,5	15.528,31 €
Vedolizumab (Entyvio®) Injektionslösung im Fertigpen	3.769,41 €	3.555,64 €	4,4	15.467,03 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apotheken- abgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurch- schnittsver- brauch in Packungen (gerundet) <sup>1</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr <sup>2</sup>
Tofacitinib (Xeljanz®) Filmtabletten	3.134,61 €	3.132,84 €	4,0	12.565,79 €
Ustekinumab (Stelara®) Injektionslösung in einer Fertigspritze	5.284,43 €	4.984,14 €	4,3	21.431,80 €

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

# 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 3-19 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.

<sup>1)</sup> Der Jahresverbrauch in Packungen wird auf eine Nachkommastelle gerundet.

Die Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr erfolgt mit der ungerundeten Packungsanzahl.

Tabelle 3-19: 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					
Ozanimod (Zeposia®) <i>Hartkapseln</i>	CU1 CU2	EKG	Vor Beginn der Therapie	1	
Zweckmäßige Verglei	chstherapie				
Adalimumab (z. B. Humira®)	CU1 CU2	Test auf das Vorliegen einer HBV-Infektion	Vor Beginn der Therapie	1	
Injektionslösung im Fertigpen		Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1	
		Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1	
		Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1	
Infliximab (z. B. Remicade®)	CU1 CU2	Test auf das Vorliegen einer HBV-Infektion	Vor Beginn der Therapie	1	
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung		Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1	
		Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1	
		Infusion, i.v.	1 je Gabe	6,5	
		Beobachtung und Betreuung	1 je Gabe	6,5	
Infliximab (Remsima®)	CU1 CU2	Test auf das Vorliegen einer HBV-Infektion	Vor Beginn der Therapie	1	
Injektionslösung im Fertigpen		Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1	
		Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	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
Golimumab (Simponi®)	CU1 CU2	Test auf das Vorliegen einer HBV-Infektion	Vor Beginn der Therapie	1
Injektionslösung in einer Fertigspritze		Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßg	1
		Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1
		Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs	Regelmäßig	1
Vedolizumab (Entyvio®)	CU1 CU2	Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung		Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1
		Infusion, i.v.	1 je Gabe	6,5
		Beobachtung und Betreuung	1 je Gabe	6,5
Vedolizumab (Entyvio®)	CU1 CU2	Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1
Injektionslösung im Fertigpen		Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie	1
Tofacitinib (Xeljanz®)	CU1 CU2	Test auf das Vorliegen einer HBV-Infektion	Vor Beginn der Therapie	1
Filmtabletten		Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1
		Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1
Ustekinumab (Stelara®) Injektionslösung in einer Fertigspritze	CU1 CU2	Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1
		Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Beginn der Therapie und regelmäßig	1
		Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs	Regelmäßig	1
EKG: Elektrokardiogr	amm; HBV: Hep	atitis-B-Virus; i.v.: intravenös		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

#### **Zu bewertendes Arzneimittel**

### **Ozanimod**

Es wird empfohlen, dass Patienten vor Therapiebeginn mit Ozanimod auf ihre Immunität gegen das Varizella-Zoster-Virus (VZV) überprüft werden. Patienten ohne bereits dokumentierte Immunität gegen das VZV sollten laut Fachinformation einmalig vor der Gabe von Ozanimod gegen dieses Virus geimpft werden. Dementsprechend wird ein Test auf Antikörper gegen VZV empfohlen. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei einem Teil der für die Therapie mit Ozanimod indizierten Patienten aufgrund der fehlenden Immunität eine Impfung erforderlich ist. Da die Notwendigkeit des Tests auf Immunität bzw. der potentiellen Impfung jedoch nicht für alle Patienten anfällt, werden beide Leistungen nicht als zusätzliche Inanspruchnahme aufgrund der Gabe von Ozanimod ausgewiesen.

Die Behandlung mit Ozanimod ist kontraindiziert während der Schwangerschaft sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Für Patientinnen, die für eine Behandlung mit Ozanimod in Frage kommen, fällt daher ggf. die Leistung eines Schwangerschaftstests an. Die Kosten werden nicht quantifiziert, da sie nicht für alle Patienten von Ozanimod im Anwendungsgebiet CU anfallen.

Laut Fachinformation von Ozanimod sollten vor Beginn einer Behandlung ein aktuelles Blutbild sowie aktuelle Leberfunktionswerte vorliegen. Die Leberfunktionswerte sollten während der Behandlung mit Ozanimod zu Monat 1, 3, 6, 9, 12 und danach in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Letzteres ist ebenfalls zutreffend für das große Blutbild. Die Kontrolle der Therapie über Laborparameter ist eine regelhafte Leistung im Rahmen der Therapie der CU. Diese werden daher nicht als zusätzliche GKV-Leistungen ausgewiesen.

Vor der ersten Gabe von Ozanimod sollte ein EKG bei allen Patienten durchgeführt werden, um eventuelle kardiale Vorerkrankungen zu identifizieren. Das EKG ist obligatorisch und fällt regelhaft als zusätzliche Leistung im Vorfeld der Ozanimod-Behandlung an. Die Kosten können derzeit nicht quantifiziert werden, da ein EKG für den Gastroenterologen auf Basis des aktuellen EBM-Katalogs nicht separat berechnungsfähig ist (vgl. 3.5).

Aufgrund des Risikos für eine vorübergehende Herzfrequenzabnahme bei Therapiebeginn mit Ozanimod wird bei Patienten mit vorheriger Herzerkrankung (Ruheherzfrequenz von < 55 S/min, AV-Block 2. Grades [Mobitz Typ I], Vorgeschichte mit Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz) nach der Erstgabe eine 6-stündige Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer symptomatischen Bradykardie empfohlen. Da die Beobachtung und Betreuung sich jedoch auf Risikopatienten beschränkt und nicht für das gesamte Patientenkollektiv anfällt, wird diese Leistung nicht als regelhafte Inanspruchnahme ausgewiesen.

Gleiches gilt für die potenzielle Einholung von kardiologischem Rat bei Patienten mit weiteren, schwerwiegenden Vorerkrankungen des Herzens zur Unterstützung der Therapieentscheidungen und Festlegung der optimalen Überwachungsstrategie.

Des Weiteren sollten Patienten mit den Vorerkrankungen Diabetes mellitus, Uveitis oder Netzhauterkrankungen vor und regelmäßig während der Therapie mit Ozanimod auf ein Makulaödem untersucht werden. Auch dies trifft nur auf einen Teil der für die Therapie mit Ozanimod in Frage kommenden CU-Patienten zu, sodass diese zusätzliche GKV-Leistung nicht regelhaft anfällt.

Während der Behandlung mit Ozanimod sollte der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden. Die Überprüfung ist Teil der ärztlichen Grundpauschale und wird nicht separat angesetzt.

Zusammenfassend fallen für die Therapie mit Ozanimod zusätzlich notwendige GKV-Leistungen lediglich in Form des essentiellen EKGs vor Beginn einer Behandlung an, welches im Rahmen der Kostenabschätzung zu berücksichtigen, jedoch derzeit nicht quantifizierbar ist.

# Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Adalimumab

Gemäß den Angaben der Fachinformation müssen alle Patienten vor Beginn der Therapie auf eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) untersucht werden. Die serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist der Test auf das HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen [2].

Weiterhin muss zu Beginn der Therapie für alle Patienten ein Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose durchgeführt werden. Bezugnehmend auf die aktuelle Beschlusspraxis des G-BA am Beispiel der Nutzenbewertung von Secukinumab werden dafür Kosten für einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer *in vitro* Interferon-gamma-Freisetzung) sowie eine Röntgen-Thoraxaufnahme angesetzt [2, 11]. Die Fachinformation sieht vor, dass auch während der Behandlung eine engmaschige Überwachung auf Tuberkulose erfolgen muss. Die entsprechenden Leistungen werden somit vor 1 × vor Beginn der Therapie und nachfolgend 1× pro Jahr zum Ansatz gebracht.

Auch Hautuntersuchungen zur Früherkennung von Hautkrebs werden vor und regelmäßig während der Behandlung mit Adalimumab empfohlen. Sie werden 1× pro Jahr zum Ansatz gebracht [2].

Für Patienten mit erhöhtem Risiko für Dysplasien oder kolorektales Karzinom bzw. Patienten, die eine Vorgeschichte für Dysplasien oder kolorektales Karzinom hatten, sollten gemäß Fachinformation vor der Therapie und während des Kranheitsverlaufs in regelmäßigen Intervallen mittels Koloskopie und Biopsien auf Dysplasien untersucht werden [2]. Da sich diese Untersuchungen auf Risikopatienten beschränken und nicht für das gesamte

Patientenkollektiv anfallen, werden diese Leistung nicht als regelhafte Inanspruchnahme ausgewiesen.

# *Infliximab*

Patienten sind gemäß Fachinformation vor Beginn der Therapie auf das Vorliegen einer HBV-Infektion sowie auf eine aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose (Bluttest und Röntgen-Thoraxaufnahme) zu testen [3, 4]. Die Fachinformation sieht vor, dass auch während der Behandlung eine engmaschige Überwachung auf Tuberkulose erfolgen muss. Die entsprechenden Leistungen werden daher für den Test auf HBV-Infektion 1× vor Beginn der Therapie und für die Testung auf Tuberkulose 1× vor Beginn der Therapie und nachfolgend 1× pro Jahr zum Ansatz gebracht.

Für intravenöses Infliximab fallen weiterhin je Gabe zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Infusionstherapie an. Gemäß Fachinformation wird Infliximab intravenös über einen Zeitraum von 2 Stunden verabreicht. Alle Patienten sind nach der Infusion mindestens 1–2 Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten. [3] Die Leistungen werden jeweils insgesamt 6,5× pro Jahr zum Ansatz gebracht.

Für Patienten mit erhöhtem Risiko für Dysplasien oder kolorektales Karzinom bzw. Patienten, die eine Vorgeschichte für Dysplasien oder kolorektales Karzinom hatten, sollten gemäß Fachinformation vor der Therapie und während des Krankheitsverlaufs in regelmäßigen Intervallen mittels Koloskopie und Biopsien auf Dysplasien untersucht werden [3, 4]. Da sich diese Untersuchungen auf Risikopatienten beschränken und nicht für das gesamte Patientenkollektiv anfallen, werden diese Leistung nicht als regelhafte Inanspruchnahme ausgewiesen.

### **Golimumab**

Für die Behandlung mit Golimumab ist laut Fachinformation vor Einleitung der Therapie ein Test auf eine HBV-Infektion durchzuführen. Weiterhin müssen die Patienten vor Therapiebeginn auf eine aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose getestet werden (Bluttest und Röntgen-Thoraxaufnahme) [5]. Die Fachinformation sieht vor, dass auch während der Behandlung eine engmaschige Überwachung auf Tuberkulose erfolgen muss, sodass die entsprechenden Leistungen für den Test auf HBV-Infektion 1× vor Beginn der Therapie und für die Testung auf Tuberkulose 1× vor Beginn der Therapie und nachfolgend 1× pro Jahr zum Ansatz gebracht werden [5].

Regelmäßige Hautuntersuchungen zur Früherkennung von Hautkrebs werden ebenfalls empfohlen und  $1 \times$  pro Jahr zum Ansatz gebracht [5].

Für Patienten mit erhöhtem Risiko für Dysplasien oder kolorektales Karzinom bzw. Patienten, die eine Vorgeschichte für Dysplasien oder kolorektales Karzinom hatten, sollten gemäß Fachinformation vor der Therpaie und während des Kranheitsverlaufs in regelmäßigen Intervallen mittels Koloskopie und Biopsien auf Dysplasien untersucht werden [5]. Da sich diese Untersuchungen auf Risikopatienten beschränken und nicht für das gesamte

Patientenkollektiv anfallen, werden diese Leistung nicht als regelhafte Inanspruchnahme ausgewiesen.

#### Vedolizumab

Gemäß Fachinformation müssen Patienten vor Beginn der Therapie auf eine aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose mittels Bluttests und Röntgen-Thoraxaufnahme untersucht werden [7, 8].

Für intravenöses Vedolizumab fallen weiterhin je Gabe zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Infusion an. Gemäß Fachinformation wird Vedolizumab intravenös über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht. Alle Patienten müssen im Anschluss an die Infusion auf Anzeichen und Symptome einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion überwacht werden. Für die ersten 2 Infusionen sollten die Patienten für eine Dauer von 2 Stunden nach Ende der Infusion überwacht werden, für alle darauffolgenden Infusionen für jeweils 1 Stunde [8]. Die Leistungen werden jeweils insgesamt 6,5× pro Jahr zum Ansatz gebracht.

Bei Patienten mit mild bis mittelschwer ausgeprägten infusionsbedingten Reaktionen auf Vedolizumab soll vor der nächsten Infusion eine Vorbehandlung z. B. mit Antihistaminika, Hydrocortison und/oder Paracetamol in Betracht gezogen werden [8]. Da diese Leistung nicht für das gesamte Patientenkollektiv anfällt, wird sie nicht als regelhafte Inanspruchnahme ausgewiesen.

# **Tofacitinib**

Anhand der Angaben der Fachinformation sind Patienten vor Beginn der Therapie auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen. Weiterhin sind vor und während der Anwendung Tests auf eine aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose (Bluttest und Röntgen-Thoraxaufnahme) durchzuführen, sodass die entsprechenden Leistungen für den Test auf HBV-Infektion 1× vor Beginn der Therapie und für die Testung auf Tuberkulose 1× vor Beginn der Therapie und nachfolgend 1× pro Jahr zum Ansatz gebracht werden [9].

#### Ustekinumab

Laut Fachinformation sollen Patienten vor Beginn der Behandlung auf eine aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose getestet werden (Bluttest und Röntgen-Thoraxaufnahme). Zusätzlich muss für die Patienten auch während der Behandlung eine engmaschige Überwachung auf Tuberkulose erfolgen, sodass die entsprechenden Leistungen 1× vor Beginn der Therapie und nachfolgend 1× pro Jahr zum Ansatz gebracht werden.

Weiterhin werden regelmäßige Hautuntersuchungen zur Früherkennung von Hautkrebs empfohlen, welche 1× pro Jahr zum Ansatz gebracht werden [10].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 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 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro				
Test auf das Vorliegen einer HBV-Infektion					
Nachweis von HBsAg, GOP 32781	5,50 €				
HBs-Antikörper, GOP 32617 HBc-Antikörper, GOP 32614	5,50 € 5,90 €				
Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA, quantitativ,	3,90 €				
GOP 32823	89,50 €				
Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose					
GOP 32670	58,00 €				
Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente)					
Tuberkulose	16,24 €				
GOP 34241					
Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs					
GOP 01745	28,14 €				
Infusion, i.v., Dauer mind. 10 Minuten					
GOP 02100	7,45 €				
Beobachtung und Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden					
GOP 01510	49,28 €				
GOP: Gebührenordnungsposition im EBM-Katalog; HBV: Hepatitis-B-	GOP: Gebührenordnungsposition im EBM-Katalog; HBV: Hepatitis-B-Virus; i.v.: intravenös				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen basieren auf den Gebührenordnungspositionen (GOP) des EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand vom 4. Quartal 2021 [12]. Den Kosten pro Leistung liegt jeweils ein Punktwert von 11,1244 Cent zu Grunde [13].

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (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 3-21: 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 Arzneimitte	1		
Ozanimod (Zeposia <sup>®</sup> )	CU1 CU2	EKG	nicht quantifizierbar
Hartkapseln		Summe:	0,00€
Zweckmäßige Vergleichsthe	erapie		
Adalimumab (z. B. Humira®)	CU1 CU2	Test auf das Vorliegen einer HBV- Infektion	106,40 €
Injektionslösung im Fertigpen		Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	58,00 €
		Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	16,24 €
		Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs	28,14 €
		Summe:	208,78 €
Infliximab (z. B. Remicade®)	CU1 CU2	Test auf das Vorliegen einer HBV- Infektion	106,40 €
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung		Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	58,00 €
J		Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	16,24 €
		Infusion, i.v.	48,43 €
		Beobachtung und Betreuung	320,32 €
		Summe:	549,39 €
Infliximab (Remsima®)	CU1 CU2	Test auf das Vorliegen einer HBV- Infektion	106,40 €
Injektionslösung im Fertigpen		Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	58,00€
		Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	16,24 €
		Summe:	180,64 €

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
Golimumab (Simponi®)	CU1 CU2	Test auf das Vorliegen einer HBV- Infektion	106,40 €
Injektionslösung in einer Fertigspritze		Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	58,00 €
		Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	16,24 €
		Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs	28,14 €
		Summe:	208,78 €
Vedolizumab (Entyvio®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	CU1 CU2	Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	58,00 €
		Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	16,24 €
		Infusion, i.v.	48,43 €
		Beobachtung und Betreuung	320,32 €
		Summe:	442,99 €
Vedolizumab (Entyvio®)	CU1 CU2	Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	58,00 €
Injektionslösung im Fertigpen		Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	16,24 €
		Summe:	74,24 €
Tofacitinib (Xeljanz <sup>®</sup> )	CU1 CU2	Test auf das Vorliegen einer HBV- Infektion	106,40 €
Filmtabletten		Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	58,00 €
		Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	16,24 €
		Summe:	180,64 €

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
Ustekinumab (Stelara®) Injektionslösung in einer Fertigspritze	CU1 CU2	Bluttest auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	58,00 €
		Röntgen-Thoraxaufnahme zum Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	16,24 €
		Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs	28,14 €
		Summe:	102,38 €
EKG: Elektrokardiogramm; HBV: Hepatitis-B-Virus; i.v.: intravenös			

# Sonstige GKV-Leistungen

Die gemäß der Hilfstaxe abrechenbaren Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung stellen im ambulanten Bereich sonstige Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung dar. Diese Kosten fallen zusätzlich zu den im Dossier unter Abschnitt 3.3.5 ausgewiesenen Kosten pro Patient und Jahr an. Sie werden im Folgenden als "sonstige GKV-Leistungen" dargestellt.

Der GKV-Spitzenverband und der Deutsche Apothekerverband (DAV) treffen Vereinbarungen über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Konkret regelt der Vertrag die Bildung der Preise nach §§ 4 und 5 AMPreisV für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die in Apotheken angefertigt oder in unverändertem Zustand umgefüllt, abgefüllt, abgepackt oder gekennzeichnet werden und deren Abgabe nach § 43 Abs. 1 den Apotheken vorbehalten ist [14]. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig [15].

Laut Fachinformation von intravenösem Infliximab [3] und der intravenös zu verabreichenden Formulierung von Vedolizumab [8] wird eine aseptische Zubereitung vorgenommen. Da es sich bei den genannten Präparaten um monoklonale Antikörper handelt, wird der entsprechende pauschale Zuschlag von 71,00 € pro applikationsfertiger Zubereitung angesetzt [15].

Tabelle 3-22: Zusatzkosten für sonstige GKV-Leistungen (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Infliximab (z. B. Remicade®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	71,00 €	1	6,5	461,50 €
Vedolizumab (Entyvio®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	71,00 €	1	6,5	461,50 €

# 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-23: 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. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten 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 €	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ozanimod (Zeposia <sup>®</sup> ) <i>Hartkapseln</i>	CU1 CU2	23.495,42 €	0,00 € 1	0,00 €	23.495,42 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten 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 €	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleic	chstherapie				
Adalimumab (z. B. Humira®) Injektionslösung im Fertigpen	CU1 CU2	12.428,65 €	208,78 €	0,00 €	12.637,43 €
Infliximab (z. B. Remicade®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	CU1 CU2	18.140,30 €	549,39 €	461,50 €	19.151,19 €
Infliximab (Remsima®) Injektionslösung im Fertigpen	CU1 CU2	16.897,53 €	180,64 €	0,00 €	17.078,17 €
Golimumab (Simponi®) Injektionslösung in einer Fertigspritze	CU1 CU2	11.283,61 €	208,78 €	0,00 €	11.492,39 €
Vedolizumab (Entyvio®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	CU1 CU2	15.528,31 €	442,99 €	461,50 €	16.432,80 €
Vedolizumab (Entyvio®) Injektionslösung im Fertigpen	CU1 CU2	15.467,03 €	74,24 €	0,00 €	15.541,27 €
Tofacitinib (Xeljanz®) Filmtabletten	CU1 CU2	12.565,79 €	180,64 €	0,00 €	12.746,43 €
Ustekinumab (Stelara®) Injektionslösung in einer Fertigspritze	CU1 CU2	21.431,80 €	102,38 €	0,00 €	21.534,18 €
1) Nicht quantifizierbar (vgl. Abschnitt 3.3.4)					

# 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.

# Versorgungskontext

Ozanimod ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Auf Basis der in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Patientenzahlen sollen in diesem Abschnitt zu erwartende Versorgungsanteile für den Einsatz von Ozanimod dargestellt werden. Da Ozanimod in der vorliegenden Indikation noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist, liegen noch keine konkreten Verordnungsdaten vor, sodass eine quantitative Aussage zu den Versorgungsanteilen schwierig ist. Im Folgenden wird daher qualitativ diskutiert, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebietes zu erwarten sind.

#### Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Ozanimod in den folgenden Fällen kontraindiziert [1]:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile
- Immunschwäche
- Patienten, die in den letzten sechs Monaten einen Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke, eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit erforderlicher stationärer Behandlung oder eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III/IV hatten
- Patienten mit anamnestisch bekanntem oder aktuell vorliegendem atrioventrikulärem (AV)-Block 2. Grades, Typ II, oder AV-Block 3. Grades oder Sick-Sinus-Syndrom, es sei denn, der Patient trägt einen funktionierenden Herzschrittmacher
- Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen wie Hepatitis und Tuberkulose
- Aktive maligne Erkrankungen
- Schwere Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse C)

• Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Von einem gehäuften Auftreten von Unverträglichkeiten gegenüber dem Wirkstoff oder den in den Kontraindikationen beschriebenen Therapiesituationen ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht auszugehen, sodass durch diese Kontraindikationen keine relevante Einschränkung der Anwendungshäufigkeit zu erwarten ist.

# Therapieabbrüche

Aus dem deutschen Versorgungskontext stehen keine Daten zur Verfügung, welche eine Abschätzung der Therapieabbrüche in der Indikation CU ermöglichen. In der pivotalen Studie TRUE NORTH waren Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse während der Behandlung mit Ozanimod selten (vgl. Modul 4). In der Induktions- bzw. Erhaltungsphase von TRUE NORTH brachen ca. 3,3 % bzw. 1,3 % der Patienten ihre Behandlung mit 1 mg Ozanimod-Hydrochlorid² wegen eines unerwünschten Ereignisses ab, vergleichbar mit der Abbruchrate im jeweiligen Placebo-Arm (ca. 3,2 % bzw. 2,6 %). Dies deckt sich mit den ebenfalls geringen Abbruchraten (ca. 2,8–4,4 %) aufgrund unerwünschter Ereignisse in den pivotalen Studien im weiteren zugelassenen Anwendungsgebiets von Ozanimod, der RRMS [16, 17].

Aufgrund der niedrigen Abbruchraten ist dieser Aspekt zur Prognose der Versorgungsanteile von Ozanimod vernachlässigbar.

# Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen wurden in der pivotalen Studie TRUE NORTH und weiteren klinischen Studien mit Ozanimod nicht untersucht. Es liegen daher keine Daten vor, aus denen sich Auswirkungen der Patientenpräferenzen auf den Versorgungsanteil von Ozanimod ableiten lassen. Die CU ist eine chronische Erkrankung mit wiederkehrenden Krankheitsschüben, welche die Patienten in der Regel lebenslang begleitet und häufig eine dauerhafte Therapie erfordert. Die Anzahl der zur Verfügung stehenden Arzneimittel ist im Laufe der letzten Jahre gestiegen, sodass den Patienten eine gewisse, allerdings immer noch begrenzte Auswahl an Therapiealternativen mit unterschiedlichen Profilen zur Verfügung steht. Primäre Ziele der Behandlung der CU sind das rasche Erreichen und langfristige Erhalten einer klinischen und endoskopischen Remission sowie die Verbesserung bzw. Erhaltung der Lebensqualität [18]. Auch wenn Patientenpräferenzen individuell sehr unterschiedlich sein können und bislang nur begrenzte Erkenntnisse hierzu vorliegen, legen Untersuchungen nahe, dass Patienten bei der Wahl ihrer Therapie neben Wirksamkeit und Sicherheit auch weiteren Aspekten wie beispielsweise der Applikationsform und dem Einnahmeschema eine Bedeutung beimessen

-

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Ozanimod wird als Ozanimod-Hydrochlorid verabreicht. Die Dosis von 1,0 mg Ozanimod-Hydrochlorid ist äquivalent zu einer Dosis von 0,92 mg Ozanimod.

[19-25]. Insbesondere Therapien mit oraler Darreichungsform und einfachem Einnahmeschema könnten von Patienten bevorzugt werden und sogar die Therapieadhärenz steigern [21-23, 25].

Aufgrund der dargelegten Wirksamkeit der Therapie mit Ozanimod bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil, einfachem Einnahmeschema und der oralen Applikationsform ist keine Einschränkung der Anwendung von Ozanimod aufgrund von Patientenpräferenzen zu erwarten.

# Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Bei der CU handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die bei der im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Patientenpopulation in der Regel eine kontinuierliche Therapie notwendig macht. Die Behandlung der CU findet überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich statt. Ozanimod ist ein oral einzunehmender Wirkstoff mit einfachem Einnahmeschema; weder für die Initiierung noch im weiteren Verlauf ist für die Behandlung eine stationäre Aufnahme der Patienten erforderlich. Es ist daher davon auszugehen, dass Ozanimod ebenfalls überwiegend im ambulanten Bereich eingesetzt werden wird.

# Fazit zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen

Ozanimod ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Die Anzahl der in dieser Indikation betroffenen Patienten in Deutschland wurde in Abschnitt 3.2.4 ermittelt und liegt für die GKV-Population bei 13.497-33.319. Für ein in der vorliegenden Indikation neu zugelassenes Arzneimittel wie Ozanimod ist grundsätzlich kein hundertprozentiger Versorgungsanteil zu erwarten, vielmehr wird zum Zeitpunkt des Markteintritts und in den nachfolgenden Monaten vermutlich zunächst nur ein geringer Anteil erreicht werden.

Die Marktdurchdringung eines neuen Arzneimittels ist eng mit der Bereitschaft der Ärzte verzahnt, erste Patienten darauf einzustellen und eigene Erfahrungen sowohl auf Arzt- als auch auf Patientenseite in der realen Praxis zu gewinnen. Dies gilt insbesondere für Neuzulassungen in einem Umfeld, in dem bereits etablierte Arzneimittel verfügbar sind, wie es für Ozanimod der Fall ist. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind derzeit Arzneimittel mit den Wirkstoffen Adalimumab (Originator Humira<sup>®</sup>; Biosimilars verfügbar), Golimumab (Simponi<sup>®</sup>), Infliximab (Originator Remicade®; Biosimilars verfügbar), Vedolizumab (Entyvio®), Ustekinumab (Stelara®) und Tofacitinib (Xeljanz®) zugelassen. Damit stehen Patienten derzeit sechs unterschiedliche Arzneimittel aus vier verschiedenen Wirkstoffklassen als Therapieoptionen nach der konventionellen Therapie zur Verfügung. Weitere Wirkstoffe befinden sich in der Entwicklung. Darüber hinaus ist eine sofortige Umstellung von aktuell bereits mit einem der obigen Arzneimittel behandelten Patienten auf Ozanimod nicht zu erwarten. Eine Umstellung wird in der Regel erst stattfinden, wenn es zu einem Therapieversagen oder untragbaren Nebenwirkungen unter der derzeitigen Therapie kommt.

Aufgrund der Verfügbarkeit mehrerer Therapieoptionen und der obigen Überlegungen ist zu erwarten, dass nur ein Anteil der Patienten für die Behandlung mit Ozanimod zur Verfügung Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

steht und eine vollständige Marktdurchdringung nicht eintreffen wird. Eine quantitative Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils von Ozanimod kann jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen 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.

Anhand der erwarteten Versorgungsanteile ergeben sich keine Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr.

# 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 Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt diente dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie zweckmäßigen Vergleichstherapien zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden mit Hilfe der Angaben der jeweiligen Fachinformationen ermittelt.

Die Preisinformationen wurden für alle Arzneimittel durch eine Abfrage des ABDA-Artikelstamms (Stand: 01.11.2021) festgestellt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis wurde auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet. Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde als Informationsmedium auf die aktuell geltenden Fachinformationen der Wirkstoffe sowie auf die aktuelle Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (Stand: 4. Quartal 2021) zurückgegriffen.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (vgl. Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Alle für die Bestimmung der Jahrestherapiekosten notwendigen Berechnungen wurden mithilfe von Microsoft<sup>®</sup> Excel durchgeführt. Die Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr erfolgte mit der ungerundeten Packungsanzahl, wobei die Ergebnisse der einzelnen Berechnungsschritte zur besseren Darstellung im Dossier gerundet werden. Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen ist dem Dossier eine entsprechende Excel-Tabelle beigelegt [26].

Die Angaben zu Versorgungsanteilen wurden der Fachinformation von Ozanimod, dem Studienbericht der pivotalen Studie TRUE NORTH, sowie weiteren Literaturstellen entnommen. Zur gezielten Freitextsuche nach weiterer Literatur wurde insbesondere die frei zugängliche Datenbank MEDLINE (*via* PubMed; <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/</a>) herangezogen. Alle verwendeten Quellen sind an entsprechender Stelle zitiert.

### 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. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2020): Zeposia<sup>®</sup> Hartkapseln (Ozanimod); Fachinformation. Stand: November 2021 [Zugriff: 24.11.2021]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2003): Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze / Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Adalimumab); Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 3. MSD Sharp & Dohme GmbH (1999): Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Infliximab); Fachinformation. Stand: Juli 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 4. Celltrion Healthcare Hungary Kft. (2019): Remsima® 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Remsima® 120 mg Injektionslösung im Fertigpen (Infliximab); Fachinformation. Stand: August 2021 [Zugriff: 11.11.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 5. MSD Sharp & Dohme GmbH (2009): Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab); Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 6. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2018): Mikrozensus Fragen zur Gesundheit Körpermaße der Bevölkerung 2017. [Zugriff: 31.08.2021]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-

- <u>Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-</u>
- <u>Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?</u> blob=publicationFile.
- 7. Takeda GmbH (2014): Entyvio<sup>®</sup> 108 mg Injektionslösung (Vedolizumab); Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 8. Takeda GmbH (2014): Entyvio<sup>®</sup> 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Vedolizumab); Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 9. Pfizer Pharma GmbH (2017): Xeljanz<sup>®</sup> 5 mg/ 10 mg Filmtabletten (Tofacitinib); Fachinformation. Stand: September 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 10. Janssen-Cilag International NV (2009): Stelara® 45 mg Injektionslösung / STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Ustekinumab); Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Psoriasis-Arthritis)). [Zugriff: 31.08.2021]. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7322/2021-02-18\_AM-RL-XII\_Secukinumab\_D-576\_TrG.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7322/2021-02-18\_AM-RL-XII\_Secukinumab\_D-576\_TrG.pdf</a>.
- 12. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2021): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 4. Quartal 2021. [Zugriff: 01.11.2021]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM\_Gesamt\_-\_Stand\_4.\_Quartal\_2021.pdf.
- 13. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2021): Aktuelles zu den Honorarverhandlungen 2021. [Zugriff: 01.11.2021]. URL: https://www.kbv.de/html/2054.php.
- 14. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband (2009): Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. [Zugriff: 31.08.2021]. URL: <a href="https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20100101\_Hilfstaxe\_11521.pdf">https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20100101\_Hilfstaxe\_11521.pdf</a>.
- 15. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband (2021): Anlage 3 zur Hilfstaxe Preisbildung für parenterale Lösungen Änderungsfassung mit Stand 15. Februar 2021. [Zugriff: 31.08.2021]. URL: <a href="https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20210215\_Anlage\_3\_16.Ergaenzungsvereinbarung\_Hilfstaxe.pdf">https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20210215\_Anlage\_3\_16.Ergaenzungsvereinbarung\_Hilfstaxe.pdf</a>.
- 16. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. (2019): Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. The Lancet Neurology; 18(11):1021-33.
- 17. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. (2019): Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. The Lancet Neurology; 18(11):1009-20.

- 18. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. (2020): Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Stand August 2020). Z Gastroenterol; 58:e241-e326.
- 19. Allen PB, Lindsay H, Tham TCK (2010): How do patients with inflammatory bowel disease want their biological therapy administered? BMC Gastroenterology; 10(1):1.
- 20. Bewtra M, Johnson FR (2013): Assessing Patient Preferences for Treatment Options and Process of Care in Inflammatory Bowel Disease: A Critical Review of Quantitative Data. The Patient Patient-Centered Outcomes Research; 6(4):241-55.
- 21. Boeri M, Myers K, Ervin C, Marren A, DiBonaventura M, Cappelleri JC, et al. (2019): Patient and physician preferences for ulcerative colitis treatments in the United States. Clinical and experimental gastroenterology; 12:263-78.
- 22. Gray JR, Leung E, Scales J (2009): Treatment of ulcerative colitis from the patient's perspective: a survey of preferences and satisfaction with therapy. Aliment Pharmacol Ther; 29(10):1114-20.
- 23. Hagelund LM, Elkjær Stallknecht S, Jensen HH (2020): Quality of life and patient preferences among Danish patients with ulcerative colitis results from a survey study. Current Medical Research and Opinion; 36(5):771-9.
- 24. Lasa J, Correa G, Fuxman C, Garbi L, Linares ME, Lubrano P, et al. (2020): Treatment Adherence in Inflammatory Bowel Disease Patients from Argentina: A Multicenter Study. Gastroenterology Research and Practice; 2020:4060648.
- 25. Wu AA, Barros JRd, Ramdeen M, Baima JP, Saad-Hossne R, Sassaki LY (2020): Factors associated with patient's preference in choosing their therapy for inflammatory bowel disease in Brazil. Arquivos de Gastroenterologia; 57:491-7.
- 26. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2021): Erläuternde bzw. ergänzende Excel-Tabelle zu den Angaben in Modul 3.3.

# 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.

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß der Fachinformation von Zeposia<sup>®</sup> [1].

# Anwendungsgebiet

### Multiple Sklerose

Zeposia wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit RRMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.

#### Colitis ulcerosa

Zeposia ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

# Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist unter der Aufsicht eines Arztes zu beginnen, der Erfahrung in der Behandlung von Multipler Sklerose (MS) oder CU besitzt.

### **Dosierung**

Die empfohlene Dosis beträgt 0,92 mg Ozanimod einmal täglich.

Die nachstehende Tabelle 3-24 zeigt das Dosissteigerungsschema von Ozanimod zur Therapieeinleitung, das von Tag 1 bis Tag 7 anzuwenden ist. Nach der 7-tägigen Dosissteigerung beträgt die Dosis 0,92 mg einmal täglich, beginnend mit Tag 8.

Tabelle 3-24: Dosissteigerungsschema

Tag 1–4	0,23 mg einmal täglich
Tag 5–7	0,46 mg einmal täglich
Ab Tag 8	0,92 mg einmal täglich

Wiederaufnahme der Therapie nach einer Behandlungsunterbrechung

Das gleiche Dosissteigerungsschema, wie es in Tabelle 3-24 gezeigt ist, wird empfohlen, wenn die Therapie unterbrochen wird für:

- Einen Tag oder mehrere Tage in den ersten 14 Tagen der Behandlung;
- mehr als sieben Tage in Folge zwischen Tag 15 und Tag 28 der Behandlung;
- mehr als 14 Tage in Folge nach Tag 28 der Behandlung.

Wenn die Behandlungsunterbrechung von kürzerer Dauer ist als die oben genannte, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortgesetzt werden.

# Besondere Patientengruppen

Erwachsene über 55 Jahren und ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten > 55 Jahren mit RRMS und bei Patienten > 65 Jahren mit CU vor. Bei Patienten über 55 Jahren ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei MS-Patienten über 55 Jahren und CU-Patienten über 65 Jahren ist aufgrund der begrenzten Datenlage und einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen in dieser Population Vorsicht geboten, insbesondere bei Langzeitbehandlung.

# Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse A und B) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ozanimod wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung nicht untersucht. Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse C) dürfen daher nicht mit Ozanimod behandelt werden.

# Kinder und Jugendliche

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

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln können zu einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

# Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Immunschwäche
- Patienten, die in den letzten sechs Monaten einen Myokardinfarkt (MI), instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine

dekompensierte Herzinsuffizienz mit erforderlicher stationärer Behandlung oder eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III/IV hatten

- Patienten mit anamnestisch bekanntem oder aktuell vorliegendem AV-Block 2. Grades, Typ II, oder AV-Block 3. Grades oder Sick-Sinus-Syndrom, es sei denn, der Patient trägt einen funktionierenden Herzschrittmacher
- Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen wie Hepatitis und Tuberkulose
- Aktive maligne Erkrankungen
- Schwere Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse C)
- Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

# Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

# **Bradyarrhythmie**

Einleitung der Ozanimod-Therapie

Vor Einleitung der Ozanimod-Therapie ist bei allen Patienten ein EKG durchzuführen, um etwaige Vorerkrankungen des Herzens festzustellen. Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen wird eine Überwachung der Erstgabe empfohlen (siehe unten).

Der Therapiebeginn mit Ozanimod kann zu einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz (HF) führen; daher ist das initiale Dosissteigerungsschema zum Erreichen der Erhaltungsdosis (0,92 mg) an Tag 8 zu befolgen.

Nach Gabe der Anfangsdosis von Ozanimod 0,23 mg setzte in Stunde 4 die HF-Abnahme ein. Die größte mittlere Abnahme war in Stunde 5 erreicht und in Stunde 6 kehrte die HF wieder in den Bereich des Ausgangswertes zurück. Bei fortgesetzter Dosissteigerung traten keine klinisch relevanten HF-Abnahmen auf. Es wurden keine HF unter 40 Schlägen pro Minute beobachtet. Falls erforderlich, kann die durch Ozanimod induzierte Abnahme der HF mithilfe parenteraler Atropin- oder Isoprenalin-Gaben rückgängig gemacht werden.

Die Einleitung einer Ozanimod-Therapie bei Patienten, die Betablocker oder Calciumkanalblocker (wie z. B. Diltiazem und Verapamil) erhalten, hat wegen der Möglichkeit für additive Effekte bezüglich der HF-Abnahme mit Vorsicht zu erfolgen. Bei Patienten, die Ozanimod in stabiler Dosierung erhalten, kann eine Behandlung mit Betablockern und Calciumkanalblocker begonnen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Ozanimod bei Patienten, die einen Betablocker in Kombination mit einem Calciumkanalblocker erhalten, wurde nicht untersucht.

Überwachung nach Erstgabe bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen des Herzens Aufgrund des Risikos für eine vorübergehende HF-Abnahme bei Therapiebeginn mit Ozanimod wird bei Patienten mit einer Ruhe-HF von < 55 Schläge pro Minute, AV-Block 2. Grades [Mobitz Typ I] oder einer Vorgeschichte mit Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz nach der Erstgabe eine 6-stündige Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer symptomatischen Bradykardie empfohlen.

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

Die Patienten sollten mittels stündlicher Puls- und Blutdruckmessungen während dieses 6-Stunden-Zeitraums überwacht werden. Die Durchführung eines EKG vor und nach Ablauf dieses 6-Stunden-Zeitraums wird empfohlen.

Eine weitergehende Überwachung wird bei Patienten mit den folgenden Symptomen sechs Stunden nach Gabe der Dosis empfohlen:

- HF unter 45 Schlägen pro Minute;
- HF auf dem niedrigsten Wert nach Gabe der Dosis, was darauf hindeutet, dass die maximale HF-Abnahme möglicherweise noch nicht eingetreten ist;
- Anzeichen für einen neu aufgetretenen AV-Block 2. Grades oder ein höhergradiger AV-Block im EKG sechs Stunden nach der Dosis;
- OTc-Intervall > 500 ms.

In diesen Fällen ist eine angemessene Behandlung einzuleiten und die Beobachtung fortzusetzen, bis die Symptome/Auffälligkeiten abgeklungen sind. Wenn eine ärztliche Behandlung erforderlich ist, sollte die Überwachung über Nacht fortgesetzt und nach der zweiten Gabe von Ozanimod ein 6-stündiger Überwachungszeitraum wiederholt werden.

Bei folgenden Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit Ozanimod kardiologischer Rat eingeholt werden, um zu entscheiden, ob Ozanimod sicher eingeleitet werden kann, und um die optimale Überwachungsstrategie festzulegen:

- Vorgeschichte mit Herzstillstand, zerebrovaskulärer Erkrankung, nicht eingestellter Hypertonie oder schwerer unbehandelter Schlafapnoe, Vorgeschichte mit rezidivierender Synkope oder symptomatischer Bradykardie;
- Vorbestehende signifikante Verlängerung des QT-Intervalls (QTc größer als 500 ms) oder andere Risiken für eine QT-Verlängerung und Behandlung mit anderen Arzneimitteln außer Betablockern und Calciumkanalblocker, die zu einer Verstärkung der Bradykardie beitragen könnten;
- Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol), die bei Patienten mit Bradykardie mit dem Auftreten von Torsades de Pointes assoziiert waren, wurden nicht mit Ozanimod untersucht.

### Leberfunktion

Bei Patienten, die Ozanimod erhalten, kann es zu Anstiegen der Aminotransferasen kommen. Vor Beginn der Ozanimod-Therapie sollten aktuelle (d. h. innerhalb der letzten sechs Monate) Transaminasen- und Bilirubinwerte verfügbar sein. Bei Abwesenheit klinischer Symptome sind die Lebertransaminasen- und Bilirubinwerte in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 der Therapie und danach regelmäßig zu überprüfen. Bei einem Anstieg der Lebertransaminasen auf mehr als das 5-Fache des oberen Normalwerts ist eine häufigere Überwachung durchzuführen. Falls Lebertransaminasen-Werte von mehr als dem 5-Fachen des oberen Normalwerts bestätigt werden, ist die Behandlung mit Ozanimod zu unterbrechen und erst bei Normalisierung der Lebertransaminasen-Werte wieder aufzunehmen.

Bei Patienten mit Symptomen einer Leberfunktionsstörung, wie z. B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Ermüdung, Appetitlosigkeit oder Gelbsucht und/oder dunkel verfärbter Urin, ist eine Kontrolle der Leberenzyme durchzuführen. Wenn sich eine signifikante Schädigung der Leber bestätigt, ist Ozanimod abzusetzen. Die Wiederaufnahme der Therapie hängt davon ab, ob eine andere Ursache der Leberschädigung festgestellt wird und welcher Nutzen für den Patienten von der Wiederaufnahme der Therapie im Verhältnis zu dem Risiko für ein Wiederauftreten von Leberfunktionsstörungen erwartet wird.

Patienten mit Vorerkrankungen der Leber haben während der Einnahme von Ozanimod unter Umständen ein erhöhtes Risiko für Leberenzymanstiege.

Ozanimod wurde nicht bei Patienten mit schweren Vorerkrankungen der Leber (Child-Pugh-Klasse C) untersucht und darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

# Immunsuppressive Wirkungen

Ozanimod hat eine immunsuppressive Wirkung, die bei Patienten ein Infektionsrisiko begünstigt, auch für opportunistische Infektionen, und das Risiko für das Auftreten maligner Erkrankungen, auch der Haut, erhöhen kann. Die Ärzte sollten die Patienten sorgfältig überwachen, insbesondere diejenigen mit Begleiterkrankungen oder bekannten Risikofaktoren wie eine frühere immunsuppressive Therapie. Wenn ein solches Risiko vermutet wird, sollte der behandelnde Arzt im jeweiligen Einzelfall darüber entscheiden, ob die Behandlung abzusetzen ist.

# Infektionen

Ozanimod verursacht eine durchschnittliche Reduktion der Lymphozytenzahl im peripheren Blut bis auf ca. 45 % des Ausgangswerts, die auf eine reversible Retention von Lymphozyten in lymphoiden Geweben zurückzuführen ist. Ozanimod kann deshalb die Infektionsanfälligkeit erhöhen.

Vor Therapiebeginn mit Ozanimod sollte ein aktuelles (d. h. innerhalb von sechs Monaten oder nach dem Absetzen der vorherigen MS- oder CU-Therapie angefertigtes) großes Blutbild einschließlich der Lymphozytenzahl erstellt werden.

Regelmäßige Kontrollen des großen Blutbildes werden auch während der Therapie empfohlen. Bei einer bestätigten absoluten Lymphozytenzahl  $<0.2\times10^9/l$  sollte die Ozanimod-Behandlung unterbrochen werden, bis sich der Wert auf  $>0.5\times10^9/l$  erholt hat und eine Wiederaufnahme der Ozanimod-Therapie in Erwägung gezogen werden kann.

Bei Patienten mit einer aktiven Infektion sollte der Behandlungsbeginn mit Ozanimod aufgeschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Die Patienten sind dazu anzuhalten, ihrem Arzt umgehend alle Infektionssymptome zu melden. Bei Patienten mit Infektionssymptomen während der Therapie sind effektive diagnostische und therapeutische Maßnahmen anzuwenden. Wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, ist eine Unterbrechung der Ozanimod-Therapie zu erwägen.

Da die Elimination von Ozanimod nach dem Absetzen bis zu drei Monate dauern kann, sollte die Überwachung auf Infektionen während dieses Zeitraums fortgesetzt werden.

# Vor- und Begleitbehandlung mit antineoplastischen, nicht-kortikosteroidhaltigen immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Therapien

In klinischen Studien zu MS und CU durften Patienten, die Ozanimod erhielten, keine antineoplastischen und keine nicht-kortikosteroidhaltigen immunsuppressiven (z. B. Azathioprin und 6-Mercaptopurin bei CU) oder immunmodulierenden Therapien zur Behandlung von MS und CU erhalten. Die gleichzeitige Anwendung von Ozanimod mit einer dieser Therapien würde das Risiko einer Immunsuppression vermutlich erhöhen und sollte vermieden werden.

In klinischen Studien zu CU war die gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden erlaubt und schien keine Auswirkung auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ozanimod zu haben, Langzeitdaten zur gleichzeitigen Behandlung von Ozanimod und Kortikosteroiden sind jedoch noch begrenzt. Bei der Umstellung von immunsuppressiven Arzneimitteln auf Ozanimod sind die Halbwertszeit und der Wirkmechanismus zu berücksichtigen, um additive Immunwirkungen zu vermeiden und gleichzeitig das Risiko einer Reaktivierung der Erkrankung zu minimieren.

Die Behandlung mit Ozanimod kann in der Regel sofort nach dem Absetzen von Interferon (IFN) begonnen werden.

# Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Die PML ist eine opportunistische Virusinfektion des Gehirns, die durch das John-Cunningham-Virus (JCV) hervorgerufen wird und meist bei immungeschwächten Patienten auftritt. Sie kann zum Tod oder zu schwerer Behinderung führen. PML wurde bei Patienten berichtet, die mit S1P-Rezeptormodulatoren, einschließlich Ozanimod, und anderen MS- und CU-Therapien behandelt wurden. Durch JCV-Infektion bedingte PML-Fälle waren mit einigen Risikofaktoren (wie z. B. Mehrfachtherapie mit Immunsuppressiva, Patienten mit stark geschwächtem Immunsystem) assoziiert. Die typischen mit PML assoziierten Symptome sind vielfältig, entwickeln sich über Tage bis Wochen und umfassen eine fortschreitende Schwäche einer Körperhälfte oder eine Schwerfälligkeit der Gliedmaßen, Sehstörungen sowie Veränderungen im Denken, des Gedächtnisses und der Orientierung, die zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen führen.

Die Ärzte sollten auf klinische Symptome oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Befunde achten, die auf eine PML hindeuten können. Entsprechende MRT-Befunde können bereits vor dem Auftreten klinischer Anzeichen oder Symptome vorliegen. Bei Verdacht auf PML sollte die Behandlung mit Ozanimod ausgesetzt werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde. Bestätigt sich der Verdacht, ist die Behandlung mit Ozanimod abzubrechen.

# Impfungen

Über die Wirksamkeit und Sicherheit von Impfungen bei Patienten, die Ozanimod einnehmen, liegen keine klinischen Daten vor. Eine Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen ist während der Ozanimod-Therapie und für drei Monate danach zu vermeiden.

Wenn Impfungen mit attenuierten Lebendimpfstoffen erforderlich sind, müssen die Impfungen mindestens einen Monat vor Einleitung der Ozanimod-Therapie erfolgen. Bei Patienten ohne

dokumentierte Immunität gegen das VZV wird empfohlen, die Impfung gegen VZV vor der Einleitung der Ozanimod-Therapie durchzuführen.

### Kutane Neoplasien

Die Hälfte der in den kontrollierten Phase-III-Studien zu MS mit Ozanimod berichteten Neoplasien bestand aus nicht-melanozytären Hautmalignomen, wobei das Basalzellkarzinom die häufigste Hautneoplasie darstellte und mit ähnlichen Inzidenzraten in der kombinierten Ozanimod-Gruppe (0,2 %, 3 Patienten) und in der IFN  $\beta$ -1a-Gruppe (0,1 %, 1 Patient) berichtet wurde.

Bei den in kontrollierten klinischen Studien zu CU mit Ozanimod behandelten Patienten wurden in der Induktionsphase bei einem Patienten (0,2 %) ein Plattenepithelkarzinom der Haut und in der Erhaltungsphase bei einem Patienten (0,4 %) ein Basalzellkarzinom beobachtet. Bei Patienten, die Placebo erhielten, wurden keine Fälle berichtet.

Patienten, die mit Ozanimod behandelt werden, sollten davor gewarnt werden, sich ohne Schutz dem Sonnenlicht auszusetzen, da ein potenzielles Risiko für bösartige Hautwucherungen besteht. Diese Patienten dürfen keine gleichzeitige Phototherapie mit ultravioletter (UV)-B-Strahlung oder Psoralen plus UV-A (PUVA)-Photochemotherapie erhalten.

#### Makulaödem

Bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen wurde unter Ozanimod ein Makulaödem mit oder ohne visuelle Symptome beobachtet.

Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Uveitis, Diabetes mellitus oder einer zugrundeliegenden/gleichzeitig bestehenden Retinaerkrankung besteht ein erhöhtes Risiko für Makulaödeme. Es wird empfohlen, Patienten mit Diabetes mellitus, Uveitis oder anamnestisch bekannter Retinaerkrankung einer augenärztlichen Untersuchung zu unterziehen, bevor die Behandlung mit Ozanimod begonnen wird, und während der Behandlung Kontrolluntersuchungen durchzuführen.

Patienten, die sich mit den visuellen Symptomen eines Makulaödems vorstellen, müssen untersucht werden, und wenn sich der Verdacht bestätigt, ist die Behandlung mit Ozanimod abzusetzen. Bei der Entscheidung, ob die Behandlung mit Ozanimod nach dem Abklingen der Symptome wiederaufgenommen werden soll, muss der potenzielle Nutzen gegen die Risiken für den einzelnen Patienten abgewogen werden.

# Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)

Das PRES ist ein Syndrom, das durch plötzliches Auftreten von starkem Kopfschmerz, Verwirrtheit, Krampfanfällen und Sehverlust gekennzeichnet ist. Die Symptome eines PRES sind normalerweise reversibel, können sich aber auch zu einem ischämischen Schlaganfall oder einer Hirnblutung entwickeln. In kontrollierten klinischen MS-Studien mit Ozanimod wurde über einen Fall von PRES bei einem Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom berichtet. Bei Verdacht auf ein PRES ist die Behandlung mit Ozanimod abzusetzen.

## Auswirkungen auf den Blutdruck

In kontrollierten klinischen Studien zu MS und CU wurde Hypertonie häufiger bei Patienten berichtet, die mit Ozanimod behandelt wurden, als bei Patienten, die mit IFN  $\beta$ -1a i.m. (MS) oder Placebo (CU) behandelt wurden, und bei Patienten, die gleichzeitig Ozanimod und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer oder selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer erhielten. Der Blutdruck sollte während der Ozanimod-Therapie regelmäßig kontrolliert werden.

# Auswirkungen auf die Atemwege

Bei Patienten mit schwerer Atemwegserkrankung, Lungenfibrose oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung sollte Ozanimod nur mit Vorsicht angewendet werden.

#### **Begleitmedikation**

Die gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) oder CYP2C8-Induktoren (Rifampicin) mit Ozanimod wird nicht empfohlen.

# Frauen im gebärfähigen Alter

Aufgrund des Risikos für den Fötus ist Ozanimod während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert. Vor Beginn der Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter über dieses Risiko für den Fötus informiert werden, einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und während der Behandlung sowie für drei Monate nach Absetzen von Ozanimod eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

# Rückkehr der MS-Krankheitsaktivität (Rebound) nach Absetzen von Ozanimod

Nach Absetzen eines anderen S1P-Rezeptormodulators wurde in seltenen Fällen über eine schwerwiegende Verschlechterung der MS, einschließlich Rebound, berichtet. Die Möglichkeit einer schwerwiegenden Verschlechterung der Erkrankung nach dem Absetzen von Ozanimod ist zu berücksichtigen. Die Patienten sollten auf relevante Anzeichen einer möglichen schwerwiegenden Verschlechterung oder auf eine überschießende Rückkehr von Krankheitsaktivität nach dem Absetzen von Ozanimod beobachtet werden, und bei Bedarf sollte eine geeignete Behandlung durchgeführt werden.

#### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

# Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Wirkung von Inhibitoren des Brustkrebsresistenzproteins (BCRP) auf Ozanimod

Die gleichzeitige Gabe von Ozanimod und Ciclosporin, einem starken BCRP-Inhibitor, hatte keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit (*area under the curve*, AUC) von Ozanimod und seine aktiven Hauptmetaboliten (CC112273 und CC1084037).

# Wirkung von CYP2C8-Inhibitoren auf Ozanimod

Die gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil (einem starken CYP2C8-Inhibitor) in einer Dosis von 600 mg zweimal täglich im Steady-State und einer Einzeldosis von Ozanimod 0,46 mg erhöhte die Bioverfügbarkeit (AUC) der aktiven Hauptmetaboliten um ungefähr 47 % bis 69 %. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Ozanimod mit starken CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil, Clopidogrel) ist Vorsicht geboten.

## Wirkung von CYP2C8-Induktoren auf Ozanimod

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin (einem starken CYP3A- und P-gp-Induktor und einem moderaten Induktor von CYP2C8) in einer Dosis von 600 mg einmal täglich im Steady-State und einer Einzeldosis von Ozanimod von 0,92 mg verringerte die Bioverfügbarkeit (AUC) der aktiven Hauptmetaboliten um etwa 60 % mittels Induktion von CYP2C8, die zu einem schwächeren klinischen Ansprechen führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von CYP2C8-Induktoren (z. B. Rifampicin) mit Ozanimod wird nicht empfohlen.

# Wirkung von Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) auf Ozanimod

Das Potenzial für klinische Wechselwirkungen mit MAOI wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung mit MAO-B-Inhibitoren kann jedoch die Bioverfügbarkeit der aktiven Hauptmetaboliten verringern und zu einem schwächeren klinischen Ansprechen führen. Die gleichzeitige Anwendung von MAOI (z. B. Selegilin, Phenelzin) mit Ozanimod wird nicht empfohlen.

# Wirkungen von Ozanimod auf Arzneimittel, welche die Herzfrequenz oder die atrioventrikuläre Erregungsleitung verlangsamen (z. B. Betablocker oder Calciumkanalblocker)

Bei gesunden Probanden führte eine Einzeldosis von 0,23 mg Ozanimod mit lang wirksamem Propranolol in einer Dosis von 80 mg einmal täglich oder Diltiazem 240 mg einmal täglich im Steady-State zu keinen zusätzlichen klinisch bedeutsamen Veränderungen der HF und des PR-Intervalls im Vergleich zu Propranolol oder Diltiazem allein. Die Einleitung einer Ozanimod-Therapie bei Patienten, die Betablocker oder Calciumkanalblocker erhalten, hat mit Vorsicht zu erfolgen. Bei Patienten, die mit anderen bradykarden Arzneimitteln und mit Antiarrhythmika (die bei Patienten mit Bradykardie mit Fällen von Torsades de Pointes in Verbindung gebracht wurden) behandelt wurden, wurde Ozanimod nicht untersucht.

#### *Impfung*

Eine Impfung während der Behandlung mit Ozanimod sowie bis zu drei Monate danach kann weniger wirksam sein. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen kann ein Infektionsrisiko bergen und sollte daher während der Behandlung mit Ozanimod und für bis zu drei Monate danach vermieden werden.

# Antineoplastische, immunmodulatorische oder nicht-kortikosteroidhaltige immunsuppressive Therapien

Antineoplastische, immunmodulatorische oder nicht-kortikosteroidhaltige immunsuppressive Therapien sollten wegen des Risikos für additive Wirkungen auf das Immunsystem nicht gemeinsam angewendet werden.

# Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

# Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

## Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Zeposia ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert. Daher muss vor Beginn der Behandlung bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen und sie sollten im Rahmen einer Beratung über das Risiko für den Fötus aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ozanimod sowie für drei Monate nach dem Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Spezielle Maßnahmen sind auch in der Checkliste für Ärzte aufgeführt. Diese Maßnahmen sind bei weiblichen Patienten vor der Verordnung von Ozanimod und auch während der Behandlung durchzuführen.

Beim Abbruch der Ozanimod-Therapie zur Planung einer Schwangerschaft sollte die mögliche Rückkehr der Krankheitsaktivität berücksichtigt werden.

# Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ozanimod bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, einschließlich Verlust des Fötus und Anomalien, insbesondere Fehlbildungen der Blutgefäße, generalisierte Ödeme (Anasarka) und Fehlstellungen der Hoden und Wirbel.

Es ist bekannt, dass S1P an der Gefäßbildung während der Embryogenese beteiligt ist.

Zeposia ist daher während der Schwangerschaft kontraindiziert. Zeposia sollte drei Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss die Behandlung mit Zeposia abgebrochen werden. Es ist eine medizinische Beratung hinsichtlich des Risikos für schädliche Wirkungen auf den Fetus durch die Behandlung durchzuführen und es sollten Ultraschalluntersuchungen gemacht werden.

#### Stillzeit

Ozanimod/Metaboliten werden während der Laktation bei behandelten Tieren in die Milch ausgeschieden. Aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Ozanimod/Metaboliten bei gestillten Säuglingen sollen Frauen, die mit Ozanimod behandelt werden, nicht stillen.

#### Fertilität

Es liegen keine Fertilitätsdaten für den Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet.

# Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zeposia hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

# Überdosierung

Patienten mit einer Überdosierung von Ozanimod sind auf Anzeichen und Symptome von Bradykardie zu überwachen, wobei dies auch eine Überwachung über Nacht einschließen kann. Regelmäßige Messungen der HF und des Blutdrucks sind erforderlich und es sollten EKGs durchgeführt werden. Der durch Ozanimod induzierte HF-Abfall kann durch parenterale Gabe von Atropin oder Isoprenalin rückgängig gemacht werden.

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 an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

## 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.

Im EPAR wird im Annex IIB "Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch" darauf hingewiesen, dass Ozanimod (Zeposia<sup>®</sup>) der eingeschränkten Verschreibungspflicht unterliegt [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 an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

des Arzneimittels

#### Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz 3.4.3

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.

Der EPAR von Ozanimod (Zeposia®) enthält in Anhang IID die folgenden Angaben [2]:

Allen Ärzten, die beabsichtigen, Ozanimod zu verordnen, muss ein Informationspaket für Ärzte zur Verfügung gestellt werden, das Folgendes enthält:

- Informationen darüber, wo sie die neueste Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels finden;
- Checkliste für Ärzte;
- Leitfaden für Patienten/Betreuer;
- Schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte.

# Checkliste für Ärzte

Die Checkliste für Ärzte muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Dosissteigerung bei Behandlungsbeginn
  - o Behandlungsbeginn mit einer Dosis von 0,23 mg einmal täglich an den Tagen 1–4, danach Erhöhung der Dosis auf 0,46 mg einmal täglich an den Tagen 5–7. Im Anschluss an die 7-tägige Dosissteigerung beträgt die Dosis 0,92 mg einmal täglich, beginnend mit Tag 8.
- Wiederaufnahme der Therapie nach einer Behandlungsunterbrechung
  - o Das gleiche Dosissteigerungsschema wie oben wird empfohlen, wenn die Therapie unterbrochen wird für:
    - Einen Tag oder mehrere Tage in den ersten 14 Tagen der Behandlung;
    - mehr als sieben Tage in Folge zwischen Tag 15 und Tag 28 der Behandlung;
    - mehr als 14 Tage in Folge nach Tag 28 der Behandlung.

Wenn die Behandlungsunterbrechung von kürzerer Dauer ist als die oben genannte, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortgesetzt werden.

Überwachungsanforderungen zu Beginn der Behandlung:

Vor Erstgabe

- o Durchführung eines Baseline-EKG vor der Erstgabe von Zeposia;
- o Kontrolle aktueller (innerhalb der letzten sechs Monate) Leberwerte (Leberfunktionstests für Transaminase(n)- und Bilirubinwerte);
- o Kontrolle des aktuellen (innerhalb der letzten sechs Monate oder nach Abbruch einer früheren Therapie) großen Blutbilds, einschließlich Lymphozytenwerten;

- Veranlassung einer augenärztlichen Untersuchung bei Patienten mit Diabetes mellitus, Uveitis oder einer anamnestisch bekannten Netzhauterkrankung vor Beginn einer Zeposia-Behandlung;
- Vor Beginn der Behandlung mit Zeposia muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein als negativ bestätigter Schwangerschaftstest vorliegen.

Bis 6 Stunden nach der Erstgabe bei Patienten, die nach Einnahme der ersten Dosis beobachtet werden müssen

- Bei Patienten mit bestimmten vorbestehenden Herzerkrankungen (Ruheherzfrequenz von < 55 Schlägen pro Minute, AV-Block 2. Grades [Mobitz Typ I] oder einer Vorgeschichte mit Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz)
  - Überwachung des Patienten für sechs Stunden nach Erstgabe von Zeposia auf Anzeichen und Symptome einer symptomatischen Bradykardie, einschließlich der stündlichen Messung von HF und Blutdruck;
  - Durchführung eines EKG vor Beginn und nach Ablauf der 6-stündigen Überwachung.
- o Eine Verlängerung der Überwachung kann in folgenden Situationen erforderlich sein, wenn sechs Stunden nach Gabe der Dosis Folgendes zutrifft:
  - HF unter 45 Schläge pro Minute;
  - HF auf dem niedrigsten Wert nach Dosisgabe, was darauf hindeutet, dass die maximale HF-Abnahme möglicherweise erst noch bevorsteht;
  - Anhaltspunkte für einen neu aufgetretenen AV-Block zweiten oder höheren Grades beim EKG sechs Stunden nach der Dosis;
  - QTc-Intervall ≥500 ms
- Bei der Einleitung einer Zeposia-Behandlung bei Patienten mit:
  - Vorgeschichte mit Herzstillstand, zerebrovaskulärer Erkrankung, nicht eingestellter Hypertonie oder schwerer unbehandelter Schlafapnoe, Vorgeschichte mit rezidivierender Synkope oder symptomatischer Bradykardie;
  - Vorbestehende signifikante Verlängerung des QT-Intervalls (QTc größer als 500 ms) oder andere Risiken für eine QT-Verlängerung und Behandlung mit anderen Arzneimitteln außer Betablockern und Calciumkanalblockern, die zu einer Verstärkung der Bradykardie beitragen könnten;
  - Derzeitige Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z.B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z.B. Amiodaron, Sotalol);

Vor der Einleitung der Behandlung mit Zeposia sollte ein Kardiologe konsultiert werden, um festzustellen, ob Zeposia sicher eingeleitet werden kann, sowie um die optimale Überwachungsstrategie festzulegen.

• Der Beginn einer Zeposia-Behandlung bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, welche bekanntlich zu einer HF-Abnahme führen, hat mit Vorsicht zu erfolgen.

- Zeposia ist kontraindiziert bei Patienten mit:
  - o Immunschwäche mit daraus resultierender Anfälligkeit für systemische opportunistische Infektionen;
  - Schweren aktiven Infektionen, aktiven chronischen Infektionen wie Hepatitis und Tuberkulose:
  - o Aktiven malignen Erkrankungen;
  - o Schweren Leberfunktionseinschränkungen (Child-Pugh-Klasse C);
  - Myokardinfarkt (MI), instabiler Angina pectoris, Schlaganfall, transitorischer ischämischer Attacke (TIA), dekompensierter Herzinsuffizienz mit erforderlicher stationärer Behandlung oder Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III/IV in den vorangegangenen sechs Monaten;
  - Anamnestisch bekanntem oder aktuell vorliegendem AV-Block 2. Grades,
     Typ II, oder AV-Block 3. Grades oder Sick-Sinus-Syndrom, es sei denn, der
     Patient trägt einen funktionierenden Herzschrittmacher;
  - Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden;
  - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Zeposia reduziert die periphere Lymphozytenzahl im Blut. Vor Behandlungsbeginn (innerhalb der letzten sechs Monate oder nach Absetzen der vorherigen Therapie) und regelmäßig während der Behandlung mit Zeposia sollte bei allen Patienten das große Blutbild (CBC) kontrolliert werden. Bei einer bestätigten Lymphozytenzahl von <0,2×10<sup>9</sup>/l sollte die Behandlung unterbrochen werden. Die Wiederaufnahme von Zeposia kann in Betracht gezogen werden, sobald der Wert >0,5×10<sup>9</sup>/l erreicht.
- Zeposia hat eine immunsuppressive Wirkung, die bei Patienten ein Infektionsrisiko begünstigt, einschließlich opportunistischer Infektionen, und das Risiko für das Auftreten maligner Erkrankungen, auch der Haut, erhöhen kann. Die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden, insbesondere diejenigen mit Begleiterkrankungen oder bekannten Risikofaktoren, wie einer vorherigen immunsuppressiven Therapie. Wenn ein solches Risiko vermutet wird, sollte im jeweiligen Einzelfall die Beendigung der Therapie in Erwägung gezogen werden.
  - O Der Behandlungsbeginn bei Patienten mit einer schweren aktiven Infektion ist bis zum Abklingen der Infektion zu verschieben. Die Unterbrechung der Behandlung während schwerwiegender Infektionen sollte in Erwägung gezogen werden. Eine gleichzeitige Anwendung antineoplastischer, immunmodulatorischer oder nicht-kortikosteroidhaltiger immunsuppressiver Therapien sollte nicht erfolgen, da ein Risiko von additiven Effekten auf das Immunsystem besteht.
  - Überwachung auf Basalzellkarzinome und andere kutane Neoplasien wird empfohlen. Patienten sind vor ungeschützter Exposition gegenüber Sonnenstrahlung zu warnen. Patienten dürfen keine gleichzeitige Phototherapie mit UV-B-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten.

- Die Patienten sind anzuweisen, Anzeichen und Symptome von Infektionen während und bis zu drei Monate nach Absetzen der Behandlung mit Zeposia umgehend ihrem Arzt zu melden.
  - Bei Patienten, die w\u00e4hrend oder innerhalb von drei Monaten nach Absetzen der Behandlung mit Zeposia Symptome einer Infektion aufweisen, ist umgehend eine diagnostische Beurteilung durchzuf\u00fchren.
  - O Die verordnenden Ärzte sollten auf klinische Symptome, einschließlich unerwarteter neurologischer oder psychiatrischer Symptome, oder MRT-Befunde achten, die auf eine PML hindeuten können. Besteht ein Verdacht auf eine PML, sollte eine vollständige körperliche und neurologische Untersuchung (einschließlich der Möglichkeit einer MRT-Untersuchung) durchgeführt werden und die Behandlung mit Zeposia sollte solange unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen ist. Wenn die PML bestätigt wird, sollte die Behandlung mit Zeposia abgebrochen werden.
  - Oie Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist während der Zeposia-Therapie und für drei Monate danach zu vermeiden. Bei Patienten ohne eine ärztlich bestätigte anamnestische Windpockenerkrankung oder ohne Dokumentation einer vollständigen Varizellen-Impfung sollte der Antikörperstatus bezüglich des VZV überprüft werden. Bei negativem Befund wird eine VZV-Impfung mindestens einen Monat vor Beginn der Behandlung mit Zeposia empfohlen.
- Zeposia ist kontraindiziert während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.
  - o Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit Zeposia ein als negativ bestätigter Schwangerschaftstest vorliegen. Der Schwangerschaftstest muss in geeigneten Abständen wiederholt werden.
  - Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Behandlungsbeginn über die Risiken von Zeposia für den Fötus informiert werden, unterstützt durch die schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte.
  - Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Zeposia und für mindestens drei Monate nach Absetzen von Zeposia eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.
  - o Zeposia sollte drei Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.
  - o Frauen dürfen während der Behandlung nicht schwanger werden. Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss Zeposia abgesetzt werden. Es sollte eine medizinische Beratung hinsichtlich des Risikos für schädliche Wirkungen auf den Fetus durch die Zeposia-Behandlung erfolgen und es sollten Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden.
  - Es besteht die Möglichkeit einer Rückkehr der Krankheitsaktivität, wenn die Behandlung mit Zeposia wegen Schwangerschaft oder wegen Planung einer Schwangerschaft abgebrochen wird.

- Die Leberfunktion (Transaminase(n)- und Bilirubinwerte) sollte in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 während der Therapie mit Zeposia und danach regelmäßig überwacht werden.
- Der Blutdruck sollte während der Behandlung mit Zeposia in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.
- Patienten, die sich mit den Augensymptomen eines Makulaödems vorstellen, sollten untersucht werden und wenn sich das Makulaödem bestätigt, ist die Behandlung mit Ozanimod abzubrechen. Patienten mit Diabetes mellitus, Uveitis oder anamnestisch bekannter Netzhauterkrankung sollten sich vor Beginn der Ozanimod-Behandlung einer augenärztlichen Untersuchung unterziehen und während der Therapie Kontrolluntersuchungen haben.
- Verordnende Ärzte sollten den Patienten/Betreuern einen Leitfaden für Patienten/Betreuer und eine schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte zur Verfügung stellen.

#### Leitfaden für Patienten/Betreuer

Der Leitfaden für Patienten/Betreuer muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Was Zeposia ist und wie es wirkt;
- Was MS ist;
- Was CU ist:
- Patienten sollten die Packungsbeilage vor Behandlungsbeginn sorgfältig durchlesen und diese aufheben, um sie gegebenenfalls nochmals während der Behandlung lesen zu können;
- Wichtigkeit der Meldung von Nebenwirkungen;
- Patienten sollten ein Baseline-EKG vor der Erstgabe von Zeposia erhalten.
- Zeposia darf nicht angewendet werden bei Patienten, die in den letzten sechs Monaten einen Herzinfarkt hatten, an Angina pectoris litten, einen Schlaganfall oder einen "Mini-Schlaganfall" (transitorische ischämische Attacke) oder bestimmte Arten einer schweren Herzinsuffizienz hatten oder wenn sie bestimmte Herzrhythmusstörungen mit unregelmäßigem oder abnormalem Herzschlag (Arrhythmien) haben Der Arzt wird das Herz vor Beginn der Behandlung untersuchen. Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln geboten, welche die HF herabsetzen. Die Patienten müssen deshalb jeden behandelnden Arzt darüber informieren, dass sie mit Zeposia behandelt werden;
- Bei Patienten mit bestimmten Herzerkrankungen sollte die HF nach der Erstgabe von Zeposia für sechs Stunden oder länger überwacht werden, einschließlich stündlicher Messungen von Puls und Blutdruck. Zudem sollte ein EKG vor und nach der 6-stündigen Überwachungsperiode durchgeführt werden.
- Patienten sollten umgehend Symptome melden, die nach der Erstgabe von Zeposia auftreten und auf eine niedrige Herzfrequenz hinweisen (z. B. Benommenheit, Schwindel, Übelkeit oder Herzklopfen);

- Patienten sollten ihren verordnenden Arzt im Falle einer Unterbrechung der Behandlung informieren, da das anfängliche Dosissteigerungsschema je nach Dauer der Unterbrechung und Zeit seit Beginn der Behandlung mit Zeposia möglicherweise wiederholt werden muss;
- Patienten sollen ihren Ärzten alle unerwarteten neurologischen und/oder psychiatrischen Symptome/Anzeichen (wie z. B. plötzlich einsetzende starke Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfälle, fortschreitende Schwäche, Schwerfälligkeit und Sehstörungen) oder ein rasches Nachlassen neurologischer Funktionen melden;
- Es wird empfohlen, die Patienten einen Monat vor Beginn der Zeposia-Behandlung gegen *Varicella zoster* (Windpocken) zu impfen, wenn der Patient keinen Impfschutz hat und einen Schutz gegen das Virus wünscht;
- Anzeichen und Symptome von Infektionen, die während und bis zu drei Monate nach Absetzen der Behandlung mit Zeposia unverzüglich dem verordnenden Arzt gemeldet werden sollten:
- Jegliche Anzeichen einer Verschlechterung der Sehfähigkeit während und bis zu drei Monate nach Absetzen der Behandlung mit Zeposia sind unverzüglich dem verordnenden Arzt zu melden;
- Zeposia darf während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden, nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter:
  - o Sind über die schwerwiegenden Risiken für den Fötus zu informieren;
  - Müssen einen negativen Schwangerschaftstests vorweisen, bevor sie mit der Zeposia-Behandlung beginnen. Die Schwangerschaftstests müssen in geeigneten Abständen wiederholt werden;
  - Müssen darüber informiert werden, dass während der Behandlung und für mindestens drei Monate nach Absetzen von Zeposia eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung angewendet werden muss;
  - Müssen darüber informiert werden, dass die Möglichkeit einer Rückkehr der Krankheitsaktivität besteht, wenn die Behandlung mit Zeposia wegen Schwangerschaft oder wegen Planung einer Schwangerschaft abgebrochen wird;
  - Müssen jede (geplante oder ungeplante) Schwangerschaft während und bis zu drei Monate nach Absetzen der Behandlung mit Zeposia unverzüglich dem verordnenden Arzt melden. Bei Bedarf sollten Ultraschalluntersuchungen angeboten werden.
- Vor Beginn der Behandlung sollte ein Leberfunktionstest durchgeführt werden. Die Überwachung der Leberfunktion sollte während der Zeposia-Therapie in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 erfolgen und danach in regelmäßigen Abständen;
- Der Blutdruck sollte während der Behandlung mit Zeposia in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden;

• Zeposia kann das Hautkrebsrisiko erhöhen. Die Patienten sollten ihre Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Licht begrenzen, indem sie schützende Kleidung tragen und regelmäßig Sonnenschutzmittel (mit hohem Lichtschutzfaktor) auftragen.

# Schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte

Die schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte (für gebärfähige Frauen) muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Zeposia ist während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert;
- Ärzte werden vor Behandlungsbeginn eine Beratung in Bezug auf das teratogene Risiko von Zeposia und die erforderlichen Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos anbieten und die Beratung danach in regelmäßigen Abständen auffrischen.
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Zeposia und für drei Monate nach Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden;
- Vor Behandlungsbeginn muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt und dessen negatives Ergebnis durch den verordnenden Arzt bestätigt werden. Der Schwangerschaftstest muss in geeigneten Abständen wiederholt werden;
- Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss Ozanimod abgesetzt werden. Es sollte eine medizinische Beratung hinsichtlich des Risikos für schädliche Wirkungen auf den Fetus durch die Zeposia-Behandlung erfolgen und es sollten Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden.
- Zeposia sollte drei Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.
- Es besteht die Möglichkeit einer Rückkehr der Krankheitsaktivität, wenn die Behandlung mit Zeposia wegen Schwangerschaft oder wegen Planung einer Schwangerschaft abgebrochen wird.

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 an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

## 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 Ouellen.

Die im Assessment Report des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) beschriebene Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (EU-RMP) enthält die im Folgenden tabellarisch dargestellten Maßnahmen zur Risikominimierung [3]:

Tabelle 3-25: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR

Sicherheits- bedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung		
Wichtige identifizierte Risiken				
Schwerwiegende opportunistische Infektionen einschließlich PML	Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation Fachinformation: Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8. Gebrauchsinformation: Abschnitte 2 und 4 Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen Ozanimod ist bei Patienten mit schweren aktiven Infektionen oder aktiven chronischen Infektionen wie z. B. Hepatitis oder Tuberkulose kontraindiziert (FI Abschnitt 4.3). FI Abschnitt 4.4 enthält eine Empfehlung, Ozanimod im Falle einer bestätigten PML abzusetzen. FI Abschnitt 4.4 enthält eine Empfehlung, dass eine Unterbrechung der Behandlung mit Ozanimod bei einer opportunistischen Infektion zu erwägen ist. FI Abschnitt 4.4 und GI Abschnitt 2 enthalten Empfehlungen zur Erstellung eines großen Blutbilds vor und während der Behandlung mit Ozanimod, den Hinweis, Patienten mit erhöhtem Risiko einer Infektion zu überwachen, Hinweise auf klinische Symptome und MRT-Befunde, die auf Anzeichen einer PML hindeuten könnten, Behandlungsanweisungen beim Auftreten von Symptomen, die auf eine PML hindeuten, sowie die Empfehlung zum Therapieabbruch im Falle einer bestätigten PML. Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produktinformation Keine Rechtlicher Status Ozanimod unterliegt der Verschreibungspflicht.	Checkliste für Ärzte zum Beginn, Verlauf und Abschluss einer Behandlung mit Ozanimod  Informationsbroschüre für Patienten und Betreuer zur sicheren Anwendung von Ozanimod  Ozanimod		
Wichtige potenziel				
Symptomatische Bradykardie	Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation Fachinformation: Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 und 5.1 Gebrauchsinformation: Abschnitte 2, 3 und 4 Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen	Checkliste für Ärzte zum Beginn, Verlauf und Abschluss einer Behandlung mit Ozanimod     Informationsbroschüre für Patienten und Betreuer zur sicheren		

Sicherheits- bedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung	
	Ozanimod ist gemäß FI Abschnitt 4.3 und GI Abschnitt 2 kontraindiziert bei Patienten mit Risiko für symptomatische Bradykardie. Ozanimod ist kontraindiziert bei Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke, eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit erforderlicher stationärer Behandlung oder eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III/IV hatten, sowie bei Patienten mit anamnestisch bekanntem oder aktuell vorliegendem AV-Block 2. Grades, Typ II, oder AV-Block 3. Grades oder Sick-Sinus-Syndrom, es	Anwendung von Ozanimod	
	sei denn, der Patient trägt einen funktionierenden Herzschrittmacher (FI Abschnitt 4.3). Ein Dosissteigerungsschema für die initiale Anwendung von Ozanimod sowie Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Therapie nach Unterbrechung ist in FI Abschnitt 4.2 sowie GI Abschnitt 3 enthalten. Es ist in FI Abschnitt 4.4 sowie GI Abschnitt 2 empfohlen, vor Beginn der Therapie mit Ozanimod ein EKG zur Abklärung kardialer Vorbelastungen durchzuführen.		
	Eine Warnung, dass Ozanimod zur vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz führen kann, ist in FI Abschnitten 4.4 und 5.1 enthalten.		
	Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produkt- information		
	Es wird eine Starterpackung mit den Arzneimitteldosen für die ersten 7 Tage zur Verfügung gestellt, um die Adhärenz zum Dosissteigerungsschema sicherzustellen:		
	Tag 1 – 4: Ozanimod 0,23 mg		
	Tag 5 – 7: Ozanimod 0,46 mg Ab Tag 8: Ozanimod 0,92 mg		
	Die Starterpackung ist sowohl für die Dosissteigerung während der initialen Behandlung als auch für die Wiederaufnahme der Therapie nach Unterbrechung der Therapie konzipiert.		
	Rechtlicher Status		
	Ozanimod unterliegt der Verschreibungspflicht.		

Sicherheits- bedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Schwere Leber-funktionsein-schränkung	Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation  Fachinformation: Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8 und 5.2  Gebrauchsinformation: Abschnitte 2 und 4  Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen  Ozanimod ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung kontraindiziert (Child-Pugh-Klasse C; FI Abschnitt 4.3, GI Abschnitt 2).  FI Abschnitt 4.4 enthält Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion, einschließlich Messung von Transaminasen- und Bilirubinwerten vor Beginn der Behandlung.  FI Abschnitt 4.4 enthält eine Empfehlung, dass die Therapie bei bestätigten signifikanten Leberschäden abzubrechen ist.  Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produktinformation  Keine  Rechtlicher Status  Ozanimod unterliegt der Verschreibungspflicht.	Checkliste für Ärzte zum Beginn, Verlauf und Abschluss einer Behandlung mit Ozanimod Informationsbroschüre für Patienten und Betreuer zur sicheren Anwendung von Ozanimod  Ozanimod
Makulaödem	Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation: Abschnitte 4.4 und 4.8 Gebrauchsinformation: Abschnitte 2 und 4 Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen FI Abschnitt 4.4 enthält Empfehlungen zur Behandlung von Patienten, bei denen Risikofaktoren für das Auftreten eines Makulaödems vorliegen. FI Abschnitt 4.4 enthält die Empfehlung, die Behandlung mit Ozanimod abzubrechen, wenn ein signifikantes Makulaödem bestätigt wurde. Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produktinformation Keine Rechtlicher Status Ozanimod unterliegt der Verschreibungspflicht.	Checkliste für Ärzte zum Beginn, Verlauf und Abschluss einer Behandlung mit Ozanimod     Informationsbroschüre für Patienten und Betreuer zur sicheren Anwendung von Ozanimod

Sicherheits- bedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Maligne Erkrankungen	Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation: Abschnitte 4.3 und 4.4 Gebrauchsinformation: Abschnitt 2 Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen Ozanimod ist bei Patienten mit aktiven malignen Erkrankungen kontraindiziert (FI Abschnitt 4.3, GI Abschnitt 2). FI Abschnitt 4.4 enthält einen Hinweis zur Überwachung von Patienten mit Begleiterkrankungen oder anderen bekannten Risikofaktoren wie z. B. einer vorangegangenen antineoplatischen nichtkortikosteroidhaltigen immunsuppressiven Therapie. FI Abschnitt 4.4 enthält eine Empfehlung, dass Patienten, die mit Ozanimod behandelt werden, davor gewarnt werden sollten, sich ohne geeigneten Schutz dem Sonnenlicht auszusetzen. Des Weiteren enthält der Abschnitt eine Warnung, dass Patienten nicht gleichzeitig mit Phototherapie mit UV-B-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie behandelt werden sollen. Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produktinformation Keine. Rechtlicher Status Ozanimod unterliegt der Verschreibungspflicht.	Checkliste für Ärzte zum Beginn, Verlauf und Abschluss einer Behandlung mit Ozanimod     Informationsbroschüre für Patienten und Betreuer zur sicheren Anwendung von Ozanimod
PRES	Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation  Fachinformation: Abschnitt 4.4  Gebrauchsinformation: Abschnitt 2  Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen  FI Abschnitt 4.4 enthält eine Empfehlung zum Absetzen von Ozanimod, wenn ein PRES vermutet wird.  Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produktinformation  Keine.  Rechtlicher Status  Ozanimod unterliegt der Verschreibungspflicht.	Keine
Embryofetale Toxizität bei exponierten schwangeren Frauen	Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation Fachinformation: Abschnitte 4.3, 4.4, 4.6 und 5.3 Gebrauchsinformation: Abschnitt 2	<ul> <li>Checkliste für Ärzte zum Beginn, Verlauf und Abschluss einer Behandlung mit Ozanimod</li> <li>Informationsbroschüre für Patienten und Betreuer zur sicheren</li> </ul>

Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung	
Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen  Die FI Abschnitte 4.4 und 4.6 sowie GI Abschnitt 2 sehen vor, dass gebärfähige Frauen für den Zeitraum der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach Ende der Behandlung mit Ozanimod zuverlässige Methoden der Empfängnisverhütung anwenden müssen.  Ozanimod ist während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässigen Methoden der Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert.  Daher muss vor Beginn der Behandlung bei gebärfähigen Frauen ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen und sie sollten über das schwerwiegende Risiko für den Fötus informiert werden (FI Abschnitte 4.4 und 4.6 sowie GI Abschnitt 2),  Ultraschalluntersuchungen sind zur Verfügung zur stellen (FI Abschnitt 4.6 sowie GI Abschnitt 2).  Sollte eine Frau während der Behandlung mit Ozanimod schwanger werden, ist die Behandlung abzubrechen und es sollten Untersuchungen zur Überwachung der Schwangerschaft durchgeführt werden (FI Abschnitt 4.6 sowie GI Abschnitt 2).  Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produktinformation  Keine  Rechtlicher Status  Ozanimod unterliegt der Verschreibungspflicht	Anwendung von Ozanimod  Patientenerinnerungs- karte zur Schwanger- schaft	
Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation Fachinformation: Abschnitte 4.3 und 4.4 Gebrauchsinformation: Abschnitt 2 Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen Ozanimod ist kontraindiziert bei Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke, eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit erforderlicher stationärer Behandlung oder eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III/IV hatten (FI Abschnitt 4.3). Während der Behandlung mit Ozanimod sollte der Blutdruck regelmäßig untersucht werden (FI Abschnitt 4.4). Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produktinformation Keine Rechtlicher Status	Keine	
	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen  Die FI Abschnitte 4.4 und 4.6 sowie GI Abschnitt 2 sehen vor, dass gebärfähige Frauen für den Zeitraum der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach Ende der Behandlung mit Ozanimod zuverlässige Methoden der Empfängnisverhütung anwenden müssen.  Ozanimod ist während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässigen Methoden der Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert.  Daher muss vor Beginn der Behandlung bei gebärfähigen Frauen ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen und sie sollten über das schwerwiegende Risiko für den Fötus informiert werden (FI Abschnitte 4.4 und 4.6 sowie GI Abschnitt 2),  Ultraschalluntersuchungen sind zur Verfügung zur stellen (FI Abschnitt 4.6 sowie GI Abschnitt 2).  Sollte eine Frau während der Behandlung mit Ozanimod schwanger werden, ist die Behandlung abzubrechen und es sollten Untersuchungen zur Überwachung der Schwangerschaft durchgeführt werden (FI Abschnitt 4.6 sowie GI Abschnitt 2).  Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produktinformation  Keine  Rechtlicher Status  Ozanimod unterliegt der Verschreibungspflicht.  Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation: Abschnitt 2 and 4.4 Gebrauchsinformation: Abschnitt 4.3 und 4.4 Gebrauchsinformation and 4.4 Ge	

Sicherheits- bedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Risiko eines Darmkarzinoms	Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation	Keine
(CU-Indikation)	Fachinformation: Abschnitte 4.3 und 4.4	
	Gebrauchsinformation: Abschnitt 2	
	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen	
	Ozanimod ist bei Patienten mit aktiven malignen Erkrankungen kontraindiziert (FI Abschnitt 4.3, GI Abschnitt 2).	
	FI Abschnitt 4.4 enthält einen Hinweis zur Überwachung von Patienten mit Begleiterkrankungen oder anderen bekannten Risikofaktoren wie z. B. einer vorangegangenen antineoplatischen nichtkortikosteroidhaltigen immunsuppressiven Therapie.	
	Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produkt- information	
	Keine	
	Rechtlicher Status	
	Ozanimod unterliegt der Verschreibungspflicht.	
Fehlende Informati	onen	
Langfristige kardiovaskuläre	Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation	Keine
Auswirkungen	Keine	
	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen	
	Keine	
	Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produkt- information	
	Keine	
	Rechtlicher Status	
	Ozanimod unterliegt der Verschreibungspflicht.	
Auswirkungen nach Absetzen	Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation	Keine
des Arzneimittels	Fachinformation: Abschnitt 4.4	
	Gebrauchsinformation: Abschnitte 2 und 3	
	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen	
	FI Abschnitt 4.4 sowie GI Abschnitte 2 und 3 enthalten die Warnung auf eine mögliche schwere überschießende Rückkehr der MS-Krankheitsaktivität nach Absetzen der Ozanimod-Therapie sowie Empfehlungen zur Überwachung und zur Behandlung.	
	FI Abschnitt 4.4 enthält einen Hinweis, Patienten bis zu drei Monate nach Ende der Behandlung auf Infektionen zu überwachen.	

Sicherheits- bedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produkt- information	
	Keine	
	Rechtlicher Status	
	Ozanimod unterliegt der Verschreibungspflicht.	
Anwendung bei Patienten	Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation	Keine
>55 Jahre	Fachinformation: Abschnitte 4.2 und 5.2	
	Gebrauchsinformation: keine	
	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen	
	Keine	
	Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produkt- information	
	Keine	
	Rechtlicher Status	
	Ozanimod unterliegt der Verschreibungspflicht.	

AV-Block: atrioventrikulärer Block; EKG: Elektrokardiogramm; FI: Fachinformation;

GI: Gebrauchsinformation; NYHA: New York Heart Association; PML: Progressive multifokale

Leukenzephalopathie; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom; PUVA: Psoralen plus UV-A;

UV: Ultraviolettes Licht

Die in Tabelle 3-25 dargestellten Risikominimierungsmaßnahmen werden in Deutschland umfassend umgesetzt. Die Maßnahmen beinhalten im Einzelnen:

Aufnahme von Risiken in die Fachinformation, Gebrauchsinformation und Informationsmaterialien

Die in Tabelle 3-25 aufgeführten Risiken wurden in der Fachinformation und, wenn zutreffend, in der Gebrauchsinformation beschrieben.

Die Aufnahme der ausgewählten Risiken in den Informations- und Schulungsmaterialien als durchzuführende Risikominimierungsmaßnahme (Tabelle 3-25) folgt den EU-RMP-Vorgaben und wird in Abstimmung mit der nationalen Behörde vorgenommen.

Implementierung der Informations- und Schulungsmaterialien

Es werden Informations- und Schulungsmaterialien in Absprache mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstellt. Alle darauffolgenden Aktualisierungen der deutschen Informations- und Schulungsmaterialien sind im Hinblick auf Format, Inhalt, Notwendigkeit eines aktiven Versands als auch Verteilerkreis mit der nationalen Behörde abzustimmen. Die behördlich genehmigten Schulungs- und Informationsmaterialien sowie die Fach- und Gebrauchsinformation stehen auf einer von BMS erstellten Internetseite

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

(<u>https://www.bms.com/de/our-medicines.html#zeposia</u>) zum Herunterladen oder zur Bestellung zur Verfügung.

Die Informations- und Schulungsmaterialien in Deutschland entsprechen den Anforderungen des Anhangs IID des EPAR und umfassen:

- Schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte;
- Informationsbroschüre für Patienten und Betreuer zur sicheren Anwendung von Ozanimod;
- Checkliste für Ärzte zum Beginn, Verlauf und Abschluss einer Behandlung mit Ozanimod.

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 an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

#### 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.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem EPAR abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Ozanimod bekannt [1, 3].

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 an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

# 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.

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zugrunde. Hierzu gehören insbesondere die Fachinformation und der EPAR einschließlich des darin enthaltenen Risk-Management-Plans.

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

Zur besseren Lesbarkeit wurden bei der Übernahme von Textpassagen aus den Quelldokumenten die Verweise auf andere Abschnitte innerhalb dieser Dokumente in der Regel nicht übernommen.

#### 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. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2020): Zeposia® Hartkapseln (Ozanimod); Fachinformation. Stand: November 2021 [Zugriff: 24.11.2021]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 2. Bristol Myers Squibb Pharma EEIG (2020): Produktinformation Zeposia® Hartkapseln; Stand: November 2021. [Zugriff: 24.11.2021]. URL: <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211118153769/anx\_153769\_de.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211118153769/anx\_153769\_de.pdf</a>.
- 3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2021): Assessment Report: Zeposia; International non-proprietary name: ozanimod; Procedure No. EMEA/H/C/004835/II/0002/G. VERTRAULICH.

# 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 3-26 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 3-26 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 3-26: 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)
Vor E	Behandlungsbeginn mit Ozan	imod	
1	EKG	"Vor Einleitung der Ozanimod- Therapie ist bei allen Patienten ein EKG durchzuführen, um etwaige Vorerkrankungen des Herzens festzustellen." (Abschnitt 4.4, S.1)	Ja
2	Großes Blutbild	"Vor Therapiebeginn mit Ozanimod sollte ein aktuelles (d. h. innerhalb von 6 Monaten oder nach dem Absetzen der vorherigen [] CU-Therapie angefertigtes) großes Blutbild einschließlich der Lymphozytenzahl erstellt werden." (Abschnitt 4.4, S. 2)	Ja
3	Kontrolle der Leberwerte	"Vor Beginn der Ozanimod-Therapie sollten aktuelle (d. h. innerhalb der letzten 6 Monate) Transaminasen- und Bilirubinwerte verfügbar sein." (Abschnitt 4.4, 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)
4	Schwangerschaftstest	"Vor Beginn der Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter über dieses Risiko für den Fötus informiert werden, einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und während der Behandlung sowie für 3 Monate nach Absetzen von Ozanimod eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden []" (Abschnitt 4.4, Seite 3)	Ja, bei weiblichen Patienten im gebärfähigen Alter
5	Test auf VZV und ggf. Impfung gegen VZV	"Bei Patienten ohne dokumentierte Immunität gegen das Varizella- Zoster-Virus (VZV) wird empfohlen, die Impfung gegen VZV vor der Einleitung der Ozanimod-Therapie durchzuführen." (Abschnitt 4.4, S. 3)	Ja
6	Ophthalmologische Untersuchung	"Es wird empfohlen, Patienten mit Diabetes mellitus, Uveitis oder anamnestisch bekannter Retinaerkrankung einer augenärztlichen Untersuchung zu unterziehen, bevor die Behandlung mit Ozanimod begonnen wird, und während der Behandlung Kontrolluntersuchungen durchzuführen." (Abschnitt 4.4, S. 3)	Ja, bei Risikopatienten
Bei E	rstgabe von Ozanimod		
7	Überwachung des Patienten bei Erstgabe von Ozanimod	"Aufgrund des Risikos für eine vorübergehende HF-Abnahme bei Therapiebeginn mit Ozanimod wird bei Patienten mit einer Ruhe-HF von < 55 Schläge pro Minute, AV-Block 2. Grades [Mobitz Typ I] oder einer Vorgeschichte mit Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz nach der Erstgabe eine 6-stündige Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer symptomatischen Bradykardie empfohlen []" (Abschnitt 4.4, Seite 2)	Ja, bei Risikopatienten
Währ	end der Therapie mit Ozanir	mod	
8	Großes Blutbild	"Regelmäßige Kontrollen des großen Blutbildes werden auch während der Therapie empfohlen." (Abschnitt 4.4, 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)
9	Kontrolle der Leberwerte	"Bei Abwesenheit klinischer Symptome sind die Lebertransaminasen- und Bilirubinwerte in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 der Therapie und danach regelmäßig zu überprüfen." (Abschnitt 4.4, S. 2)	Ja
10	Blutdruckmessung	"Der Blutdruck sollte während der Ozanimod-Therapie regelmäßig kontrolliert werden." (Abschnitt 4.4, S. 3)	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Für die Beurteilung der erforderlichen ärztlichen Leistungen, die mit der Gabe von Ozanimod in Verbindung stehen, wurde die Fachinformation mit dem Stand November 2021 genutzt [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie ieweils Ihre Einschätzung. **Falls** 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 3-26 bei.

Aktuell über den EBM nicht abrechenbare, aber zwingend erforderliche ärztliche Leistungen bei der Gabe von Ozanimod sind:

- das für den Facharzt (Gastroenterologe) separat berechenbare EKG zur Abklärung potentieller Vorerkrankungen des Herzens des Patienten vor Behandlungsbeginn (Nr. 1) und
- die Überwachung von Risikopatienten bei Erstgabe von Ozanimod durch den behandelnden Facharzt (Gastroenterologe) (Nr. 7).

Mit Beschluss des Bewertungsausschusses vom 17.11.2021 wird mit Wirkung zum 01.04.2022 eine GOP in den Leistungskatalag aufgenommen, über die Überwachung von Risikopatienten bei Erstgabe von Ozanimod abgerechnet werden kann [2]. Alle anderen ärztlichen Leistungen der Tabelle 3-26 sind bereits über bestehende GOP im EBM abrechenbar.

Virus

Weitere Ausführungen zu diesen Leistungen erfolgen an dieser Stelle daher nicht (vgl. auch Abschnitt 3.3.4).

Durchführung eines EKG zum Ausschluss etwaiger Vorerkrankungen des Herzens

Vor Einleitung der Ozanimod-Therapie ist bei allen Patienten ein EKG durchzuführen, um etwaige Erkrankungen des Herzens festzustellen.

Die Leistung eines EKG beim Gastroenterologen ist derzeit nicht separat über den EBM-Katalog abrechenbar.

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

Es wurde die EBM-Version für das 4. Quartal 2021 genutzt [3].

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.

Als relevante Leistung wurde die Durchführung eines EKG zum Ausschluss etwaiger Vorerkrankungen des Herzens (Nr. 1) identifiziert.

Die Durchführung eines EKG vor der ersten Gabe von Ozanimod ist obligatorisch, um eventuelle Vorerkrankungen des Herzens auszuschließen. Diese Leistung ist bisher nach Anhang I des EBM-Katalogs nicht gesondert berechnungsfähig, da eine elektrokardiographische Untersuchung in der Grund- bzw. Versichertenpauschale enthalten ist [3]. Es handelt sich hierbei jedoch nicht um eine regelhafte Untersuchung, sondern um eine Leistung, die zusätzlich anfällt, wenn sich der Arzt und der Patient für die Therapie mit Ozanimod entscheiden.

#### 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.

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

- 1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2020): Zeposia<sup>®</sup> Hartkapseln (Ozanimod); Fachinformation. Stand: November 2021 [Zugriff: 24.11.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 2. Bewertungsausschuss (2021): Beschluss des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 572. Sitzung am 17. November 2021. [Zugriff: 23.11.2021]. URL: <a href="https://institut-ba.de/ba/babeschluesse/2021-11-17\_ba572.pdf">https://institut-ba.de/ba/babeschluesse/2021-11-17\_ba572.pdf</a>.
- 3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2021): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 4. Quartal 2021. [Zugriff: 01.11.2021]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM\_Gesamt\_-\_Stand\_4.\_Quartal\_2021.pdf.