

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Risankizumab (Skyrizi®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 3 A

Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

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

Stand: 19.12.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl 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	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	67
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	69
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	70
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	70
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	73
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	76
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	81
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	81
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	82
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zusammenfassung der Montreal-Klassifikation für MC	22
Tabelle 3-2: Einteilung des CDAI.....	24
Tabelle 3-3: 5-Jahres-Prognose für die 1-Jahres-Prävalenz des MC in der deutschen erwachsenen Bevölkerung.....	34
Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prognose für die 1-Jahres-Inzidenz des MC in der deutschen erwachsenen Bevölkerung.....	34
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-6: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation und der Population A und B	37
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	39
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	65
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	65
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	67
Tabelle 3-16: Identifizierte und potenzielle Risiken sowie fehlende Informationen bei der Anwendung von Risankizumab und entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung	78
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	83

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Immunpathogenese von CED	15
Abbildung 2: Intensität und Häufigkeit der symptomatischen Krankheitsverläufe von MC... 16	16
Abbildung 3: Lokalisation (L) und Komplikationen (Behaviour, B) des Morbus Crohn anhand der Montreal-Klassifikation.....	23
Abbildung 4: Behandlungsziele für Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung (MC und CU)	27
Abbildung 5: Herleitung der Prävalenz von MC	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CDEIS	Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity
CD28	Cluster of Differentiation 28
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CU	Colitis ulcerosa
DC	Dendritische Zelle (Dendritic Cell)
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EIM	Extraintestinale Manifestation
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FC	Fäkales Calprotectin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFL	Gesundheitsforen Leipzig GmbH
GI	Gastrointestinaltrakt
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HBc	Hepatitis-B-Core
HBs	Hepatitis-B-Surface
HBV	Hepatitis-B-Virus
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IFN	Interferon
IL	Interleukin

Abkürzung	Bedeutung
IOIBD	International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
JAK	Januskinase
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
MAdCAM-1	Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1
MC	Morbus Crohn
MR	Magnetresonanz
n. a.	Nicht verfügbar
NF-κB	Nukleärer Faktor-κB (Nuclear Factor-κB)
NOD2	Nucleotide binding Oligomerization Domain containing 2
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
PDE4	Phosphodiesterase 4
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes)
PZN	Pharmazentralnummer
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
R	Rezeptor
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RMP	Risk-Management-Plan
s.c.	Subkutan
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease
SGB	Sozialgesetzbuch
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
SMAD7	Suppressor of Mothers against decapentaplegic homolog 7
SmPC	Produktinformation (Summary of Product Characteristics)
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
STRIDE	Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease
TB	Tuberkulose
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
T _E	T-Effektorzelle

Abkürzung	Bedeutung
TGF	Transformierender Wachstumsfaktor (Transforming Growth Factor)
Th	T-Helferzellen
Th17-Zellen	T-Helferzellen vom Typ 17
TLR9	Toll-like Rezeptor 9
TNF	Tumornekrosefaktor
Treg	Regulatorische T-Zelle
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Protein 1
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Risankizumab wird gemäß Fachinformation angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (1).

Für das vorliegende Dossier ergeben sich für Risankizumab gemäß den Vorgaben durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die folgenden zwei Populationen mit den nachfolgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT):

- Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn (MC), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen:
 - Ein Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)
- Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen:
 - Ein TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die Festlegung der ZVT in der vorliegenden Indikation war bereits Gegenstand zweier Beratungsgespräche mit dem G-BA (am 28. Juli 2016 [Beratungsanforderung: 2016-B-013] und am 03. März 2017 [Beratungsanforderung: 2016-B-184]) (2, 3). Am 30. September 2021 erfolgte eine erneute Beratung (Beratungsanforderung: 2021-B-230), mit dem vorläufigen Anwendungsgebiet „Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren haben oder diese nicht vertragen haben“. Die ZVT wurde vom G-BA wie folgt festgelegt (4):

- a) „Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

- Ein TNF- α -Antagonist¹ (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)
- b) Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben
- Ein TNF- α -Antagonist¹ (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)⁴

Mit der Empfehlung zur Zulassung der Indikationserweiterung am 15.09.2022 durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) wurde das Anwendungsgebiet angepasst zu: „Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen“. Das Anwendungsgebiet wurde auf erwachsene Patienten beschränkt und zudem umfasst das Anwendungsgebiet nun auch Patienten, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen. Der G-BA hatte bereits in der Beratung am 30. September 2021 (Beratungsanforderung: 2021-B-230) im Zuge der Vergabe der ZVT Stellung zu erwachsenen Patienten sowie Patienten die zuvor ein Biologikum eingenommen haben, bezogen, sodass diese Änderungen keine Auswirkungen auf die vom G-BA vergebene ZVT haben. Der Festlegung der ZVT durch den G-BA wird gefolgt.

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.

¹ Die Anwendungsgebiete der TNF- α -Inhibitoren setzen voraus, dass die Patienten auf eine vollständige und adäquate Therapie mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum (konventionelle Therapie) nicht ausreichend angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation für solche Therapien haben (Fachinformation Humira[®] Stand Januar 2017)⁴.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die verwendeten Informationen wurden der Fachinformation von Risankizumab sowie den finalen Niederschriften zu Beratungsgesprächen beim G-BA entnommen.

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. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Skyrizi® 150 mg Injektionslösung im Fertigen und in einer Fertigspritze (Risankizumab). Stand: November 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-013. 2016.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-184. 2017.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-230. 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Als chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) werden Erkrankungen bezeichnet, bei denen rezidivierende oder permanent aktive Entzündungen des Darms auftreten. Die häufigsten CED sind MC und Colitis ulcerosa (CU). Die Ursachen einer CED sind unklar, eine Prävention oder Heilung ist aktuell nicht möglich (1). Es handelt sich um eine lebenslange Erkrankung mit einem Hauptmanifestationsalter zwischen dem 16. und 35. Lebensjahr, wobei Männer und Frauen gleichermaßen betroffen sind (2, 3).

Während bei der CU die Entzündung auf die Darmschleimhaut begrenzt ist, verläuft beim MC die Entzündung durch alle Gewebsschichten der Darmwand (transmural), wobei es unter anderem zu Darmwandschädigungen kommt (3, 4). Das Befallsmuster und das Ausmaß des Befalls variieren stark; prinzipiell können alle Abschnitte des Gastrointestinaltrakts (vom Mund bis zum Anus) in unterschiedlicher Kombination befallen sein (4). MC ist am häufigsten im terminalen Ileum (Ileitis) und Kolon (Crohn-Kolitis) lokalisiert, aber auch das Ileokolon (Ileokolitis) und der obere Gastrointestinaltrakt können betroffen sein (3, 5). Die Krankheit ist in der Regel durch abdominale Schmerzen, Diarrhö, Gewichtsverlust und Fatigue gekennzeichnet (4, 6-8) und verläuft oftmals in Schüben wobei sich Phasen akuter Schübe mit Phasen der Remission ablösen (9, 10). Im Langzeitverlauf geht die Erkrankung häufig mit irreversiblen Schädigungen des Darms und Komplikationen einher. Am häufigsten treten hierbei die Bildung von Fisteln, Abszessen, Stenosen und Strikturen auf. Fisteln und Strikturen treten bei der Hälfte der MC-Patienten innerhalb der ersten zehn Jahre nach Diagnosestellung auf (9). Auch die Gefahr eines Kurzdarmsyndroms nach (wiederholten) chirurgischen Eingriffen stellt eine Komplikation dar (3, 4, 6). Des Weiteren kann es bei 21 – 47 % der MC-Patienten zu extraintestinalen Manifestationen (EIM), beispielsweise mit Augen-, Gelenk- oder Hautbeteiligung, in seltenen Fällen auch zu Darmkrebs, kommen (3, 4, 6, 9).

Neben der eigentlichen physischen Krankheitslast beeinträchtigt MC vor allem die Lebensqualität, das soziale und psychische Wohlergehen der Betroffenen, sowie deren Fähigkeit den Lebensalltag zu bewältigen, auf signifikante Art und Weise (11). Hospitalisierung, Komplikationen und Operationen stellen Risiken dar, die einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der MC-Patienten haben (9).

Die Ursachen und Entstehung, die Symptomatik und der Verlauf der Erkrankung, die Klassifikation von MC und die resultierende Krankheitslast für die betroffenen Patienten werden im Folgenden dargestellt.

Ätiologie und Pathogenese

Die genauen Ursachen von MC sind noch nicht vollständig geklärt. Die Pathogenese ist komplex und involviert genetische Faktoren, Umwelteinflüsse, eine veränderte Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms und eine Fehlregulation des Immunsystems (12-14).

Bis zu 15 % der MC-Patienten berichten einen familiären Hintergrund der Erkrankung (1). Genomweite Assoziationsstudien haben mittlerweile über 200 Gene identifiziert, die in der Entwicklung einer CED eine Rolle spielen. Zahlreiche dieser Gene sind an Entzündungsprozessen, der Unterscheidung von kommensalen und pathogenen Mikroorganismen, der Aktivierung des angeborenen Immunsystems oder an der Aufrechterhaltung der intestinalen Barriere beteiligt (15, 16). Als bekanntestes Beispiel für MC gilt das Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing 2 (*NOD2*)-Gen. Eine Homozygotie für Varianten des *NOD2* Locus erhöht das Risiko um das 20 – 40-fache an MC zu erkranken (17, 18). Ebenfalls werden genetische Variationen im Interleukin (IL)-23-Signalweg mit einem erhöhten Risiko für CED in Verbindung gebracht (1, 19-21).

Umweltfaktoren gehören zu krankheitsauslösenden und den Verlauf der Erkrankung modulierenden Einflüssen (4). Potenziell mitursächlich sind Faktoren wie häufiger Antibiotikaeinsatz in der Kindheit, fehlendes Stillen als Säugling und Umweltgifte (Pestizide) (22). Auch Rauchen stellt einen Risikofaktor für MC dar und begünstigt einen schweren Krankheitsverlauf, wohingegen eine Rauchentwöhnung den Krankheitsverlauf verbessert (23). Infekte können ebenfalls eine Rolle spielen. So tritt MC häufig nach einer infektiösen Gastroenteritis, einhergehend mit einer gestörten Schleimhautflora (sogenannte Dysbiose), und bei einer erhöhten Anzahl intramukosaler Bakterien auf (24-26). Der erhöhte Konsum industriell hergestellter Lebensmittel und der damit verbundene ansteigende Verzehr von Emulgatoren, Zucker und mehrfach ungesättigten Fettsäuren, sowie die vermehrte Aufnahme tierischer Fette und Proteine sind ebenfalls Faktoren, die Einfluss auf den Krankheitsverlauf von MC haben (22, 23).

Die Einnahme von Antibiotika, Ernährungsumstellungen und die Verwendung von Lebensmittelzusatzstoffen sind Beispiele für Faktoren, die direkt das intestinale Mikrobiom beeinflussen und folglich auch die Reaktivität des intestinalen Immunsystems (27, 28). Pathogene Mikroorganismen von kommensalen Mikroorganismen zu unterscheiden ist die Hauptfunktion des gastrointestinalen Immunsystems. Es reguliert die Verbreitung pathogener Mikroorganismen und bekämpft diese über entsprechende Abwehrmechanismen. Bei MC ist die Schleimhautbarriere gestört, was zu einer erhöhten Durchlässigkeit gegenüber Mikroorganismen führt und die Aktivierung einer Entzündungskaskade zur Folge hat (28, 29).

Bei der Entzündungsreaktion im Darm (Abbildung 1) spielt das proinflammatorische Zytokin IL-23 eine zentrale Rolle (14, 30-32).

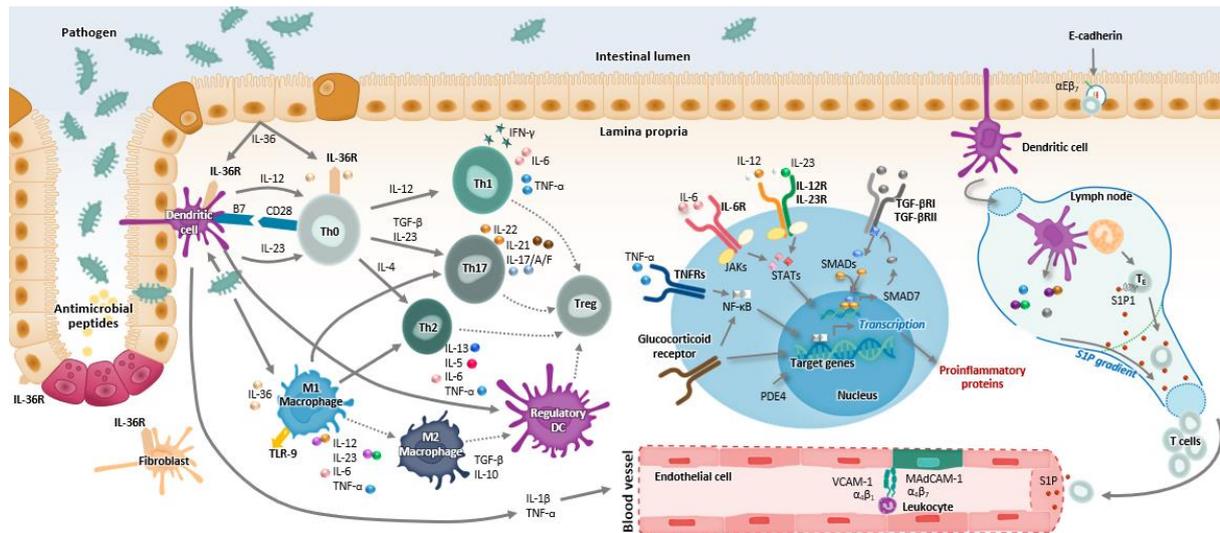


Abbildung 1: Immunpathogenese von CED

D28: Cluster of Differentiation 28; DC: Dendritische Zelle; IFN: Interferon; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; MAdCAM-1: Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule 1; NF- κ B: Nukleärer Faktor- κ B; PDE4: Phosphodiesterase 4; R: Rezeptor; S1P: Sphingosin 1-Phosphat; SMAD7: Suppressor of Mothers against decapentaplegic homolog 7; STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription; T_E: T-Effektorzelle; TGF: Transformierender Wachstumsfaktor; Th: T-Helferzelle; TLR-9: Toll-like Rezeptor 9; TNF: Tumornekrosefaktor; Treg: Regulatorische T-Zelle; VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Protein 1

Quelle: Modifiziert nach (6, 33-35)

IL-23 ist ein entscheidender Faktor für die Erhaltung und die Expansion der proinflammatorischen T-Helferzellen vom Typ 17 (Th17-Zellen) sowie der Aktivierung der $\gamma\delta$ -T- und ILC3-Zellen und der damit verbundenen Entzündungsreaktion (Modul 2). Die unkontrollierte Entzündung führt zu tiefen mukosalen Ulzerationen, die unbehandelt mit Darmbeschwerden sowie Komplikationen einhergehen (36). Durch die Blockade der IL-23-vermittelten Signalkaskade und die Ausschüttung weiterer proinflammatorischer Zytokine kann die Entzündungsreaktion unterbrochen werden, wodurch u. a. eine anhaltende Kontrolle der Erkrankung einschließlich Mukosaheilung sowie eine Verbesserung der Lebensqualität induziert werden (37-40).

Symptomatik und Verlauf des MC

MC ist durch rezidivierende Schübe abdomineller Schmerzen, die oft krampfartig im rechten Unterbauch vorkommen, häufige, über Wochen vorkommende Durchfälle und zunehmenden Gewichtsverlust gekennzeichnet. Außerdem leiden viele Patienten unter Anämie, Übelkeit, Erbrechen oder Appetitlosigkeit. Einige Patienten haben Fieber oder erhöhte Temperatur (4, 6, 41).

Das Krankheitsbild des MC ist heterogen. Die Erkrankung verläuft meistens schubförmig. Zwischen den Schüben leben die Patienten in Remission, die durch die Abwesenheit von Symptomen, aber Zeichen einer aktiven Entzündung, gekennzeichnet ist. Die Intensität und Häufigkeit von Schüben unterscheidet sich von Patient zu Patient. Es gibt Betroffene mit kurzen

Schüben und langen Erhaltungsphasen, genauso wie solche, die unter häufigen und dazu noch starken Schüben mit ausgeprägten, belastenden Symptomen leiden (4, 42). In einer 5-Jahres-Follow-up-Studie (IBSEN-Studie) konnte gezeigt werden, dass etwa 53 % aller MC-Patienten (Abbildung 2) unter chronisch-intermittierenden oder kontinuierlichen Symptomen leiden. Bei 44 % der MC-Patienten besteht eine anfängliche hochaktive Phase, gefolgt von einem Abfall der Intensität der Symptome im weiteren Krankheitsverlauf. Die restlichen MC-Patienten wiesen eine anfänglich mild-aktive Phase gefolgt von einer Zunahme der Intensität der Symptome im weiteren Krankheitsverlauf auf (43).

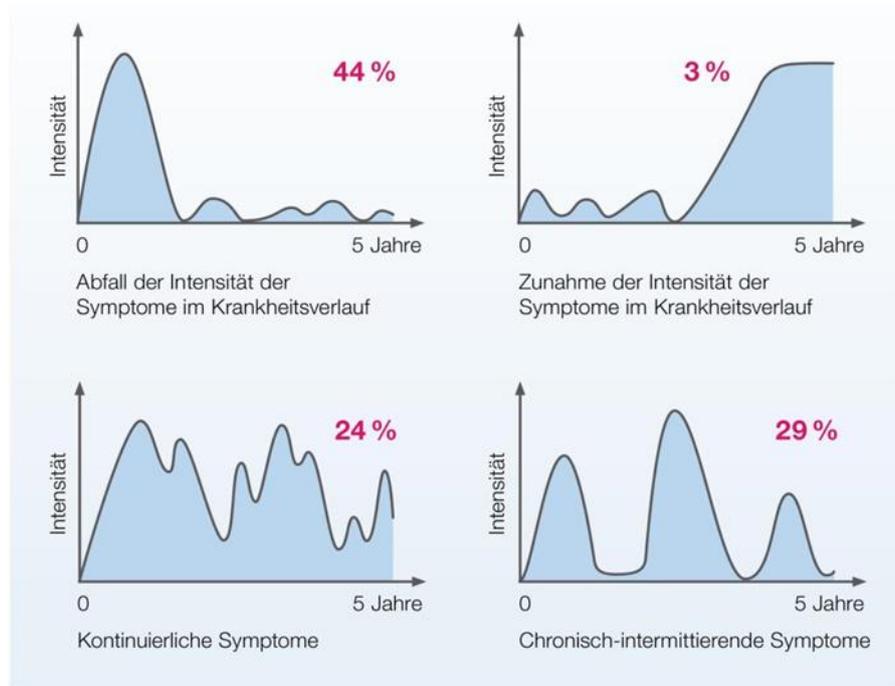


Abbildung 2: Intensität und Häufigkeit der symptomatischen Krankheitsverläufe von MC
MC: Morbus Crohn

Quelle: Modifiziert nach (43)

Komplikationen

MC geht mit einer irreversiblen Schädigung des Darms einher. Je länger die Erkrankung fortschreitet, desto größer wird die Wahrscheinlichkeit von krankheitsbedingten Komplikationen wie Fisteln (penetrierender Verlauf) und/oder Abszessen sowie Stenosen und Strikturen (strikturierender Verlauf) (9). Perianale, enterokutane, enterovaginale, enterovesikale oder enteroenterale Fisteln sind typische Manifestationen und Komplikationen des MC. Die Häufigkeit von Fisteln liegt nach 20 Jahren bei ca. 25 %. Der perianale Befall ist meist Ausdruck eines komplizierten Krankheitsverlaufs, wobei hier der Diagnostik, im Hinblick auf die zu wählende Behandlungsstrategie, eine Schlüsselrolle zukommt (4). Auch im Anfangsstadium kann MC bereits fortgeschrittene und klinisch komplexe Manifestationen mit ausgedehnten oder multiplen jejunioilealen Strikturen, manchmal sogar mit freier Perforation des Dünndarms, großen intraabdominalen Entzündungsherden und tief eindringenden Fisteln

(z. B. Ileosigmoidfistel) aufweisen (44, 45). Burisch et al. zeigt in einer 5-Jahres-Follow-up-Studie (Epi-IBD-Studie), dass innerhalb von fünf Jahren 14 % der Patienten in einen komplizierten Krankheitsverlauf mit der Bildung von Fisteln/Abszessen und Strikturen progredierte (5).

Operationen

Aufgrund der zuvor beschriebenen Komplikationen müssen sich bis zu einem Drittel der MC-Patienten im Laufe der Erkrankung einer Operation unterziehen. (1). Es handelt sich hierbei um keine Behandlungsmethode mit kurativer Zielsetzung, da beim MC viele Darmabschnitte diskontinuierlich befallen sein können. Chirurgische Operationen werden lediglich zur Korrektur von Komplikationen wie beispielsweise Fisteln/Abszessen und Strikturen eingesetzt. Die häufigsten Indikationen für eine chirurgische Resektion sind therapierefraktäre Erkrankungen, Perforationen, anhaltende oder wiederkehrende Obstruktionen, Abszesse, die sich nicht perkutan drainieren lassen, hartnäckige Blutungen, Dysplasien oder Tumore (1). In der Literatur sind unterschiedliche Operationsraten zu finden, wobei in älteren Studien (bis 1998) die Rate zwischen 27 % und 61 % und in neueren Studien zwischen 25 % und 33 % liegt (46). Burisch et al. gibt in der bereits erwähnten Epi-IBD-Studie eine Operationsrate von 22 % an, wobei 62 % dieser MC-Patienten innerhalb des ersten Jahrs nach Diagnosestellung operiert werden mussten (5). Etwa 20 – 40 % der MC-Patienten erleiden nach der Operation symptomatische Rückfälle, endoskopische Befunde sind bei bis zu 90 % der Patienten zu beobachten (47). Das Risiko für einen Rückfall nach einer Operation liegt nach zehn Jahren bei 44 – 55 % (48) und es können entsprechend weitere Operationen notwendig sein (49).

Extraintestinale Manifestationen

Bei 21 – 58,5 % der MC-Patienten entwickeln sich in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität auch EIM, wobei die Tendenz steigend ist (9, 50). In einer populationsbasierten Kohorte von CED-Patienten wurde die Prävalenz und Verteilung der EIM bei MC-Patienten ausgewertet. Hier wurde mit 33 % die Arthritis als häufigste EIM identifiziert. Ebenfalls tritt die aphtöse Stomatitis (10 %), Uveitis (6 %), Erythema nodosum (6 %), ankylosierende Spondylitis (6 %) und Psoriasis (2 %), Pyoderma gangrenosum (2 %) und die primär sklerosierende Cholangitis (1 %) bei MC-Patienten auf (50). Nierensteine treten bei 4 – 23 % der MC-Patienten auf. Auch eine Leberverfettung und die primär sklerosierende Cholangitis können zu jedem Zeitpunkt und in jedem Stadium der Erkrankung auftreten (4). Patienten mit aktivem MC entwickeln in 58,5 % der Fälle EIM, wohingegen Patienten mit inaktivem MC eine EIM-Rate von 40,4 % aufweisen (50). Eine Untersuchung an MC-Patienten in Ungarn ergab eine EIM-Prävalenz von 21,1 % bei einer Erkrankungsdauer von maximal zehn Jahren. Bei mehr als zehn Jahren Erkrankungsdauer wurde eine Prävalenz von 48,9 % angegeben (51). Risikofaktoren einer anhaltenden EIM sind eine aktive Erkrankung und eine positive CED-Familienanamnese (50). Im Anfangsstadium erhöht Rauchen das Risiko eine EIM zu entwickeln. Auch eine Operation in jungen Jahren nach erster Diagnosestellung erhöht bei MC-Patienten das Risiko einer EIM (52).

Krankheitslast

Die Belastung der MC-Patienten durch körperliche Symptome, wie abdominale Schmerzen, Stuhldrang und Diarrhö ist groß. In einer globalen Patientenbefragung mit mehr als

1.360 MC-Patienten gaben mehr als die Hälfte der Patienten an unter Symptomen wie Diarrhö, abdominalen Schmerzen und Stuhldrang zu leiden. Gerade diese Symptome wurden von mehr als 50 % der Patienten auch als Symptome mit dem größten Einfluss auf den Alltag und die Lebensqualität bewertet (8). Eine weitere, aber kleinere Patientenbefragung mit 24 MC-Patienten kommt zu ganz ähnlichen Ergebnissen: Alle 24 MC-Patienten gaben an, unter abdominalen Schmerzen zu leiden. Von Symptomen wie Diarrhö und Stuhldrang waren 88 – 96 % der Patienten betroffen. Auch in dieser Befragung hatten die genannten Symptome den größten Einfluss auf den Alltag und die Lebensqualität der Patienten (7). Der chronische und unvorhersehbare Verlauf der Erkrankung, mit psychisch belastenden und schmerzhaften Symptomen, ist bei den Betroffenen mit erheblichen psychosozialen Belastungen verbunden und bedeutet meist eine jahrzehntelange Beeinträchtigung aller Lebensbereiche. Sportliche Aktivitäten, Reisen, Partnerschaften, die Bewältigung des Berufsalltags und damit die Fähigkeit zur unabhängigen Lebensführung sind eingeschränkt und werden von der Erkrankung stark in Mitleidenschaft gezogen (11). Die Sorge den Stuhldrang nicht kontrollieren zu können, soziale Isolation und die Angst vor Tumoren oder operiert werden zu müssen, bereiten große Sorgen im Umgang mit der Erkrankung (53). Vor allem das Bewusstsein einer unausweichlichen Operation bereitet den MC-Patienten große Sorgen und Ängste. Selbst nach einer Operation, die bei vielen Patienten unumgänglich ist, kann die Krankheit an anderer Stelle des Gastrointestinaltrakts wieder auftreten. Innerhalb von einem Jahr nach dem ersten chirurgischen Eingriff erleiden 20 – 40 %, innerhalb von 5 Jahren 35 – 50 % der Patienten ein Rezidiv (47). Nach zehn Jahren liegt das Risiko für ein Rezidiv bei 44 – 55 % (48) und es können entsprechend weitere Operationen notwendig sein (49). Auf Basis von Krankenhausakten konnte in einer britischen Studie gezeigt werden, dass im ersten Jahr nach Diagnoseerstellung das Risiko an einer Depression oder Ängstlichkeit zu leiden, um das Fünffache im Vergleich zu den Kontrollen erhöht war. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass aufgrund der starken Belastung durch die physischen Symptome, psychische Erkrankungen als Reaktion auf MC auftreten (54) und die Krankheitslast weit über die gastrointestinalen Symptome wie abdominale Schmerzen und häufigen Stuhldrang hinausgeht. Chronischer Stress, Ängstlichkeit und Depressivität gehen meist mit einem schweren, häufig chronisch aktiven Verlauf der Erkrankung einher und stellen Risikofaktoren für ein Rezidiv dar (55-57). Gerade hier kann durch den rechtzeitigen Einsatz von Biologika eine deutlich bessere Lebensqualität erzielt und manche früher nicht vermeidbare Komplikation vermieden werden (2).

Welchen Einfluss eine CED auf das alltägliche Leben hat und mit welchen Beeinträchtigungen MC-Patienten zu kämpfen haben, zeigt die IMPACT-Studie (58). Dabei handelt es sich um eine Befragung von 4.670 CED-Patienten, davon 62 % mit MC. Die Studie zeigt, dass selbst die Phasen zwischen zwei Schüben mit Krankheitssymptomen einhergehen. So gaben 62 % der Patienten an, auch zwischen den Schüben an mindestens einem Tag pro Woche an abdominalen Schmerzen zu leiden. Über 90 % der Patienten gaben an, während eines Schubes mindestens 1 x täglich unter Diarrhö zu leiden, zwischen zwei Schüben waren es immer noch 61 % (58). Darüber hinaus litten 50 % der Patienten während eines Schubes täglich unter Fatigue. In der Zeit zwischen zwei Schüben waren es täglich immer noch 20 % und an zumindest einem Tag pro Woche fühlten sich 83 % müde (58). Die Fatigue geht mit zum Teil erheblichen

Auswirkungen auf die Lebensqualität und die berufliche Leistungsfähigkeit einher. Sie äußert sich durch das Gefühl allgemeiner, anhaltender Schwäche, rasche Ermüdbarkeit, Konzentrationsstörung und verminderte physische und psychische Belastbarkeit (4). Bedingt durch die Fatigue (51 % der Fälle), aber auch durch Arzttermine (49 % der Fälle) und schmerzhafte Bauchkrämpfe (44 % der Fälle) führt eine CED-Erkrankung zu erheblichen Fehlzeiten am Arbeitsplatz, die in 40 % der Fälle auch berufliche Anpassungen erforderten (58).

Da es bisher keine Heilung für MC gibt, sind MC-Patienten ein Leben lang den krankheitsbedingten Belastungen ausgesetzt, die sich auch negativ auf ihre Lebensqualität auswirken (11, 12, 53). Einfluss auf die Lebensqualität nehmen hierbei sowohl die physiologischen als auch die psychologischen Faktoren der Erkrankung (59). Die MC-Erkrankung wirkt sich erheblich auf das Leben der Patienten aus, wobei viele für sich eine „neue Normalität“ akzeptieren (60). Durch eine Therapie lässt sich die Lebensqualität jedoch verbessern (11). Viele MC-Patienten sprechen zwar auf die Behandlung an, sind allerdings nicht immer symptomfrei. Folglich leiden diese Patienten weiterhin zu einem gewissen Grad unter Symptomen wie abdominale Schmerzen, Fatigue und weichem Stuhlgang (58). Viele Patienten erleben weiterhin schlechte bis sehr schlechte Tage, die von Schüben und der Schwierigkeit die Symptome in den Griff zu bekommen, geprägt sind (61). Dies kann die negativen Auswirkungen von MC auf die Lebensqualität weiter verschärfen (11). Für die Bestimmung der Lebensqualität stehen bei MC generische und krankheitsspezifische Fragebögen wie z. B. der Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) zur Verfügung (53, 62).

Diagnose, Klassifikation und Schweregradeinteilung

Diagnose/Differenzialdiagnostik und Klassifikation

Diagnose

Die Diagnosestellung von MC ist komplex, da die Erkrankung durch ein heterogenes Bild diverser Phänotypen gekennzeichnet ist. Es gibt keine diagnostische Untersuchung, die alleine als Goldstandard herangezogen werden kann. Die Diagnose eines MC basiert immer auf Ergebnissen verschiedener diagnostischer Verfahren. Klinische Kriterien basieren auf der klinischen Anamnese und körperlichen Untersuchung, Laboruntersuchungen, der bildgebenden Diagnostik, der Endoskopie und sonographischen/radiologischen Techniken. Pathomorphologische Kriterien ergeben sich aus der Aufbereitung von Operationspräparaten und der Biopsieentnahme bei der Endoskopie. Basierend auf der Zusammenschau dieser Kriterien erfolgt die Diagnose eines MC. Die Identifikation des Befallsmusters, welches bei MC stark variieren kann, ist von großer Bedeutung, da im weiteren Verlauf die Wahl und Intensität der Therapie hiervon abhängen (4, 42).

Klinische Untersuchung/Anamnese

Bei Erstdiagnose sollte die Anamnese eine detaillierte Erfragung über Art und Beginn der Symptome, Vorbefunde, Reiseanamnese, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Kontakte mit

infektiösen Durchfallerkrankungen, Raucheranamnese, Familienanamnese, Medikamentenanamnese und den Impfstatus beinhalten. Auch die Erfassung von EIM sowie von perianalen Abszessen, Fisteln und Analfissuren sollten Teil der Anamnese und der umfassenden körperlichen Untersuchung sein (4).

Laboruntersuchungen

Neben dem Blutbild berücksichtigt die initiale Labordiagnostik bei MC-Patienten insbesondere Parameter des Eisenhaushalts, Nierenfunktionsparameter, Transaminasen, Cholestaseparameter und inflammatorische Marker, vor allem das C-reaktive Protein (CRP). Bisher steht kein Biomarker zur Verfügung, mit dessen Hilfe MC eindeutig identifiziert werden könnte (4). CRP ist kein spezifischer MC-Parameter, da erhöhte CRP-Werte beispielsweise auch bei Entzündungsprozessen wie Diabetes, Gewebeschäden und Herz-Kreislaufkrankungen auftreten können, welche nicht dem gastrointestinalen Trakt zugewiesen werden können (63-66). Erhöhte CRP Werte gehen neben den klinischen Symptomen einer MC-Erkrankung in der Verlaufskontrolle mit einem erhöhten Risiko eines Rezidivs einher (4, 67). Das CRP kann entsprechend in der Verlaufsbeurteilung zur Risikoabschätzung eines Rückfalls hilfreich sein (4). Das Serum CRP wird oft gemeinsam mit dem Crohn's Disease Activity Index (CDAI) (Abschnitt Schweregradeinteilung) betrachtet, da es zumindest annäherungsweise mit der durch klinische und endoskopische Aktivitätsindizes erfassten Krankheitsaktivität korreliert (68). Neben dem CRP gilt trotz des Fehlens validierter Cut-off-Werte die Bestimmung des fäkalen Calprotectin (FC) ebenfalls als Standardtest zur Beurteilung der Krankheits schwere und kann insbesondere bei der Überwachung der Krankheitsaktivität, des Rezidiv, des Therapieansprechens und der patientenberichteten Endpunkte (Patient Reported Outcomes, PRO) hilfreich sein (9).

Um eine Abgrenzung der Symptomatik gegenüber infektiösen Ursachen zu erreichen, sollten in der initialen Diagnostik die häufigsten Erreger gastrointestinaler Entzündungen, insbesondere *Campylobacter spp.*, *Escherichia coli* 0157:H7 und *Clostridium difficile* ausgeschlossen werden. Da insbesondere eine Ko-Infektion mit *Clostridium difficile* mit einem schweren Verlauf und einer erhöhten Mortalität einhergeht, sollte diese intestinale Infektion ausgeschlossen werden (4, 69, 70).

Bildgebende Verfahren

Endoskopische Untersuchungen mit Histologiegewinnung gelten unter den bildgebenden Verfahren als Goldstandard und geben Aufschluss über die Ausdehnung der Entzündung und helfen bei der Beurteilung der Krankheitsaktivität (4, 71). Mittels endoskopischer Untersuchung des Dickdarms (Ileokoloskopie) mit Stufenbiopsien können beispielweise MC-typische Veränderungen, wie der diskontinuierliche Befall und fissurale Ulzerationen, detektiert werden und somit Aussagen zur Lokalisation und zum Schweregrad der Entzündung gemacht werden (4, 72). Auch der Schweregrad von Stenosen im Bereich des Kolons und des terminalen Ileums kann mittels Endoskopie eingeschätzt werden (4). Um ein Therapieansprechen zu quantifizieren, Krankheitsverläufe zu optimieren und Therapieoptionen patientenindividuell zu priorisieren, ist die Anwendung endoskopischer und klinischer Aktivitätsscores hilfreich (4, 73, 74). Es ist allgemein anerkannt, dass die Mukosaheilung, auch

als endoskopische Heilung bezeichnet, den Verlauf von MC begünstigt, indem sie die Rückfallraten, das Risiko von irreversiblen Darmschädigungen, Hospitalisierungsraten und die Notwendigkeit von Operationen verringert (75-80). Im Vergleich zu 43 % der Patienten, die keine Mukosaheilung erzielen, erreichen 69 % der Patienten, die eine Mukosaheilung erzielen, auch eine klinische Langzeitremission (78). Die International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD), ein internationales Gremium von CED-Experten, hat Empfehlungen auf der Grundlage eines Evidenz-basierten Expertenkonsensus veröffentlicht (sogenannte Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease [STRIDE]-Konsensus). In diesen Empfehlungen wird die Mukosaheilung als langfristiges Therapieziel definiert, verbunden mit der Empfehlung, die Therapie ggf. anzupassen, wenn das Ziel nicht erreicht werden kann (74). Die Mukosabeschaffenheit kann beispielsweise mittels des Simple Endoscopic Score for Crohn`s Disease (SES-CD) beurteilt werden. Der SES-CD ist ein vereinfachter endoskopischer Aktivitätsindex und basiert auf der Beurteilung von fünf definierten Darmabschnitten bei denen das Vorhandensein von Ulzerationen, ulzerierte Oberfläche, entzündete Oberfläche sowie Stenosen, jeweils bezogen auf das jeweilige Darmsegment, beurteilt werden.

Initial ist auch eine Dünndarmdiagnostik obligatorisch, um die Lokalisation und Ausdehnung von MC zu evaluieren. Hier kommt die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie zum Einsatz, aber auch eine Magnetresonanz (MR)- und Computertomographie (CT)-Enterographie und/oder bei guter Beurteilbarkeit auch eine Sonographie (4, 42).

Fisteln und Abszesse können mittels MR-Diagnostik und Darmsonographie mit hoher Sensitivität und Spezifität detektiert werden (81).

Differenzialdiagnose

Die Gruppe der CED ist heterogen und umfasst verschiedene Erkrankungen wie z. B. MC, Colitis und CU, bei denen Überlappungen in den Krankheitsmerkmalen vorliegen können und Differenzialdiagnostik erfordern (4, 12). Im Vergleich zur CU, die ausgehend vom Rektum zum proximalen Kolon verläuft, können bei MC viele Darmabschnitte betroffen sein. Ein Befall des Dünndarms oder des oberen Gastrointestinaltrakts tritt nur bei MC-Patienten auf. Auch die Entzündung unterscheidet sich, während sie bei einer CU auf die Darmschleimhaut begrenzt ist, verläuft sie bei MC dagegen durch alle Gewebsschichten der Darmwand. Zudem unterscheidet sich die Ausprägung der Symptome bei den beiden Krankheitsbildern. Beispielsweise ist das Fehlen von rektalem Blutabgang oder schmerzhaftem Stuhldrang (Tenesmen) typisch für MC (4, 6). Bei der Differenzialdiagnostik sollte außerdem eine Abgrenzung der Beschwerden gegenüber einer funktionellen Reizdarmsymptomatik bzw. eines Reizdarmsyndroms, erfolgen, da die Symptome sehr ähnlich sein können (4, 82). Zur Unterscheidung können Symptome (Gewichtsverlust, Fieber), EIM und Laborwertveränderungen (z. B. Calprotectin) dienen (4, 82, 83).

Klassifikation

Aufgrund des heterogenen Erscheinungsbilds von MC, dient eine phänotypische Klassifikation, basierend auf Schweregrad und Lokalisation der Entzündung, Ärzten als Hilfestellung für die

Behandlung (84). Eine solche Klassifikation wurde erstmals 1998 entwickelt (Vienna-Klassifikation) und ist seit 2003 nach Modifikationen unter dem Namen Montreal-Klassifikation bekannt (84). Die Montreal-Klassifikation berücksichtigt das Alter bei Diagnosestellung, die Lokalisation der Erkrankung sowie das Krankheitsverhalten (Tabelle 3-1 und Abbildung 3).

Tabelle 3-1: Zusammenfassung der Montreal-Klassifikation für MC

Alter bei Diagnosestellung (A)			
A1	16 Jahre oder jünger		
A2	17 – 40 Jahre		
A3	>40 Jahre		
Lokalisation (L)		Oberer GI Modifikator (L4)	
L1	Terminales Ileum	L1 + L4	Terminales Ileum + Oberer GI
L2	Kolon	L2 + L4	Kolon + Oberer GI
L3	Ileokolon	L3 + L4	Ileokolon + Oberer GI
L4	Oberer GI		
Krankheitsverhalten (Behaviour, B)		Perianaler Modifikator (p)	
B1	Nicht strikturierend, nicht penetrierend	B1p	Nicht strikturierend, nicht penetrierend + perianal
B2	Strikturierend	B2p	Strikturierend + perianal
B3	Intern penetrierend	B3p	Penetrierend + perianal
GI: Gastrointestinaltrakt; MC: Morbus Crohn			
Quelle: (84)			

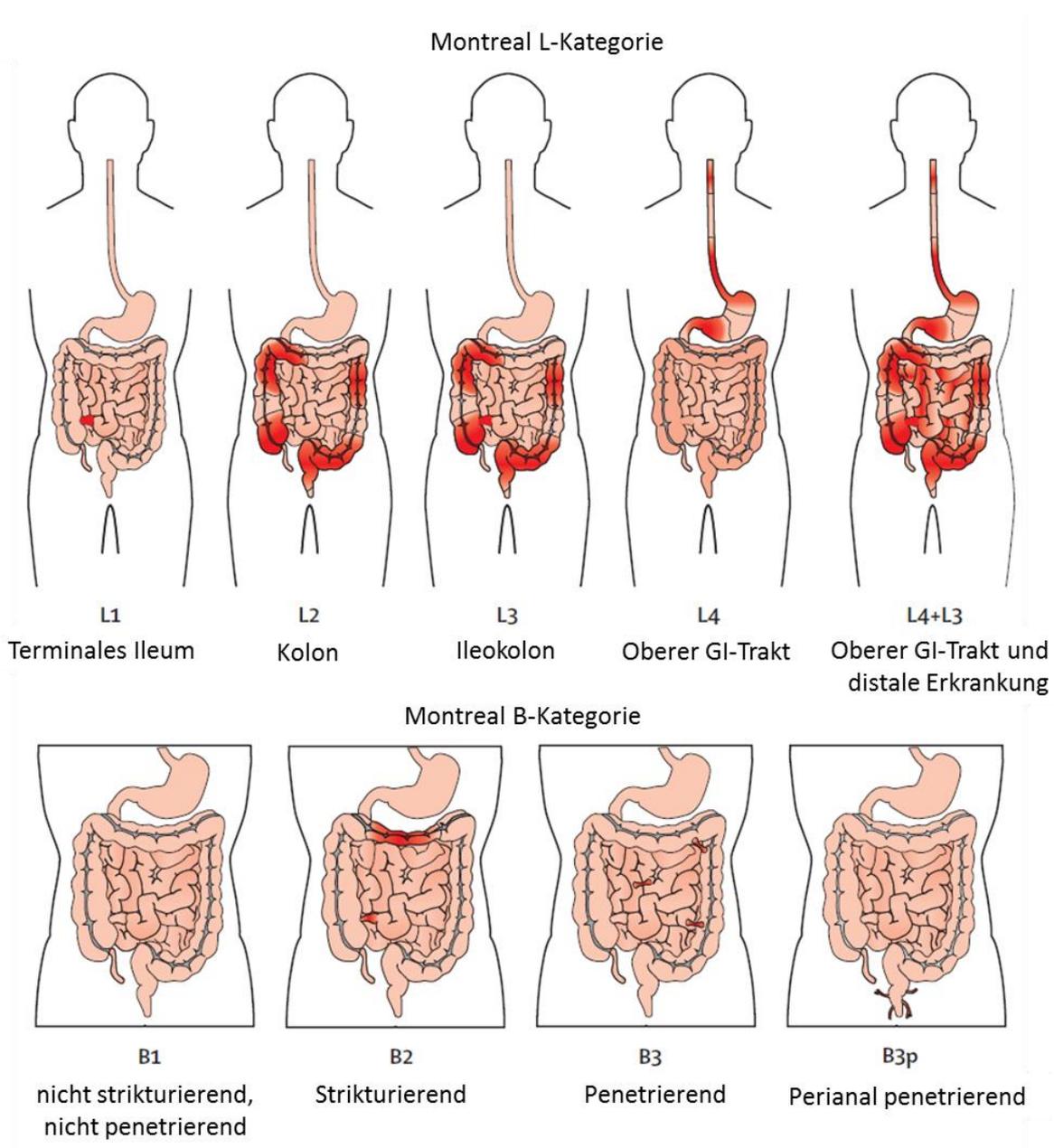


Abbildung 3: Lokalisation (L) und Komplikationen (Behaviour, B) des Morbus Crohn anhand der Montreal-Klassifikation

GI: Gastrointestinaltrakt

Quelle: (12)

Schweregradeinteilung

Einen Goldstandard zur Beurteilung des Schweregrads bzw. der Krankheitsaktivität gibt es nicht (85). Zur Diagnose oder während der Beobachtung der Symptome kann die Krankheitsaktivität sowie die Schwere der Erkrankung über verschiedene Scores ermittelt

werden. Ein gängiger Score zur Einschätzung der Krankheitsaktivität und des Schweregrads bei MC ist der CDAI (86).

Der CDAI basiert auf acht klinischen Variablen, die patientenberichtete Symptome (Stuhlfrequenz, abdominaler Schmerz, Allgemeinbefinden), ärztliche Befunde (Komplikationen, abdominelle Resistenzen), Untersuchungen (Hämatokrit, Körpergewicht) sowie Medikamentennutzung (Antidiarrhoika) umfassen. Die Symptome werden vom Patienten in einem über sieben Tage geführten Tagebuch festgehalten. Zur Berechnung des Gesamt-CDAI werden die Werte für die Einzelvariablen mit entsprechenden Koeffizienten multipliziert und anschließend summiert. Steigende Werte des CDAI implizieren eine verstärkte Krankheitsaktivität (87). Eine mäßige oder hohe Krankheitsaktivität ist üblicherweise definiert mit einem Score von > 220 Punkte (73). Die klinische Remission (auch als symptomatische Remission bezeichnet) wird durch einen Score von < 150 Punkte und das klinische Ansprechen (auch als symptomatisches Ansprechen bezeichnet) durch eine Verbesserung um ≥ 100 Punkte definiert (Tabelle 3-2) (73, 88, 89).

Tabelle 3-2: Einteilung des CDAI

Kriterium	CDAI
Remission	< 150 Punkte
Mäßig bis hohe Krankheitsaktivität	> 220 Punkte
Ansprechen	Verbesserung um ≥ 100 Punkte
Rezidiv	> 175 Punkte
CDAI: Crohn`s Disease Activity Index Quelle: (73, 88)	

Des Weiteren werden zur Beurteilung der Krankheitsschwere weitere Parameter wie CRP, FC, PRO, endoskopische Indizes, wie der SES-CD oder der Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) herangezogen (4, 73, 85).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Risankizumab sind erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (90). Diese Patienten werden, durch Vorgabe des G-BA, in die folgenden zwei Populationen eingeteilt:

- Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

- Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

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.

MC ist durch ein heterogenes Krankheitsbild gekennzeichnet. Das Befallsmuster und das Ausmaß des Befalls variieren stark, es können alle Abschnitte des Gastrointestinaltrakts (vom Mund bis zum Anus) in unterschiedlicher Kombination befallen sein sowie alle Gewebsschichten der Darmwand (4, 6). Die Erkrankung belastet die Patienten nicht nur physisch durch abdominale Schmerzen, Diarrhö, Gewichtsverlust und Fatigue (4, 6-8), sondern schränkt diese oftmals in sämtlichen Lebensbereichen ein (11, 91). Die Betroffenen fühlen sich in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt (11, 53). MC hat einen progressiven, destruktiven Krankheitsverlauf. Um Krankheitsschübe und Komplikationen im Darmbereich (wie z. B. Bildung von Fisteln und Abszessen) zu vermeiden ist bei Krankheitsbeginn eine sofortige und langfristige Behandlung notwendig (9). Durch die Zulassung von Biologika haben sich die Behandlungsoptionen von CED-Patienten drastisch verbessert (92, 93). Für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC sind momentan in Deutschland unter den Biologika die beiden TNF-Inhibitoren Adalimumab und Infliximab (94, 95), der Integrin-Inhibitor Vedolizumab (96, 97) und der IL-12/-23-Inhibitor Ustekinumab (98) zugelassen. Seit der Zulassung von Ustekinumab im Jahr 2016 hat sich die Therapielandschaft nicht weiterentwickelt. Trotz der immensen Fortschritte, die in den letzten Jahren im Bereich der Therapien der chronischen Darmerkrankungen gemacht wurden, besteht weiterhin ein hoher Bedarf an hochwirksamen Therapien mit gutem Nebenwirkungsprofil (99).

Therapieziele

In den letzten 20 Jahren haben sich die Therapieoptionen und das Verständnis von MC weiterentwickelt und so haben sich auch das Therapiemanagement und die damit verbundenen Therapieziele geändert (100). Viele Patienten, die durch eine Therapie zwar eine Symptomkontrolle erreichen konnten, können immer noch eine bestehende, relevante Entzündung des Darms aufweisen, was mit einem schlechteren Langzeitergebnis hinsichtlich klinischer Langzeitremission, Schubhäufigkeit, Rezidiven, Hospitalisierungen, Operationen sowie der Lebensqualität verbunden ist (75-80, 101-104). Diese Erkenntnis hat zur Entwicklung der Diskussion der Behandlungsstrategie von der alleinigen Symptomkontrolle (klinische Remission) zur steroidfreien klinischen Remission und vollständigen Krankheitskontrolle

(klinische und endoskopische Remission) geführt. Das Ziel ist somit nicht nur eine Symptomkontrolle, sondern die Progression der Erkrankung langfristig aufzuhalten und Schädigungen des Darms zu verhindern (105, 106). Dies macht eine strenge Überwachung von Symptomen und Entzündungsanzeichen erforderlich (106). Ähnlich wie bei anderen chronischen entzündlichen Erkrankungen wie z. B. der rheumatoiden Arthritis sind neue Therapiestrategien entstanden, die dies ermöglichen, wie beispielsweise der sogenannten Treat-to-Target-Ansatz (106). Der Treat-to-Target-Ansatz beinhaltet ein mit dem Patienten abgestimmtes Behandlungsziel. Die Therapie wird so lange begleitet und angepasst bis dieses Behandlungsziel erreicht wird (106, 107). Im Jahr 2015 hat die STRIDE-Initiative der IOIBD erstmals basierend auf dem Treat-to-Target-Ansatz Empfehlungen für Therapieziele für Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung publiziert (107). Das Konzept sieht ein proaktives Management vor, um Einschränkungen und Schädigungen des Darms zu vermeiden, mit den kurz-, mittel- und langfristigen Therapiezielen klinisches Ansprechen, klinische Remission/PRO Remission und der Messung von CRP und FC, als zusätzliche Kontrolle der Entzündung, sowie der Mukosaheilung (106, 107). Die Mukosaheilung gewinnt zunehmend an Bedeutung als Therapieziel, da die Mukosaheilung die Prognose der MC-Erkrankung begünstigt, indem sie die Rückfallraten, die Hospitalisierungsraten und die Notwendigkeit von Operationen verringert und mit einer verminderten Schubhäufigkeit sowie einer verbesserten Lebensqualität einhergeht (75-80, 102-104). So zeigen Analysen zur Langzeitremission, dass 69 % der Patienten, die eine Mukosaheilung erreichten, auch vermehrt eine klinische Langzeitremission erreichten; bei Patienten die keine Mukosaheilung erzielten, waren es dagegen nur 43 % (78). Doch selbst bei Erreichen einer klinischen Remission ist eine Entzündung der Mukosa mit langfristigen krankheitsbedingten Komplikationen, Schüben und Operationen verbunden (74). Die STRIDE-Initiative hat ihre Empfehlungen 2021 überarbeitet und aktualisiert (STRIDE-II) (74). Die zuvor definierten Therapieziele wurden erneut bestätigt und als langfristige Therapieziele wurde in 2021 zusätzlich die Normalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie die Abwesenheit von Beeinträchtigungen definiert (Abbildung 4).

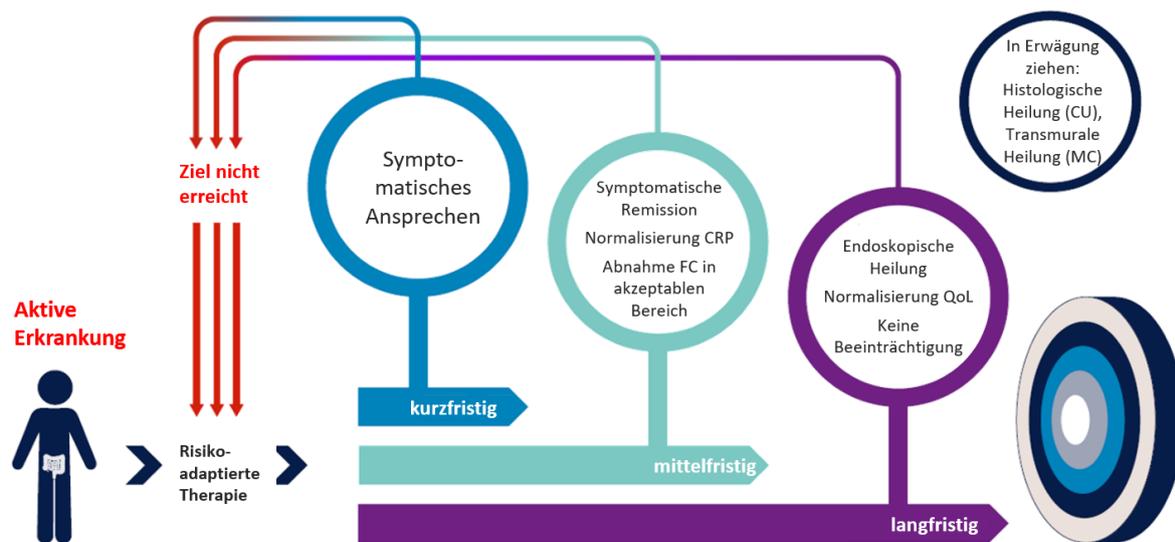


Abbildung 4: Behandlungsziele für Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung (MC und CU)

CRP: C-reaktives Protein; CU: Colitis ulcerosa; FC: Fäkales Calprotectin; MC: Morbus Crohn; QoL: Lebensqualität

Quelle: Modifiziert nach (74)

Um das Erreichen der Therapieziele zu überprüfen und den Krankheitsverlauf zu überwachen, stehen verschiedene Messinstrumente zur Verfügung wie beispielsweise der in Abschnitt 3.2.1 beschriebene CDAI. Eine gängige Operationalisierung der klinischen Remission ist ein CDAI-Score (Abschnitt 3.2.1 Schweregradeinteilung) von < 150 Punkten (73, 88). Von der EMA und dem STRIDE-Konsensus wird die Erhebung der Symptomatik anhand des PRO-2 empfohlen, der sich aus den Items abdominale Schmerzen sowie Stuhlfrequenz des CDAI zusammensetzt (3, 74). Anhand der Endoskopie kann die Ausdehnung der Entzündung im Darm beurteilt werden. Die Endoskopie gilt unter den bildgebenden Verfahren als Goldstandard und hilft bei der Beurteilung der Krankheitsaktivität (71, 106). Für MC-Patienten werden für die Beurteilung der Mukosabeschaffenheit die beiden Scoring Systeme SES-CD und CDEIS herangezogen (4, 73, 106). Mit Hilfe dieser Scoring Systeme kann zur Beurteilung der Mukosaheilung das endoskopische Ansprechen, die endoskopische Remission, die ulcusfreie Endoskopie und die tiefe Remission betrachtet werden.

Für den deutschen Versorgungsalltag sind insbesondere die Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) relevant. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie von 2021 soll das Ziel einer Langzeittherapie die Erhaltung der steroidfreien klinischen Remission mit einer Normalisierung der Lebensqualität sein. Die steroidfreie Remissionserhaltung impliziert, dass die Remission ohne systemische Kortikosteroide erhalten wird (4). Es konnte gezeigt werden, dass unter der Langzeitanwendung von Kortikosteroiden vermehrt schwere Nebenwirkungen wie z. B. Hypertonie, Diabetes, Osteoporose und Katarakte auftreten sowie das Infektionsrisiko

erhöht ist (108-110), daher eignen sich diese nicht für eine Remissionserhaltung. Neben der steroidfreien klinischen Remission sowie der Normalisierung der Lebensqualität sind die klinische Remission und die Reduktion von MC-bedingten Komplikationen, wie z. B. Hospitalisierungen oder Operationen, zudem Ziele der Therapie. In diesem Zusammenhang wird auch die Mukosaheilung hervorgehoben, da eine Heilung der Mukosa mit geringeren Raten von Hospitalisierungen und Operationen sowie einer verminderten Schubhäufigkeit und verbesserter Lebensqualität einhergeht (102-104). Durch therapeutische Optionen wie Biologika und Immunsuppressiva, die eine Mukosaheilung ermöglichen, werden gemäß S3-Leitlinie zunehmend neue Behandlungsalgorithmen diskutiert, die eine Intensivierung der Therapie mit der Intention der Mukosaheilung beinhalten (4). Die europäische Leitlinie der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), die ebenfalls für den deutschen Versorgungsalltag relevant ist, unterstreicht die Wichtigkeit der Mukosaheilung und empfiehlt deren Erhebung im Therapie- und Krankheitsverlauf (76). Als kurzfristiges Therapieziel definiert die ECCO zudem das Erreichen einer Remission und als langfristiges Therapieziel diese zu erhalten (73).

Durch das immer bessere Verständnis der Erkrankung sowie der Zulassung neuer Therapien entwickeln sich die Therapieziele kontinuierlich weiter. Langfristige Therapieziele der verschiedenen Leitlinien umfassen neben der klinischen Remission Steroidfreiheit, Normalisierung der Lebensqualität und Mukosaheilung (4, 73, 74, 76).

Aktuelle Therapieoptionen

Bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC empfehlen die deutsche S3-Leitlinie sowie die europäische Leitlinie der ECCO eine initiale Therapie mit konventionellen Therapien (4, 73). Hierunter wird im Kontext der Remissionsinduktion eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden verstanden; im Kontext der Erhaltung der Remission eine Therapie mit Immunsuppressiva wie Methotrexat oder Azathioprin. Gemäß den beiden Leitlinien sollten Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend ansprechen bzw. diese nicht vertragen, mit TNF-Inhibitoren, Ustekinumab (IL-12/-23-Inhibitor) oder Vedolizumab (Integrin-Inhibitor) behandelt werden. Eine Priorisierung für einen bestimmten Wirkstoff wird hierbei nicht vorgenommen (4, 73). Diese Therapien können gemäß Fachinformation in Abhängigkeit des Ansprechens in zwei verschiedenen Dosierungen bzw. Dosierungsintervallen verabreicht werden (94-98). Die Anpassung der Dosierung bzw. des Dosierungsintervalls stellt gemäß der deutschen S3-Leitlinie ein wichtiges Instrument der Therapieoptimierung für die bestehenden Therapien dar (4). Dies spiegelt sich auch im Therapiealltag wider (4). So wird beispielsweise ein Großteil der Patienten, die Ustekinumab erhalten, mit einer Erhaltungsdosis von 90 mg alle 8 Wochen behandelt (111-113).

Darüber hinaus empfiehlt die Leitlinie der ECCO Patienten, die unzureichend auf TNF-Inhibitoren angesprochen haben, mit Vedolizumab oder Ustekinumab zu behandeln (73). Die deutsche S3-Leitlinie spricht keine generelle Empfehlung für die konkrete Wahl eines weiterführenden Biologikums bei Patienten, die unzureichend auf TNF-Inhibitoren angesprochen haben, aus. Bei einem sekundären Wirkverlust kann in Abhängigkeit der Präsenz von Antikörpern gegen die Medikamente und in Abhängigkeit der Wirkstoffspiegel (reaktives

therapeutisches Drug Monitoring [TDM]) unter anderem ein Wechsel des TNF-Inhibitors oder ein Klassenwechsel erfolgen (4).

In vereinzelt Situationen wie z. B. dem Vorliegen von Fisteln oder bei einem isolierten Befall der Ileozökalregion in Kombination mit einem fehlenden Ansprechen auf Kortikosteroide können chirurgische Maßnahmen notwendig bzw. sinnvoll sein (4, 114). Jedoch handelt es sich hierbei grundsätzlich um eine patientenindividuelle Option (4).

Therapeutischer Bedarf

MC ist eine chronische Erkrankung, die im Langzeitverlauf häufig mit Komplikationen wie z. B. Bildung von Fisteln, Abszessen und Stenosen einhergeht und führt somit zu einer irreversiblen Schädigung (3, 4, 6). Um Komplikationen und Krankheitsschübe zu vermeiden ist bei Krankheitsbeginn eine sofortige und langfristige Behandlung notwendig (9). Die Erkrankung belastet die Patienten nicht nur physisch durch abdominale Schmerzen, Diarrhö, Gewichtsverlust und Fatigue (4, 6-8), sondern beeinträchtigt auch die Lebensqualität, das soziale und psychische Wohlergehen der Betroffenen, sowie die Fähigkeit den Lebensalltag zu bewältigen stark (11). Auch fünf Jahre nach Diagnose ist MC mit einer signifikanten Morbidität verbunden. So mussten beispielsweise 36 % der Patienten in einer prospektiven populationsbasierten Kohorte von CED-Patienten (488 MC-Patienten aus 29 europäischen Zentren) aufgrund ihrer Erkrankung hospitalisiert werden. Im Median erfolgte die erste Hospitalisierung bereits nach sechs Monaten. Eine Operation benötigten 22 % der Patienten (5). Unter den derzeitigen Therapien erreichen nur ca. 30 – 60 % der Patienten eine Remission (115). Entsprechend ist der Bedarf an wirksamen Therapien bei Patienten mit MC weiterhin hoch.

In Deutschland basiert die medizinische Behandlung von MC auf der Verwendung von Kortikosteroiden und Immunsuppressiva (4, 73). Kortikosteroide wurden seit ihrer Zulassung in den 1950ern breit für die Induktion einer Remission verwendet. Es gibt bisher keine Daten, die ihre Verwendung für die Erhaltung der Remission unterstützen. Gerade für eine Langzeitanwendung ist das Nebenwirkungsprofil dieser Medikamente ein Problem (1). Zudem zeigen Kortikosteroide keine Effektivität in der Remissionserhaltung (4, 73). Daher werden diese von der aktuellen S3-Leitlinie sowie der europäischen Leitlinie der ECCO auch nicht für die Remissionserhaltung empfohlen (4, 73) und die steroidfreie klinische Remission von der S3-Leitlinie als wichtiges langfristiges Therapieziel definiert (4). Immunsuppressiva dagegen sind sehr effizient in der Erhaltung einer Remission, aber weniger für die Induktion einer Remission geeignet (1, 116-119); es kann bis zu 3 – 6 Monate dauern bis ihre Wirkung einsetzt (120). Biologika, die selektiv Zytokine oder Integrine inhibieren, können dagegen in beiden Situationen eingesetzt werden (4). Auch setzt ihre Wirkung schnell ein (94-98). Durch die Zulassung der ersten Biologika (TNF-Inhibitoren) verbesserten sich die Behandlungsoptionen von CED-Patienten drastisch (92, 93). Trotz der immensen Erfolge, die in den letzten Jahren erzielt wurden, bleibt der Bedarf an neuen hochwirksamen Therapien mit gutem Nebenwirkungsprofil für Patienten mit CED hoch (99). Denn unter den derzeitigen Therapien erreichen nur ca. 30 – 60 % der Patienten eine Remission und der Behandlungserfolg ist mit einer großen Unsicherheit verbunden (115). So sprechen beispielsweise bis zu 40 % der

Patienten, die erstmals mit einem TNF-Inhibitor behandelt werden, nicht auf diese Therapie an (121). Unter einer Erhaltungstherapie mit TNF-Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab) erzielen ca. 40 % der MC-Patienten eine Remission (122); und bis zu 46 % der Patienten verlieren ihr Ansprechen auf den TNF-Inhibitor während der Erhaltungstherapie (121, 123). Unter der Erhaltungstherapie mit Vedolizumab und Ustekinumab erreichen ebenfalls ca. 40 – 50% der Patienten eine Remission (122, 124). Auch erreichen die derzeitig zugelassenen Biologika nur bedingt eine Mukosaheilung (125-127). Die Mukosaheilung hat einen entscheidenden Einfluss auf das Langzeitergebnis von Patienten mit MC. Patienten mit Mukosaheilung zeigen beispielsweise eine anhaltende Remission (77, 78), eine verringerte Hospitalisierungsrate (80) und müssen weniger oft operiert werden (75, 78).

Der hohe therapeutische Bedarf wird auch in einer aktuellen Befragung aus dem Jahr 2022 zur Versorgungsrealität von Patienten mit MC in Deutschland bestätigt (113): Die befragten Ärzte aus allen Versorgungsbereichen bestätigten, dass bei allen aktuell verfügbaren Biologika meist aufgrund von unzureichenden klinischen Ansprechen bzw. Wirkverlust eine Verkürzung des Dosisintervalls bzw. eine Erhöhung der Dosierung notwendig wird und weiterhin – trotz bekannter Nebenwirkungen – häufig begleitende Therapien mit Steroiden eingesetzt werden.

Mit den aktuellen Therapieoptionen ist keine langfristige Therapie möglich, die den fortschreitenden Progress der Erkrankung aufhält und mit der Patienten eine ausreichende langanhaltende Remission erreichen. Die genannten Limitationen zeigen deutlich, dass weiterhin ein hoher Bedarf an innovativen Therapiealternativen besteht.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Risankizumab

Risankizumab ist der erste in der Indikation MC zugelassene selektive IL-23-Inhibitor. Damit trägt die Zulassung von Risankizumab aufgrund eines neuen Wirkprinzips maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs für erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC bei. Risankizumab inhibiert spezifisch die p19-Untereinheit von IL-23 und somit selektiv die durch IL-23 vermittelte Signalkaskade, ohne den durch IL-12 ausgelösten Signalweg zu beeinflussen (Modul 2). Anhand klinischer Studien der Phase-III wurde gezeigt, dass Risankizumab für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC eine hocheffektive und gut verträgliche Therapie ist (37, 40). So wird unter der Therapie mit Risankizumab eine anhaltende Kontrolle der Erkrankung (sowohl klinische als auch endoskopische Remission) erzielt (40). Daten aus einer direkt vergleichenden Studie zeigen weiterhin deutliche Vorteile von Risankizumab gegenüber der Standardtherapie Ustekinumab (Modul 4 A). Für erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC ist nun mit Risankizumab ein selektiver IL-23-Inhibitor verfügbar, mit dem als kontinuierliche systemische Therapie eine anhaltende Kontrolle erreicht werden kann. Aufgrund seiner überlegenen Wirksamkeit gegenüber Ustekinumab und seiner guten Verträglichkeit bietet Risankizumab daher einen erheblichen Mehrwert für die Behandlung von Patienten mit MC.

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.

Risankizumab ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (90).

Die Datengrundlage für Schätzungen der Prävalenz und Inzidenz für die Zielpopulation in Deutschland ist begrenzt. Eine orientierende Recherche bildet die Grundlage für die Herleitung der Patientenzahlen ausgehend von der Gesamtbevölkerung (128) (Abschnitt Prävalenz von MC in der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland).

Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz wurden mit Excel durchgeführt und basieren auf gerundeten Zahlen. Anteile in Prozent werden auf maximal drei Nachkommastellen gerundet im Excel-Dokument zur Berechnung verwendet. Angaben zu Patientenzahlen werden immer als gerundete ganze Zahlen dargestellt (129).

Prävalenz von MC in Deutschland

Die Prävalenz von MC bei erwachsenen Patienten wird ausgehend von der Gesamtbevölkerung in Deutschland hergeleitet (Abbildung 5).

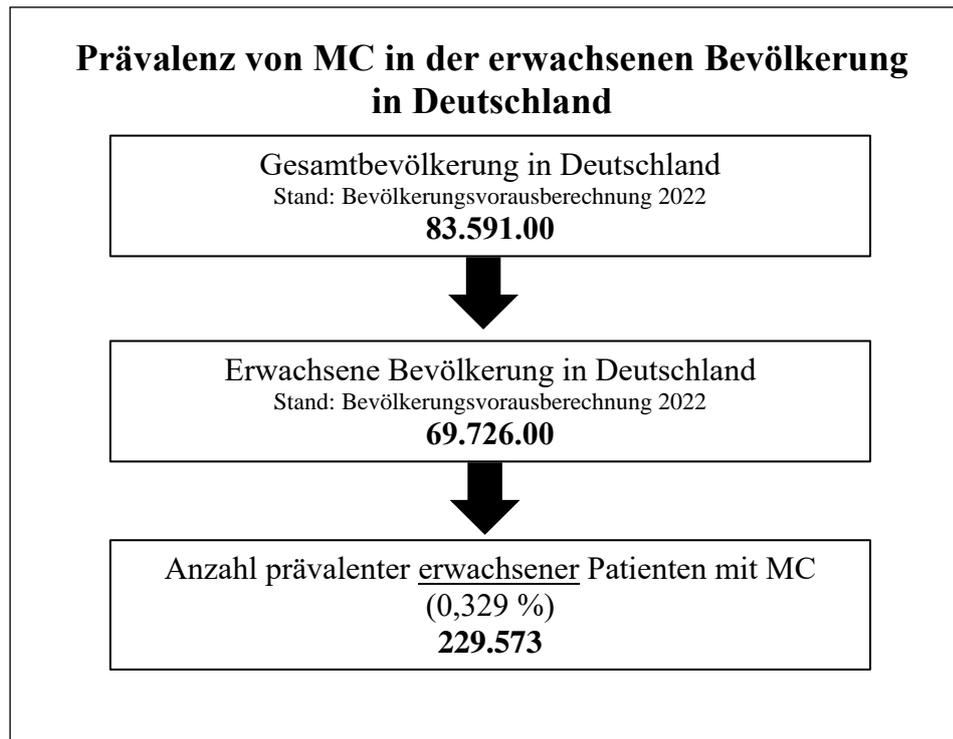


Abbildung 5: Herleitung der Prävalenz von MC

MC: Morbus Crohn

Quelle: (128, 130-133)

Prävalenz von MC in der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland

Anhand der Literaturrecherche wurden vier Routinedatenanalysen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) aus unterschiedlichen Quellen identifiziert, die eine sehr ähnliche Prävalenz von MC berichten (130-133): Der Analyse von Kassendaten der allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Hessen von Abrechnungsdaten der Versicherten im Jahr 2010 kann ein Prävalenzanteil von 0,322 % entnommen werden (130). Ein Prävalenzanteil von 0,376 % kann basierend auf Kassendaten der Barmer GEK aus dem Jahr 2014 berechnet werden (129, 131). In der retrospektiven Querschnittsstudie von Georgiadou et al. mit Abrechnungsdaten deutscher Betriebskrankenkassen aus dem Jahr 2015 wird eine Prävalenz von 0,299 % angegeben (133). Die aktuellsten Daten zur MC-Prävalenz stammen aus einer Analyse von bundesweiten Arzneiverordnungs- und vertragsärztlichen Abrechnungsdaten für alle gesetzlich Versicherten von 2012 – 2018. Für das Jahr 2018 wurde in dieser Quelle eine Prävalenz von 0,320 % ermittelt (132).

Basierend auf den zuvor genannten Quellen ergibt sich eine mittlere Prävalenzrate von 0,329 %. Angewendet auf die erwachsene Bevölkerung (69.726.00; Vorausberechnung 2022) entspricht dies 229.573 prävalenten erwachsenen Patienten mit MC in Deutschland im Jahr 2022 (129). Diese Werte könnten eine Überschätzung darstellen, da Analysen basierend auf Krankenkassendaten die so genannte administrative Prävalenz ermitteln und Doppeldiagnosen nicht ausgeschlossen werden können.

Alters-, geschlechts- und gewichtsspezifische Unterschiede

MC kann in jedem Alter auftreten (2). Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 30 Jahre, mit einem Anstieg der Prävalenz zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr und im Bereich des 50. Lebensjahrs (2, 36). Ein Großteil erkrankt zwischen dem 16. und 35. Lebensjahr (2).

Inzidenz von MC in Deutschland

Aktuelle Analysen zur Inzidenz bei Patienten mit CED gehen von einer gleichbleibenden Inzidenz für MC in Europa bzw. Deutschland aus (134, 135). Für Deutschland werden in der Literatur Zahlen zwischen 6 – 7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (0,006 – 0,007 %) berichtet (2, 134): Die populationsbasierte Studie von Ott et al. aus dem Jahr 2008, mit Daten aus den Jahren 2004 - 2006 von 286 neu diagnostizierten CED-Patienten aus der Oberpfalz (davon 168 MC-Patienten), ermittelt für MC eine altersstandardisierte Inzidenzrate von 6,6 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (134). In einem Bericht der Barmer GEK aus dem Jahr 2012 wird für MC eine Inzidenz von ca. 6 – 7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner angegeben (2).

Wendet man eine Inzidenz von 0,006 – 0,007 % auf die deutsche Bevölkerung ab 18 Jahren an (69.726.000; Vorausberechnung 2022), ergibt sich für Deutschland für das Jahr 2022 eine Spanne von 4.184 – 4.881 neuerkrankten MC-Patienten (129).

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 und Inzidenz

In der Literatur liegen für Deutschland derzeit keine gesicherten Prognosen zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz von MC für die nächsten fünf Jahre vor.

Aus der Kassendatenauswertung der Barmer GEK der Jahre 2008 – 2010 ergibt sich für MC ein Anstieg der Prävalenz von 255 auf 277 Betroffene pro 100.000 Versicherte, was einer Steigerung der Prävalenz von 4,3 % entspräche (2). Da die Prävalenz der CED-Erkrankten bei dieser Kassendatenauswertung der Barmer GEK höher war als bei anderen gesetzlichen Krankenkassen, gehen die Autoren davon aus, dass die Zahl der Erkrankten möglicherweise etwas überschätzt ist (2). Aus einer neueren Analyse von bundesweiten Arzneiverordnungs- und vertragsärztlichen Abrechnungsdaten für alle gesetzlich Versicherten von 2012 – 2018 geht ab dem Jahr 2016 nur noch eine Steigerung von maximal 2,2 % hervor, im Vergleich zu einer Steigerung von 5,5 % bzw. 4,8 % am Beginn der Beobachtungsperiode. So lag die Prävalenz für die Jahre 2017 und 2018 bei 313 bzw. 320 pro 100.000 Versicherte (132). Dies deutet auf eine Reduktion des Prävalenzanstiegs hin. Es ist unklar, ob bei MC weiterhin von einer Steigerung der Prävalenz ausgegangen werden kann.

Ausgehend von der im Abschnitt Prävalenz von MC in der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland bestimmten Prävalenzrate von 329 pro 100.000 Personen (0,329 %) für das

Jahr 2022 und der Annahme einer jährlichen Steigerung von maximal 2,2 % ergeben sich für die nächsten fünf Jahre, die in Tabelle 3-3 dargestellten Prävalenzzahlen.

Tabelle 3-3: 5-Jahres-Prognose für die 1-Jahres-Prävalenz des MC in der deutschen erwachsenen Bevölkerung

Jahr	Erwachsene Bevölkerung ^a	Prävalenz des MC ^b
2022	69.726.00	229.573
2023	69.708.00	234.563
2024	69.658.00	239.551
2025	69.600.00	244.618
2026	69.526.00	249.733
2027	69.431.00	254.879

a: Die Werte basieren auf der koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland; Variante 2 Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2, L2, W2) DESTATIS.
b: Es wird maximal von einer Steigerung der Prävalenz von 2,2 % ausgegangen.
MC: Morbus Crohn
Quelle: (128, 132)

Die in Tabelle 3-3 dargestellte Prognose für die Entwicklung der Prävalenz in den nächsten fünf Jahren ist aufgrund der beschriebenen unsicheren Datenlage zur Prävalenzentwicklung ebenfalls mit einer starken Unsicherheit behaftet. Es wird von einer Überschätzung ausgegangen.

Wie zuvor im Abschnitt Inzidenz von MC in Deutschland beschrieben sind in Deutschland keine wesentlichen Veränderungen der Anteile der Inzidenz zu erwarten. Bei der in Tabelle 3-4 dargestellten 5-Jahres-Prognose wird von einer gleichbleibenden Inzidenz ausgegangen und eine Inzidenz von 0,006 % – 0,007 % zugrunde gelegt. Die tatsächlichen Patientenzahlen verändern sich somit nur aufgrund der sich verändernden Gesamtbevölkerungszahl (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prognose für die 1-Jahres-Inzidenz des MC in der deutschen erwachsenen Bevölkerung

Jahr	Erwachsene Bevölkerung ^a	Inzidenz des MC ^b
2022	69.726.00	4.184 – 4.881
2023	69.708.00	4.182 – 4.880
2024	69.658.00	4.179 – 4.876

Jahr	Erwachsene Bevölkerung ^a	Inzidenz des MC ^b
2025	69.600.00	4.176 – 4.872
2026	69.526.00	4.172 – 4.867
2027	69.431.00	4.166 – 4.860

a: Die Werte basieren auf der koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland; Variante 2 Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2, L2, W2) DESTATIS.

b: Es wird von einer gleichbleibenden Inzidenz von 0,006 % – 0,007 % ausgegangen.

MC: Morbus Crohn

Quelle: (2, 128, 134)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a
Risankizumab	Zielpopulation^b	
	30.992 (21.580 – 40.405)	27.025 (18.818 – 35.233)
	Population A^c	
	18.719 (13.034 – 24.405)	16.323 (11.366 – 21.281)
	Population B^d	
	12.273 (8.546 – 16.000)	10.702 (7.452 – 13.952)
<p>a: Bei der Herleitung der Patientenzahlen wurde grundsätzlich mit gerundeten Werten gerechnet.</p> <p>b: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>c: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>d: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MC: Morbus Crohn</p>		

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

Risankizumab ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (90). Die Zielpopulation wird gemäß der Vorgabe durch den G-BA in zwei Patientenpopulationen (Population A und Population B) unterteilt (Tabelle 3-5). Im Folgenden werden die einzelnen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation sowie der Population A und B beschrieben. Für die jeweiligen Schritte werden die bestverfügbaren Quellen herangezogen.

Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sowie in den Populationen A und B in der erwachsenen Bevölkerung bzw. in der GKV werden entsprechend der in Tabelle 3-6 dargestellten Schritte hergeleitet.

Tabelle 3-6: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation und der Population A und B

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der Patienten	Anzahl der GKV-Patienten (87,2 %)
1.)	Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit MC in Deutschland		
	0,329 %	229.573	200.188
2.)	Zielpopulation: Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen		
	13,5 % ^a	30.992 (21.580 – 40.405)	27.025 (18.818 – 35.233)
3.a)	Population A: Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen		
	60,4 % ^b	18.719 (13.034 – 24.405)	16.323 (11.366 – 21.281)
3.b)	Population B: Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen		
	39,6 % ^b	12.273 (8.546 – 16.000)	10.702 (7.452 – 13.952)
a: Berechneter Mittelwert aus publizierten Anteilen an Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die für ein Biologikum in Frage kommen [9,4 % und 17,6 %]).			
b: Anteil aus GKV-Routinedatenanalyse der GFL.			
GFL: Gesundheitsforen Leipzig GmbH; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MC: Morbus Crohn			
Quelle: (128-133, 136-138)			

Die verschiedenen Schritte zur Herleitung der Patientenzahlen begründen sich wie folgt:

Schritt 1: Prävalenz der erwachsenen Patienten mit MC

Zu Bestimmung der Prävalenzrate der erwachsenen Patienten wird für die Berechnung eine mittlere Prävalenzrate von 0,329 % herangezogen (Abschnitt 3.2.3 Prävalenz von MC in der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland). Angewendet auf die deutsche Bevölkerung ab 18 Jahren (69.726.000; Vorausberechnung 2022) entspricht dies 229.573 prävalenten erwachsenen Patienten mit MC in Deutschland (129).

Schritt 2: Prävalenz der erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die für ein Biologikum in Frage kommen

Ausgehend aus publizierten Anteilen an Patienten mit MC, die mit einem Biologikum behandelt werden, kann die Anzahl der Patienten, die für eine Biologikatherapie in Frage kommen und somit die Zielpopulation², bestimmt werden. Gemäß Zulassung werden alle bisher in Deutschland verfügbaren Biologika nur bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC angewendet (94-98). Die Kassendatenanalyse der Barmer GEK aus dem Jahr 2016

² Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

gibt für das Jahr 2014 einen Anteil von MC-Patienten, die mit einem Biologikum behandelt wurden, von 9,4 % an (131). Aus den Angaben des Biologikagebrauchs aus den bundesweiten Arzneiverordnungs- und vertragsärztlichen Abrechnungsdaten für alle gesetzlich Versicherten von 2012 – 2018 lässt sich für das Jahr 2018 ein Anteil von 17,6 % entnehmen (129, 132). Die 17,6 % werden als Obergrenze herangezogen; der Wert von 9,4 % als Untergrenze. Rechnerisch ergibt sich somit ein Mittelwert von 13,5 %. Die geschätzte Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen, für das Jahr 2022 beträgt somit 30.992 (21.580 – 40.405) (129). Zur Bestimmung des GKV-Anteils werden die entsprechenden Anteile der prävalenten erwachsenen Patienten mit dem prozentualen Anteil der GKV-Versicherten (87,2 %) multipliziert (129, 137, 138). Es ergeben sich demnach insgesamt 27.025 (18.818 – 35.233) Patienten in der GKV (129).

Schritt 3: Prävalenz der erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie (Population A) oder ein Biologikum (Population B) unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen

Der G-BA hat die Zielpopulation je nach Vorbehandlung in die zwei Populationen A³ und B⁴ unterteilt (139). Aus einer von AbbVie zu diesem Zweck in Auftrag gegebenen GKV-Routinedatenanalyse bei der Gesundheitsforen Leipzig GmbH (GFL) lässt sich der Anteil an Patienten ableiten, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen, operationalisiert als Patienten mit einem Biologikatherapiewechsel. Die Basis dieser Analyse sind erwachsene Patienten mit bestätigter MC-Diagnose gemäß ICD-10-GM K50.-, die im Kalenderjahr 2020 ein für MC zugelassenes Biologikum erhalten haben und zwischen 2016 und 2020 bei einer gesetzlichen Krankenkasse versichert waren. Während dieser Zeit wiesen 60,4 % der Patienten keinen Wechsel auf; 39,6 % der Patienten wechselten ihr Biologikum (einen Therapiewechsel 26,7 %; zwei Therapiewechsel 10,5 % und drei Therapiewechsel 2,5 %) (136, 140). Für die Berechnung der Patienten in Population B wird dementsprechend ein Prozentsatz von 39,6 % angenommen, wodurch sich für Population A ein Prozentsatz von 60,4 % ergibt. Basierend auf der in Schritt 2 hergeleiteten Prävalenz ergeben sich für Population A 18.719 (13.034 – 24.405) Patienten bzw. 16.323 (11.366 – 21.281) Patienten in der GKV und für Population B 12.273 (8.546 – 16.000) Patienten bzw. 10.702 (7.452 – 13.952) Patienten in der GKV (129).

³ Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

⁴ Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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
Risankizumab	<u>Population A:</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen	Nicht belegt	16.323 (11.366 – 21.281)
Risankizumab	<u>Population B:</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen	Erheblich (Anhaltspunkt)	10.702 (7.452 – 13.952)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MC: Morbus Crohn			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für Population A konnte keine für die Nutzenbewertung relevante, direktvergleichende randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) vorgelegt werden, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Für Population B liegt für Risankizumab ein erheblicher Zusatznutzen vor. Die Anzahl der Patienten für Population B in der GKV liegt bei 10.702 (7.452 – 13.952) (Tabelle 3-7).

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.

Zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden vorwiegend Übersichtsartikel, aber auch die aktuellen Versionen der deutschen S3-Leitlinie und der europäischen ECCO-Leitlinie sowie der aktuelle STRIDE-Konsensus der IOIBD verwendet. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt. Ergänzend wurden Fachinformationen der entsprechend angeführten Wirkstoffe herangezogen.

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz von MC sowie der Herleitung der Patientenzahlen wurde eine orientierende Recherche in PubMed durchgeführt. Zudem wurde eine von AbbVie in Auftrag gegebene GKV-Routinedatenanalyse bei der GFL herangezogen. Diese Sekundärdatenanalyse erfolgte gemäß der standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) (141). Die Methodik ist der beigefügten Quelle zu entnehmen (136). Zur Bestimmung der Bevölkerungsgröße in Deutschland sowie des Anteils GKV-versicherter Patienten wurde auf verfügbare Daten des Bundesgesundheitsministeriums bzw. des Statistischen Bundesamts zurückgegriffen.

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. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon.* 2018;64(2):20-57.
2. Stallmach A, Häuser W, L'hoest H, Marschall U. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung. Auzug aus BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell 2012. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/resource/blob/1023410/1f5b78999d9b260f1b2a6ccbc4518170/barmer-gek-gw-aktuell-2012-die-chronisch-entzuendlichen-darmerkrankungen-morbus-crohn-und-colitus-ulcerosa-data.pdf>. [Zugriff am: 05.10.2022]
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease. CPMP/EWP/2284/99 Rev. 2. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-crohns-disease-revision-2_en.pdf. [Zugriff am: 05.10.2022]
4. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignaß A, Eehalt R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). 2021.
5. Burisch J, Kiudelis G, Kupcinkas L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V, et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut.* 2019;68(3):423-33.
6. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):329-42.
7. Kitchen H, Farrar M, Al-zubeidi T, Pegram H, Hunter T, Naegeli AN, et al. Patient's Perspective on Disease Burden, Remission Definition, and Symptoms Associated With Treatment Seeking: A Qualitative Study in Adult and Adolescent Patients With Crohn's Disease. *Crohn's & Colitis* 360. 2020;2(2).
8. Rubin DT, Sninsky C, Siegmund B, Sans M, Hart A, Bressler B, et al. International Perspectives on Management of Inflammatory Bowel Disease: Opinion Differences and Similarities Between Patients and Physicians From the IBD GAPPS Survey. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(12):1942-53.
9. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):22.
10. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(1):3-12.
11. Burisch J, Weimers P, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Vucelic B, Kaimakliotis I, et al. 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. *J Crohns Colitis*. 2014;8(9):1030-42.
12. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380(9853):1590-605.
 13. Casalegno Garduno R, Dabritz J. New Insights on CD8(+) T Cells in Inflammatory Bowel Disease and Therapeutic Approaches. *Front Immunol*. 2021;12:738762.
 14. Schmitt H, Neurath MF, Atreya R. Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. *Front Immunol*. 2021;12:622934.
 15. Furey TS, Sethupathy P, Sheikh SZ. Redefining the IBDs using genome-scale molecular phenotyping. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(5):296-311.
 16. Kucharzik T, Maaser C, Luger A, Kagnoff M, Mayer L, Targan S, et al. Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(11):1068-83.
 17. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(4):205-17.
 18. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2018;98(11):661-9.
 19. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006;314(5804):1461-3.
 20. Kim SW, Kim ES, Moon CM, Park JJ, Kim TI, Kim WH, et al. Genetic polymorphisms of IL-23R and IL-17A and novel insights into their associations with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2011;60(11):1527-36.
 21. Sarin R, Wu X, Abraham C. Inflammatory disease protective R381Q IL23 receptor polymorphism results in decreased primary CD4+ and CD8+ human T-cell functional responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(23):9560-5.
 22. Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, Macpherson A, Neurath MF, Ali RAR, et al. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):39-49.
 23. Maaser C, Langholz E, Gordon H, Burisch J, Ellul P, Ramirez VH, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Environmental Factors in IBD. *J Crohns Colitis*. 2017;11(8):905-20.
 24. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1588-94.
 25. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*. 2011;60(5):631-7.
 26. Moussata D, Goetz M, Gloeckner A, Kerner M, Campbell B, Hoffman A, et al. Confocal laser endomicroscopy is a new imaging modality for recognition of intramucosal bacteria in inflammatory bowel disease in vivo. *Gut*. 2011;60(1):26-33.
 27. Haag LM, Siegmund B. Intestinal Microbiota and the Innate Immune System - A Crosstalk in Crohn's Disease Pathogenesis. *Front Immunol*. 2015;6:489.
 28. Liu S, Zhao W, Lan P, Mou X. The microbiome in inflammatory bowel diseases: from pathogenesis to therapy. *Protein Cell*. 2021;12(5):331-45.
 29. Soderholm JD, Olaison G, Peterson KH, Franzen LE, Lindmark T, Wiren M, et al. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut*. 2002;50(3):307-13.

30. Kashani A, Schwartz DA. The Expanding Role of Anti-IL-12 and/or Anti-IL-23 Antibodies in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019;15(5):255-65.
31. Neurath MF. IL-23 in inflammatory bowel diseases and colon cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019;45:1-8.
32. Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. *N Engl J Med*. 2021;385(7):628-39.
33. Coskun M, Vermeire S, Nielsen OH. Novel Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2017;38(2):127-42.
34. Dubois-Camacho K, Ottum PA, Franco-Munoz D, De la Fuente M, Torres-Riquelme A, Diaz-Jimenez D, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology. *World J Gastroenterol*. 2017;23(36):6628-38.
35. Nielsen OH, Seidelin JB, Ainsworth M, Coskun M. Will novel oral formulations change the management of inflammatory bowel disease? *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(6):709-18.
36. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(7):1088-103.
37. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet*. 2022;399(10340):2015-30.
38. Feagan BG, Panes J, Ferrante M, Kaser A, D'Haens GR, Sandborn WJ, et al. Risankizumab in patients with moderate to severe Crohn's disease: an open-label extension study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(10):671-80.
39. Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Panes J, Kaser A, Ferrante M, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2017;389(10080):1699-709.
40. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet*. 2022;399(10340):2031-46.
41. Ranasinghe IR, Hsu R. Crohn Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
42. Manthey CF, Reher D, Huber S. [What is confirmed in the treatment of chronic inflammatory bowel diseases]. *Internist (Berl)*. 2021;62(12):1269-79. Was ist gesichert in der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen.
43. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Aadland E, Schulz T, Vatn MH, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSSEN study). *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(5):602-10.
44. Freeman HJ. Long-term clinical behavior of jejunoileal involvement in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(9):575-8.
45. Freeman HJ. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):31-6.
46. Bouguen G, Peyrin-Biroulet L. Surgery for adult Crohn's disease: what is the actual risk? *Gut*. 2011;60(9):1178-81.
47. Regueiro M, Velayos F, Greer JB, Bougatsos C, Chou R, Sultan S, et al. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Crohn's Disease After Surgical Resection. *Gastroenterology*. 2017;152(1):277-95 e3.

48. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(2):289-97.
49. Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sandborn WJ, Loftus EV, Jr. Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *Am J Gastroenterol.* 2012;107(11):1693-701.
50. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(1):110-9.
51. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol.* 2003;9(10):2300-7.
52. Ott C, Taksas A, Obermeier F, Schnoy E, Muller M. Smoking increases the risk of extraintestinal manifestations in Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(34):12269-76.
53. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part I. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(4):742-51.
54. Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D, Gill LE. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Community Health.* 2001;55(10):716-20.
55. Bannaga AS, Selinger CP. Inflammatory bowel disease and anxiety: links, risks, and challenges faced. *Clin Exp Gastroenterol.* 2015;8:111-7.
56. Mikocka-Walus A, Pittet V, Rossel JB, von Kanel R, Swiss IBDCSG. Symptoms of Depression and Anxiety Are Independently Associated With Clinical Recurrence of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(6):829-35 e1.
57. Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T, Oefflerbauer-Ernst A, Miehsler W, Beier M, et al. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosom Med.* 2004;66(1):79-84.
58. Lonnfors S, Vermeire S, Greco M, Hommes D, Bell C, Avedano L. IBD and health-related quality of life -- discovering the true impact. *J Crohns Colitis.* 2014;8(10):1281-6.
59. Canavan C, Abrams KR, Hawthorne B, Drossman D, Mayberry JF. Long-term prognosis in Crohn's disease: factors that affect quality of life. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(3):377-85.
60. Norton BA, Thomas R, Lomax KG, Dudley-Brown S. Patient perspectives on the impact of Crohn's disease: results from group interviews. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:509-20.
61. Schirbel A, Reichert A, Roll S, Baumgart DC, Buning C, Wittig B, et al. Impact of pain on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16(25):3168-77.
62. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1989;96(3):804-10.
63. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation.* 2015;132(13):1224-33.

64. Sharma V, Mandavdhare HS, Lamoria S, Singh H, Kumar A. Serial C-reactive protein measurements in patients treated for suspected abdominal tuberculosis. *Dig Liver Dis.* 2018;50(6):559-62.
65. Zhou W, Sailani MR, Contrepois K, Zhou Y, Ahadi S, Leopold SR, et al. Longitudinal multi-omics of host-microbe dynamics in prediabetes. *Nature.* 2019;569(7758):663-71.
66. Zimmermann O, Li K, Zaczekiewicz M, Graf M, Liu Z, Torzewski J. C-reactive protein in human atherogenesis: facts and fiction. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:561428.
67. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1817-26 e2.
68. Solem CA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(8):707-12.
69. Ananthakrishnan AN, Issa M, Binion DG. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am.* 2010;94(1):135-53.
70. Mylonaki M, Langmead L, Pantos A, Johnson F, Rampton DS. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(8):775-8.
71. Moran CP, Neary B, Doherty GA. Endoscopic evaluation in diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Endosc.* 2016;8(20):723-32.
72. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, Van den Oord J, Ponette E, Vantrappen G. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* 1984;30(3):167-72.
73. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):4-22.
74. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1570-83.
75. Frosliø KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH, Group I. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology.* 2007;133(2):412-22.
76. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annesse V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 2019;13(2):144-64.
77. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):384-413.
78. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(3):317-33.
79. Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, Baert FJ, Vanasek T, D'Haens GR, et al. Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2020;159(1):139-47.
80. Yzet C, Diouf M, Le Mouel JP, Brazier F, Turpin J, Loreau J, et al. Complete Endoscopic Healing Associated With Better Outcomes Than Partial Endoscopic

- Healing in Patients With Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(10):2256-61.
81. Panes J, Bouzas R, Chaparro M, Garcia-Sanchez V, Gisbert JP, Martinez de Guereñu B, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(2):125-45.
 82. Fu Y, Wang L, Xie C, Zou K, Tu L, Yan W, et al. Comparison of non-invasive biomarkers faecal BAFF, calprotectin and FOBT in discriminating IBS from IBD and evaluation of intestinal inflammation. Sci Rep. 2017;7(1):2669.
 83. Ochsenkühn T. Umdenken in der Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. 2013;Der Bayerische Internist 1/2, 34 - 40.
 84. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006;55(6):749-53.
 85. Mantzaris GJ, Viazis N, Polymeros D, Papamichael K, Bamias G, Koutroubakis IE. Clinical profiles of moderate and severe Crohn's disease patients and use of anti-tumor necrosis factor agents: Greek expert consensus guidelines. Ann Gastroenterol. 2015;28(4):417-25.
 86. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. Inflamm Bowel Dis. 2006;12(4):304-10.
 87. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology. 1976;70(3):439-44.
 88. Gomollon F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohns Colitis. 2017;11(1):3-25.
 89. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. Supplementary Material - STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021;160(5):1570-83.
 90. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Skyrizi® 150 mg Injektionslösung im Fertigpen und in einer Fertigspritze (Risankizumab). Stand: November 2022.
 91. Cohen RD. The quality of life in patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16(9):1603-9.
 92. Engel T, Ungar B, Yung DE, Ben-Horin S, Eliakim R, Kopylov U. Vedolizumab in IBD-Lessons From Real-world Experience; A Systematic Review and Pooled Analysis. J Crohns Colitis. 2018;12(2):245-57.
 93. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. Am J Gastroenterol. 2011;106(4):685-98.
 94. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Juni 2021.
 95. Janssen Biologics B.V. Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2022.
 96. Takeda Pharma A/S. Entyvio® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2021.
 97. Takeda Pharma A/S. Entyvio® 108 mg Injektionslösung. Stand: Oktober 2021.

98. Janssen-Cilag International NV. Stelara® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November 2021.
99. Hazel K, O'Connor A. Emerging treatments for inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020;11:2040622319899297.
100. Wilkens R, Novak KL, Maaser C, Panaccione R, Kucharzik T. Relevance of monitoring transmural disease activity in patients with Crohn's disease: current status and future perspectives. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211006672.
101. Klenske E, Bojarski C, Waldner M, Rath T, Neurath MF, Atreya R. Targeting mucosal healing in Crohn's disease: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819856865.
102. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2010;138(2):463-8; quiz e10-1.
103. Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(11):1771-80.
104. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1383-95.
105. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017;152(2):351-61 e5.
106. Chateau T, Peyrin-Biroulet L. Evolving therapeutic goals in Crohn's disease management. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(2):133-9.
107. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(9):1324-38.
108. Sandborn WJ. Steroid-dependent Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 2000;14 Suppl C:17C-22C.
109. Kamm MA, Hanauer SB, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Pollack PF, et al. Adalimumab sustains steroid-free remission after 3 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(3):306-17.
110. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):28-62.
111. Hoffmann P, Krisam J, Wehling C, Kloeters-Plachky P, Leopold Y, Belling N, et al. Ustekinumab: "Real-world" outcomes and potential predictors of nonresponse in treatment-refractory Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2019;25(31):4481-92.
112. Kubesch A, Rueter L, Farrag K, Krause T, Stienecker K, Hausmann J, et al. Short and Long-Term Effectiveness of Ustekinumab in Patients with Crohn's Disease: Real-World Data from a German IBD Cohort. *J Clin Med.* 2019;8(12).
113. Kompetenznetzwerk. Projektbericht: Versorgungsrealität bei der Behandlung von Patient*innen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, Stand: 30. Oktober. 2022.

114. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(2):155-68.
115. Raine T, Danese S. Breaking Through the Therapeutic Ceiling: What Will It Take? *Gastroenterology*. 2022;162(5):1507-11.
116. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(4):CD000545.
117. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):630-42.
118. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, D'Haens G, Hanauer SB, Herfarth H, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(8):2089-96.
119. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD000067.
120. Crohn's & Colitis Foundation. Fact Sheet: News from the IBD Help Center - About crohn's disease and ulcerative colitis. 2018. Verfügbar unter: <https://www.crohnscolitisfoundation.org/sites/default/files/legacy/assets/pdfs/IBDoverview.pdf>. [Zugriff am: 05.10.2022]
121. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(1):24-30.
122. Cote-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, Colombel JF, Poitras P. Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data? *United European Gastroenterol J*. 2015;3(5):419-28.
123. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7:e135.
124. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946-60.
125. Feagan BG, Sandborn W, Gasink C, Chan D, Lang Y, Pollack P, et al. A80 endoscopic healing with ustekinumab in crohn's disease: The uniti endoscopy sub-study. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2018;1(suppl_1):137-8.
126. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology*. 2012;142(5):1102-11 e2.
127. Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, Vermeire S, Glover SC, Rimola J, et al. Endoscopic, Radiologic, and Histologic Healing With Vedolizumab in Patients With Active Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019;157(4):1007-18 e7.
128. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung (G2/L2/W2). Stand: 07. Oktober. 2022; Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleAufbau&selectionname=12421-0002#astructure>.
129. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Herleitung der Zielpopulation - Epidemiologische Berechnungen. Anlage Modul 3A, Stand: 07. Oktober. 2022.

130. Hein R, Koster I, Bollschweiler E, Schubert I. Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(11):1325-35.
131. Grandt D, Schubert I. BARMER GEK Arzneimittelreport 2016. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/resource/blob/1026452/5d1b2964c4fe2dc9de815c357fda7dc8/barmer-gek-arzneimittel-report-2016-data.pdf>. [Zugriff am: 05.10.2022]
132. Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK, Kohring C, Dammertz L, Bätzing J. Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 21/03. 2021. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.20364/VA-21.03>. [Zugriff am: 05.10.2022]
133. Georgiadou E, Fanter L, Brandes A, Ratsch BA, Friedel H, Dignass A. Perianal fistulas in adult patients with Crohn's disease in Germany - a retrospective cross-sectional analysis of claims data from German sickness funds. *Z Gastroenterol.* 2019;57(5):574-83. Perianale Fisteln bei erwachsenen Morbus Crohn Patienten in Deutschland - eine retrospektive Querschnittsstudie mit Abrechnungsdaten von Krankenkassen.
134. Ott C, Obermeier F, Thieler S, Kemptner D, Bauer A, Scholmerich J, et al. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20(9):917-23.
135. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017;390(10114):2769-78.
136. Gesundheitsforen (GFL). Non-interventional final Study Report to the AbbVie Deutschland GmbH (Part A): Evaluation of real-world treatment patterns of advanced therapies in Crohn's disease and ulcerative colitis in Germany. Date of Report: 06 September. 2022.
137. Bundesgesundheitsministerium (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand Juni. 2022. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf. [Zugriff am: 05.10.2022]
138. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). 2022; Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
139. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-230. 2021.
140. Bokemeyer B, Heuck A, Marek A, Rath S, Blumenstein I. Real world Evidence Daten zeigen hohe Switch-Raten von Therapiewechseln bei „advanced therapies“: Eine Kassendatenanalyse der Behandlungsmuster von CED-Patienten in Deutschland. *Z Gastroenterol.* 2022;60(08):KA525.
141. Swart E, Bitzer EM, Gothe H, Harling M, Hoffmann F, Horenkamp-Sonntag D, et al. A Consensus German Reporting Standard for Secondary Data Analyses, Version 2 (STROSA-STandardisierte BerichtsRoutine für SekundärdatenAnalysen). *Gesundheitswesen.* 2016;78(S 01):e145-e60.

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 3-15 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen Tabelle 3-8 bis Tabelle 3-15 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Risankizumab	Zielpopulation (Population A/B)	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 8 Wochen 360 mg s.c.	6,5	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 2 Wochen 40 mg s.c. oder	26,1 oder	1
		1 x alle 2 Wochen 80 mg s.c. ^a oder	26,1 oder	1
		1 x wöchentlich 40 mg s.c. ^a	52,1	1
Infliximab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 8 Wochen 5 mg/kg Körpergewicht i.v. ^b oder	6,5	1
		1 x alle 8 Wochen 10 mg/kg Körpergewicht i.v. ^{b,c}	6,5	1
Ustekinumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 12 Wochen 90 mg s.c. oder	4,3 oder	1
		1 x alle 8 Wochen 90 mg s.c. ^d	6,5	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Vedolizumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 2 Wochen 108 mg s.c. oder 1 x alle 8 Wochen 300 mg i.v. oder 1 x alle 4 Wochen 300 mg i.v. ^e	26,1 oder 6,5 oder 13,0	1 1 1
<p><i>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.</i></p> <p>Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>a: Bei unzureichendem Ansprechen kann Adalimumab in einer Dosierung von 40 mg (s.c.) wöchentlich bzw. 80 mg (s.c.) alle 2 Wochen gegeben werden.</p> <p>b: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch s.c. angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte i.v. Infusionstherapie.</p> <p>c: Infliximab-Patienten mit unzureichendem Ansprechen können durch eine Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (i.v.) alle 8 Wochen ein Wiederansprechen erlangen.</p> <p>d: Ustekinumab-Patienten mit unzureichendem Ansprechen können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle 8 Wochen profitieren.</p> <p>e: Vedolizumab-Patienten mit unzureichendem Ansprechen kann die Dosierung von 300 mg (i.v.) alle 4 Wochen gegeben werden.</p> <p>i.v.: Intravenös; MC: Morbus Crohn; s.c.: Subkutan</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei MC handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Dementsprechend werden im vorliegenden Dossier nur die Kosten für eine Erhaltungstherapie dargestellt, initiale Induktionsschemata bleiben für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist die Therapie zudem zeitlich nicht begrenzt, sodass für keines der Arzneimittel eine maximale Anwendungsdauer angegeben wird. Dieses Vorgehen wurde in vorangegangenen Verfahren in der Indikation ankylosierende Spondylitis und CU bereits vom G-BA akzeptiert (1, 2). Dabei werden die gemäß Fachinformation zugelassenen Dosierungen bzw. Dosierungsintervalle verwendet, um alle zweckmäßigen Dosierungen zu berücksichtigen (3-8). Der Verbrauch sowie die

Jahrestherapiekosten werden in den nächsten Abschnitten entsprechend als Spanne dargestellt. Die Anpassung der Dosierung bzw. des Dosierungsintervalls stellt gemäß Leitlinie ein wichtiges Instrument der Therapieoptimierung für die bestehenden Therapien dar (9). Dies spiegelt sich auch im Therapiealltag wider (9, 10). Entsprechend sind alle zugelassenen Dosierungen bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten zu berücksichtigen, da diese regelhaft eingesetzt werden.

Zu bewertendes Arzneimittel

Risankizumab

Risankizumab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (4).

Die empfohlene Dosierung von Risankizumab bei der Behandlung von MC beträgt einmal täglich 360 mg (subkutan [s.c.]) alle 8 Wochen. Aufgrund des achtwöchigen Behandlungsintervalls wird von 6,5 Behandlungen pro Jahr pro Patient ausgegangen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Adalimumab

Bei erwachsenen Patienten ist Adalimumab indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist (3).

Die empfohlene Dosierung beträgt bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem MC 40 mg (s.c.) alle 2 Wochen. Bei unzureichendem Ansprechen kann Adalimumab in einer Dosierung von 40 mg (s.c.) wöchentlich bzw. 80 mg (s.c.) alle 2 Wochen gegeben werden (Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Aufgrund des zweiwöchigen Behandlungsintervalls wird von 26,1 Behandlungen bzw. 52,1 Behandlungen im wöchentlichen Behandlungsintervall pro Jahr pro Patient ausgegangen.

Infliximab

Infliximab ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung eines mäßig- bis schwergradig aktiven Morbus Crohn, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. Des Weiteren ist Infliximab indiziert zur Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einer konventionellen Behandlung (einschließlich Antibiotika, Drainage und immunsuppressiver Therapie) nicht angesprochen haben. (5).

Zur Behandlung von MC bei erwachsenen Patienten wird Infliximab in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht alle 8 Wochen i.v. verabreicht. Patienten mit unzureichendem Ansprechen können durch eine Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (i.v.) alle 8 Wochen ein Wiederansprechen erlangen (Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Aufgrund des 8-wöchigen Behandlungsintervalls wird von 6,5 Behandlungen pro Jahr pro Patient ausgegangen.

Ustekinumab

Ustekinumab ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (6).

Die empfohlene Dosierung von Ustekinumab in der Behandlung der MC-Patienten beträgt 90 mg (s.c.) alle 12 Wochen. Patienten mit unzureichendem Ansprechen können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle 8 Wochen profitieren (Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2 der Fachinformation). Dementsprechend wird von 4,3 Behandlungen bzw. 6,5 Behandlungen pro Jahr pro Patient ausgegangen.

Vedolizumab

Vedolizumab ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (8).

Die empfohlene Dosierung zur Behandlung von MC beträgt 108 mg (s.c.) alle 2 Wochen oder 300 mg (i.v.) alle 8 Wochen. Patienten mit unzureichendem Ansprechen kann die Dosierung von 300 mg (i.v.) alle 4 Wochen gegeben werden (Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Für die Behandlung alle 2 Wochen bzw. alle 8 Wochen wird demnach von 26,1 Behandlungen bzw. 6,5 Behandlungen pro Jahr pro Patient und für die Behandlung alle 4 Wochen von 13 Behandlungen pro Jahr pro Patient ausgegangen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Risankizumab	Zielpopulation (Population A/B)	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 8 Wochen 360 mg s.c.	6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 2 Wochen 40 mg s.c. oder 1 x alle 2 Wochen 80 mg s.c. ^a oder 1 x wöchentlich 40 mg s.c. ^a	26,1 oder 26,1 oder 52,1
Infliximab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 8 Wochen 5 mg/kg Körpergewicht i.v. ^b oder 1 x alle 8 Wochen 10 mg/kg Körpergewicht i.v. ^{b,c}	6,5 oder 6,5
Ustekinumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 12 Wochen 90 mg s.c. oder 1 x alle 8 Wochen 90 mg s.c. ^d	4,3 oder 6,5
Vedolizumab	Population A/B	<u>kontinuierlich:</u> 1 x alle 2 Wochen 108 mg s.c. 1 x alle 8 Wochen 300 mg i.v. oder 1 x alle 4 Wochen 300 mg i.v. ^e	26,1 oder 6,5 oder 13,0
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<p>Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>a: Bei unzureichendem Ansprechen kann Adalimumab in einer Dosierung von 40 mg (s.c.) wöchentlich bzw. 80 mg (s.c.) alle 2 Wochen gegeben werden.</p> <p>b: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch s.c. angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte i.v. Infusionstherapie.</p> <p>c: Infliximab-Patienten mit unzureichendem Ansprechen können durch eine Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (i.v.) alle 8 Wochen ein Wiederansprechen erlangen.</p> <p>d: Ustekinumab-Patienten mit unzureichendem Ansprechen können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle 8 Wochen profitieren.</p> <p>e: Vedolizumab-Patienten mit unzureichendem Ansprechen kann die Dosierung von 300 mg (i.v.) alle 4 Wochen gegeben werden.</p> <p>i.v.: Intravenös; MC: Morbus Crohn; s.c.: Subkutan</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Risankizumab	Zielpopulation (Population A/B)	6,5	360 mg (s.c.)	2.340 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	Population A/B	26,1 oder 52,1 oder 26,1	40 mg (s.c.) oder 40 mg (s.c.) ^a oder 80 (s.c.) ^a mg	1.044 mg oder 2.084 mg oder 2.088 mg
Infliximab	Population A/B	6,5	5 mg/kg Körpergewicht (i.v.) ^b oder 10 mg/kg Körpergewicht (i.v.) ^{b,c}	2.600 mg ^d oder 5.200 mg ^d
Ustekinumab	Population A/B	4,3 oder 6,5	90 mg (s.c.) ^e	387 mg oder 585 mg
Vedolizumab	Population A/B	26,1 oder 6,5 oder 13,0	108 mg (s.c.) oder 300 mg (i.v.) oder 300 mg (i.v.) ^f	2.818,80 mg oder 1.950 mg oder 3.900 mg
<p>Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>a: Bei unzureichendem Ansprechen kann Adalimumab in einer Dosierung von 40 mg (s.c.) wöchentlich bzw. 80 mg (s.c.) alle 2 Wochen gegeben werden.</p> <p>b: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch s.c. angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsregelte i.v. Infusionstherapie.</p> <p>c: Infliximab-Patienten mit unzureichendem Ansprechen können durch eine Dosierung von 10 mg/kg Körper-</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>gewicht (i.v.) alle 8 Wochen ein Wiederansprechen erlangen</p> <p>d: Der Berechnung des Verbrauchs wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,7 kg zu Grunde gelegt (11). Rechnerisch ergeben sich damit bei 5 mg/kg Körpergewicht i.v. 388,5 mg und bei 10 mg/kg Körpergewicht i.v. 777 mg, die aufgrund der Verwendung von Infusionsbeuteln à 100 mg auf 400 mg bzw. 800 mg gerundet werden.</p> <p>e: Ustekinumab-Patienten mit unzureichendem Ansprechen können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle 8 Wochen profitieren.</p> <p>f: Vedolizumab-Patienten mit unzureichendem Ansprechen kann die Dosierung von 300 mg (i.v.) alle 4 Wochen gegeben werden.</p> <p>i.v.: Intravenös; MC: Morbus Crohn; s.c.: Subkutan</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des Jahresverbrauchs aller in Tabelle 3-10 aufgeführten Arzneimittel erfolgte unter Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformation. Für den Jahresverbrauch pro Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe multipliziert.

Die Dosierung von Infliximab ist abhängig vom Körpergewicht des Patienten. Für die Berechnung des Verbrauchs an Infliximab bei erwachsenen Patienten wird das durchschnittliche Körpergewicht der deutschen Bevölkerung gemäß Mikrozensus 2021 herangezogen (11). Der Verbrauch pro Patient pro Jahr beruht auf tatsächlich zu verabreichenden Dosen inklusive eines eventuell anfallenden Verwurfs oder Rundungen der Dosis.

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-11: 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		
Risankizumab	n. a. ^a	n. a
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Adalimumab ^b	2.859,17 € (40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 6 Stk., PZN 11515279)	2.857,40 € [1,77 ^c]
Infliximab ^{b,d,e}	3.490,53 € (100 mg, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 5 Stk., PZN 72181)	3.488,76 € [1,77 ^c]
Ustekinumab	5.446,71 € (90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 1 Stk., PZN 6435992)	5.137,17 € [1,77 ^b] [307,77 € ^f]

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
Vedolizumab	3.769,65 € (108 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, 6 Stk., PZN 15894523)	3.555,88 € [1,77 ^b] [212,00 € ^f]
	2.532,31 € (300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stk., PZN 10272001)	2.389,21 € [1,77 ^b] [141,33 € ^f]
<p>a: Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers sind die für die Indikation notwendigen Darreichungsformen 600 mg Konzentrat und 360 mg Patrone noch nicht im Handel erhältlich. Die Kosten sind daher noch nicht abbildbar.</p> <p>b: Festbetrag</p> <p>c: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V</p> <p>d: Der Berechnung des Verbrauchs wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,7 kg zu Grunde gelegt (11). Rechnerisch ergeben sich damit bei 5 mg/kg Körpergewicht i.v. 388,5 mg und bei 10 mg/kg Körpergewicht i.v. 777 mg, die aufgrund der Verwendung von Infusionsbeuteln à 100 mg auf 400 mg bzw. 800 mg gerundet werden.</p> <p>e: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch s.c. angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte i.v. Infusionstherapie.</p> <p>f: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; .n. a.: Nicht verfügbar; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch</p> <p>Quelle: (12)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT wurden der Lauer-Taxe online (<https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>) mit Stand vom 15. Oktober 2022 entnommen.

Die angegebenen Kosten wurden unter Abzug der anfallenden, gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt nach § 130 Sozialgesetzbuch [SGB] V in Höhe von 1,77 €, Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V) berechnet.

Zuzahlungen der Patienten werden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (13) und der Verfahrensordnung des G-BA (14) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht berücksichtigt.

In Tabelle 3-11 wird jeweils nur das vorab bestimmte wirtschaftlichste Produkt und die zutreffende Packungsgröße dargestellt. Die Auswahl erfolgte basierend auf den

wirtschaftlichsten GKV-Kosten je Einheit und kann dem von AbbVie erstellten Dokument zur Herleitung der Kosten entnommen werden (12).

Angaben zu den Kosten von Risankizumab

Die für die Indikation notwendigen Darreichungsformen 600 mg Konzentrat und 360 mg Patrone von Risankizumab sind zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht verfügbar. Eine Abbildung der Kosten ist hier daher noch nicht möglich.

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 3-12 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.

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

Tabelle 3-12: 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. Patientengruppe	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				
Risankizumab	Zielpopulation (Population A/B)	keine		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	Population A/B	GOP 32781 HBs-Antigen	1 x vor Therapie- beginn	1
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapie- beginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapie- beginn	1
		GOP 32823 HBV-DNA quantitativ	1 x vor Therapie- beginn	1
Infliximab ^a	Population A/B	GOP 32781 HBs-Antigen	1 x vor Therapie- beginn	1
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapie- beginn	1
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapie- beginn	1
		GOP 32823 HBV-DNA quantitativ	1 x vor Therapie- beginn	1
		Ambulante Betreuung (GOP 01510)	1 x pro Gabe alle 8 Wochen	6,5
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Gabe alle 8 Wochen	6,5
Ustekinumab	Population A/B	keine		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	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
Vedolizumab (s.c.)	Population A/B	keine		
Vedolizumab (i.v.) ^b	Population A/B	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Gabe alle 4 bis 8 Wochen	6,5 – 13
		Ambulante Betreuung (GOP 01510)	1 x pro Gabe alle 4 bis 8 Wochen	6,5 – 13
<p>Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>a: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch s.c. angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte i.v. Infusionstherapie.</p> <p>b: Vedolizumab-Patienten mit unzureichendem Ansprechen kann die Dosierung von 300 mg (i.v.) alle 4 Wochen gegeben werden.</p> <p>DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus; i.v.: Intravenös; MC: Morbus Crohn; s.c.: Subkutan</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel entnommen.

Es wurden nur diejenigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und den ZVT unterscheiden.

Risankizumab

Für Risankizumab fallen laut Fachinformation keine weiteren zusätzlichen GKV-Leistungen an (4).

Adalimumab

Vor einer Therapie mit Adalimumab muss eine virale Hepatitis-Serologie (Gebührenordnungsposition [GOP] 32781, GOP 32617, GOP 32614) sowie eine quantitative

Bestimmung von Hepatitis-B-Virus (HBV)-Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA) (GOP 32823) erfolgen (3).

Infliximab

Vor einer Therapie mit Infliximab muss eine virale Hepatitis-Serologie (GOP 32781, GOP 32617, GOP 32614) sowie eine quantitative Bestimmung von HBV-DNA (GOP 32823) erfolgen.

Für die Infusion von Infliximab ist zusätzlich die Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern anzurechnen. Zudem sind alle Patienten, denen Infliximab verabreicht wurde, nach der Infusion mindestens 1 bis 2 Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten; hierfür fallen pro Behandlung Kosten für die ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge (GOP 01510) an (5).

Ustekinumab

Für Ustekinumab fallen laut Fachinformation keine weiteren zusätzlichen GKV-Leistungen an (6).

Vedolizumab (s.c.)

Für Vedolizumab (s.c.) fallen laut Fachinformation keine weiteren zusätzlichen GKV-Leistungen an (7).

Vedolizumab (i.v.)

Für die Infusion von Vedolizumab (i.v.) ist zusätzlich die Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern anzurechnen. Zudem sind alle Patienten, denen Vedolizumab (i.v.) verabreicht wurde, nach der Infusion mindestens 1 bis 2 Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten; hierfür fallen pro Behandlung Kosten für die ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge (GOP 01510) an (8).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50 €
HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €
HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €
HBV-DNA (GOP 32823)	89,50 €
Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Ambulante Betreuung (GOP 01510)	49,91 €
DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten der jeweiligen Positionen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) Online (www.kbv.de/html/online-ebm.php) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) in der Fassung vom 01. Oktober 2022 entnommen.

Für die Berechnung der Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern wurde die Anlage 3 (Stand: 01. März 2022) des Vertrags über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelverordnung) herangezogen (15).

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Risankizumab	Zielpopulation (Population A/B)	keine	0 €
Summe Risankizumab			0 €

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

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab	Population A/B	GOP 32781 HBs-Antigen	(1 x 5,50 €) 5,50 €
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50 €) 5,50 €
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90 €) 5,90 €
		GOP 32823 HBV-DNA quantitativ	(1 x 89,50 €) 89,50 €
Summe Adalimumab			106,40 €
Infliximab ^a	Population A/B	GOP 32781 HBs-Antigen	(1 x 5,50 €) 5,50 €
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50 €) 5,50 €
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90 €) 5,90 €
		GOP 32823 HBV-DNA quantitativ	(1 x 89,50 €) 89,50 €
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	(6,5 x 71,00 €) 461,50 €
		Ambulante Betreuung (GOP 01510)	(6,5 x 49,91 €) 324,42 €
Summe Infliximab			892,32 €
Ustekinumab ^b	Population A/B	keine	0 €
Summe Ustekinumab			0 €
Vedolizumab (s.c.)	Population A/B	keine	0 €
Summe Vedolizumab (s.c.)			0 €
Vedolizumab (i.v.) ^b	Population A/B	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	(6,5 x 71,00 €) 461,50 € (13 x 71,00 €) 923,00 €
		Ambulante Betreuung (GOP 01510)	(6,5 x 49,91 €) 324,42 € (13 x 49,91 €) 648,83 €
Summe Vedolizumab (i.v.)			785,92 € – 1.571,83 €

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

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
<p>Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>a: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch s.c. angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsregelte i.v. Infusionstherapie.</p> <p>b: Vedolizumab-Patienten mit unzureichendem Ansprechen kann die Dosierung von 300 mg (i.v.) alle 4 Wochen gegeben werden.</p> <p>DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus; i.v.: Intravenös; MC: Morbus Crohn; s.c.: Subkutan</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Risankizumab	Zielpopulation (Population A/B)	n. a. ^a	0 €	0 €	n. a. ^a

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab	Population A/B	12.429,69 €	106,40 €	0 €	12.536,09 € ^b
		24.811,76 €	106,40 €	0 €	24.918,16 € ^c
Infliximab ^c	Population A/B	18.141,55 €	430,82 €	461,50 €	19.033,87 € ^e
		36.283,10 €	430,82 €	461,50 €	37.175,42 € ^f
Ustekinumab	Population A/B	22.089,83 €	0 €	0 €	22.089,83 € ^g
		33.391,61 €	0 €	0 €	33.391,61 € ^h
Vedolizumab	Population A/B	15.468,08 €	0 €	0 €	15.468,08 € ⁱ
		15.529,87 €	324,42 €	461,50 €	16.315,79 € ^j
		31.059,73 €	648,83 €	923,00 €	32.631,56 € ^k
<p>Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>a: Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers sind die für die Indikation notwendigen Darreichungsformen 600 mg Konzentrat und 360 mg Patrone noch nicht im Handel erhältlich. Die Kosten sind daher noch nicht abbildbar.</p> <p>b: Dosierung von 40 mg s.c. alle 2 Wochen.</p> <p>c: Dosierung von 40 mg s.c. wöchentlich bzw. 80 mg s.c. alle 2 Wochen.</p> <p>d: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch s.c. angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsregelte i.v. Infusionstherapie.</p> <p>e: Dosierung von 5 mg i.v. pro kg Körpergewicht alle 8 Wochen.</p> <p>f: Dosierung von 10 mg i.v. pro kg Körpergewicht alle 8 Wochen.</p> <p>g: Dosierung von 90 mg s.c. alle 12 Wochen.</p> <p>h: Dosierung von 90 mg s.c. alle 8 Wochen.</p>					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
i: Dosierung von 108 mg s.c. alle 2 Wochen. j: Dosierung von 300 mg i.v. alle 8 Wochen. k: Dosierung von 300 mg i.v. alle 4 Wochen. i.v.: Intravenös; MC: Morbus Crohn; n. a.: Nicht verfügbar; s.c.: Subkutan Quelle: (12)					

Berechnung der Jahrestherapiekosten von Risankizumab

Die für die Indikation notwendigen Darreichungsformen 600 mg Konzentrat und 360 mg Patrone von Risankizumab sind zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht verfügbar. Eine Abbildung der Kosten ist hier daher noch nicht möglich.

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 ambulatem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Risankizumab sowie eine Beurteilung zu deren Entwicklung ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen.

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.

Es kann mangels belastbarer Daten keine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile und deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten erfolgen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Informationen zum Behandlungsmodus und Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2). Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruhen auf dem Herstellerabgabepreis des pharmazeutischen Unternehmens und den Rabatten nach § 130a SGB V. Die Kosten der ZVT basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2022) zu Preisen, Rabatten, verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen (Abschnitt 3.3.3). Die GOP der nicht medikamentösen Therapieoptionen sowie die Angaben zu zusätzlich anfallenden Kosten für die GKV stammen aus dem EBM der KBV (Fassung vom 01. Oktober 2022) und der Anlage 3 (Stand: 01. März 2022) des Vertrags über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Abschnitt 3.3.4). Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr beruhen auf tatsächlich zu verabreichenden Dosen inklusive eines eventuell anfallenden Verwurfs oder Rundungen der Dosis (Abschnitt 3.3.5). Zudem wurden Informationen aus einem früheren Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung in der Indikation MC herangezogen.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7673/2021-07-15_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-639_TrG.pdf. [Zugriff am: 05.10.2022]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ozanimod (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8572/2022-06-16_AM-RL-XII_Ozanimod_D-769_TrG.pdf. [Zugriff am: 05.10.2022]
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Juni 2021.
4. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Skyrizi® 150 mg Injektionslösung im Fertigen und in einer Fertigspritze (Risankizumab). Stand: November 2022.
5. Janssen Biologics B.V. Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2022.
6. Janssen-Cilag International NV. Stelara® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November 2021.
7. Takeda Pharma A/S. Entyvio® 108 mg Injektionslösung. Stand: Oktober 2021.
8. Takeda Pharma A/S. Entyvio® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2021.
9. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignaß A, Eehalt R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). 2021.
10. Kompetenznetzwerk. Projektbericht: Versorgungsrealität bei der Behandlung von Patient*innen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, Stand: 30. Oktober 2022.
11. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht, Stand: 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 19.10.2022]
12. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Herleitung der Kosten einer Risankizumab-Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Anlage Modul 3A, Stand: 15. Oktober 2022.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01.2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 05.10.2022]
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. In Kraft getreten: 17. August 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf. [Zugriff am: 05.10.2022]

15. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Stand: 01. März 2022. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
[Zugriff am: 10.10.2022]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation von Risankizumab (Skyrizi®) entnommen (1).

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

Dieses Arzneimittel ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung eines Arztes mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, für die Skyrizi indiziert ist, vorgesehen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg als intravenöse Infusion in Woche 0, Woche 4 und Woche 8, gefolgt von 360 mg als subkutane Injektion in Woche 12 und danach alle 8 Wochen. Bei Patienten, die nach 24 Wochen keine Anzeichen eines therapeutischen Nutzens zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Versäumte Einnahme

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollte diese so schnell wie möglich verabreicht werden. Danach sollte die Behandlung zu den regulär vorgesehenen Zeitpunkten fortgeführt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zu Patienten ≥ 65 Jahren vor.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Es wurden keine spezifischen Studien zur Beurteilung der Auswirkungen einer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Skyrizi durchgeführt. Im Allgemeinen ist nicht zu erwarten, dass diese Einschränkungen einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik monoklonaler Antikörper haben, sodass keine Dosisanpassungen als notwendig erachtet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Skyrizi zur Behandlung von Morbus Crohn bei Patienten unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen.

Übergewichtige Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung von Skyrizi 600 mg ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es ist über mindestens eine Stunde zu verabreichen. Abschnitt 6.6 enthält Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Risankizumab kann das Infektionsrisiko erhöhen.

Bei Patienten mit einer chronischen Infektion, einer rezidivierenden Infektion in der Anamnese oder mit bekannten Risikofaktoren für eine Infektion sollte Risankizumab mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit einer klinisch relevanten aktiven Infektion sollte die Behandlung mit Risankizumab nicht eingeleitet werden, bis die Infektion abgeklungen ist oder angemessen behandelt wird.

Mit Risankizumab behandelte Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch bedeutsamen chronischen oder akuten Infektion auftreten. Wenn ein Patient eine solche Infektion entwickelt oder auf eine Standardtherapie für die Infektion nicht anspricht, ist der Patient engmaschig zu überwachen und Risankizumab sollte bis zum Abklingen der Infektion nicht verabreicht werden.

Tuberkulose

Vor Beginn der Behandlung mit Risankizumab sind die Patienten auf eine Tuberkulose (TB)-Infektion zu untersuchen. Patienten, die Risankizumab erhalten, müssen auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver TB in der Anamnese, bei denen nicht bestätigt werden kann, dass sie eine adäquate Behandlung erhalten haben, sollte vor Behandlungsbeginn mit Risankizumab eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Impfungen

Vor Einleitung der Therapie mit Risankizumab sollte in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfempfehlungen die Durchführung aller vorgesehenen Impfungen erwogen werden. Wenn der Patient mit einem viralen oder bakteriellen Lebendimpfstoff geimpft wurde, wird empfohlen, mindestens 4 Wochen mit dem Beginn der Behandlung mit Risankizumab zu warten. Patienten, die mit Risankizumab behandelt werden, sollten während der Behandlung und für mindestens 21 Wochen nach der Behandlung keine Lebendimpfstoffe erhalten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Überempfindlichkeit

Im Falle des Auftretens einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion muss die Anwendung von Risankizumab unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

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

Es ist nicht zu erwarten, dass Risankizumab durch Leberenzyme verstoffwechselt oder über die Niere ausgeschieden wird. Wechselwirkungen zwischen Risankizumab und Inhibitoren, Induktoren oder Substraten von Enzymen, die Arzneimittel verstoffwechseln, sind nicht zu erwarten und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Begleitende Immunsuppressivatherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika, wurden nicht untersucht.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 21 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Risankizumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen hinsichtlich der Reproduktionstoxizität hin. Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Anwendung von Risankizumab während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Risankizumab in die Muttermilch übergeht. Da humane Immunglobuline bekanntermaßen in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen (kurz danach nur noch in geringer Konzentration), kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob die Behandlung mit Risankizumab unterbrochen bzw. abgesetzt wird. Dabei sind sowohl die Vorteile des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Risankizumab für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Wirkung von Risankizumab auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

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

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

Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 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.

Die folgenden Informationen wurden Anhang II B (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation Summary of Product Characteristics (SmPC) von Risankizumab (Skyrizi®) entnommen (2).

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Die Angaben zu Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wurden dem Anhang II D der Produktinformation zu Risankizumab (Skyrizi) entnommen (2).

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risk-Management-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Identifizierte und potenzielle Risiken bei der Anwendung von Risankizumab und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem aktuellen RMP (3) entnommen und sind in Tabelle 3-16 aufgeführt.

Tabelle 3-16: Identifizierte und potenzielle Risiken sowie fehlende Informationen bei der Anwendung von Risankizumab und entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Keine	
Wichtige potenzielle Risiken	
MACE	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es sind keine speziellen Maßnahmen bei Patienten, die Risankizumab erhalten, erforderlich; der derzeitige Therapiestandard ist angemessen. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Schwerwiegende Infektionen	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.3 der Produktinformation (SmPC) weist auf Kontraindikationen für klinisch relevante aktive Infektionen wie aktive Tuberkulose (TB) hin. • Abschnitt 4.4 der SmPC enthält eine Formulierung, die besagt, dass Risankizumab das Risiko für Infektionen erhöhen könnte, dass Verschreiber die Risiken und den Nutzen bei Patienten mit einer chronischen Infektion, wiederkehrenden Infektion in der Vorgeschichte oder bekannten Risikofaktoren für eine Infektion berücksichtigen sollten, sowie eine Formulierung bezüglich TB. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der SmPC enthält Formulierungen, die Folgendes besagen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine Behandlung mit Risankizumab sollte bei Patienten mit jeglichen klinisch relevanten aktiven

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Infektionen nicht begonnen werden, so lange die Infektion nicht abgeklungen ist oder adäquat behandelt wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anweisungen für Patienten, bei Anzeichen oder Symptomen, die auf eine klinisch relevante chronische oder akute Infektion hinweisen, medizinischen Rat einzuholen. ○ Patienten, die eine Infektion entwickeln oder auf eine Standardtherapie zur Behandlung der Infektion nicht ansprechen, sollten genau überwacht werden. ○ Die Behandlung mit Risankizumab ist für die Dauer der Infektion zu unterbrechen. ○ Patienten sind vor Therapiebeginn auf TB zu untersuchen. ○ Patienten sind während der Behandlung auf TB zu überwachen. ○ Bei Patienten mit latenter oder aktiver TB, die nicht adäquat behandelt wurden, ist eine TB-Prophylaxe in Erwägung zu ziehen. <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Maligne Erkrankungen	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es sind keine speziellen Maßnahmen bei Patienten, die Risankizumab erhalten, erforderlich; der derzeitige Therapiestandard ist angemessen. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.3 der SmPC verweist auf Gegenanzeigen bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der SmPC genannten sonstigen Bestandteile. • Nach Abschnitt 4.4 der SmPC soll bei Auftreten einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion die Behandlung mit Risankizumab unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Fehlende Informationen	
Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.6 der SmPC besagt, dass die Datenlage zur Anwendung von Risankizumab bei schwangeren Frauen begrenzt ist. • Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, die Anwendung von Risankizumab während der Schwangerschaft zu vermeiden. • Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und für die Dauer von mindestens 21 Wochen im Anschluss an die Behandlung eine wirksame Methode der Schwangerschaftsverhütung anwenden. • Es ist nicht bekannt, ob Risankizumab in die Muttermilch übergeht und es sollte eine Entscheidung getroffen werden, ob die Behandlung mit Risankizumab ausgesetzt oder auf eine Behandlung verzichtet werden sollte. • Die Auswirkungen von Risankizumab auf die menschliche Fruchtbarkeit wurden nicht untersucht. Tierversuche weisen nicht darauf hin, dass direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Fruchtbarkeit bestehen. • Abschnitt 5.3 der SmPC besagt, dass Tierversuche nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder Entwicklungstoxizität hinweisen. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Langzeitsicherheit	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; MACE: major adverse cardiac events; SmPC: Produktinformation; TB: Tuberkulose	

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Fachinformation (1), der Produktinformation (2) und dem aktuellen RMP (3) von Risankizumab entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Skyrizi® 150 mg Injektionslösung im Fertigpen und in einer Fertigspritze (Risankizumab). Stand: November 2022.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Produktinformation. Stand: November 2022.
3. AbbVie Inc. Core Risk Management Plan for Skyrizi® (Risankizumab) Version 4.5 - Data Lock Point 20 May 2021 - Date of final sign off: 15 September 2022. 2022.

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 3-17 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 3-17 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 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Tuberkulose-Screening: GOP 32670 Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung: GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	Vor Beginn der Behandlung mit Risankizumab sind die Patienten auf eine Tuberkulose (TB)-Infektion zu untersuchen. Patienten, die Risankizumab erhalten, müssen auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver TB in der Anamnese, bei denen nicht bestätigt werden kann, dass sie eine adäquate Behandlung erhalten haben, sollte vor Behandlungsbeginn mit Risankizumab eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden (S. 3, Abschnitt 4.4 der Fachinformation).	ja
2	Infusionstherapie GOP 02101	Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung von Skyrizi 600 mg ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es ist über mindestens eine Stunde zu verabreichen. Abschnitt 6.6 enthält Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung (S. 2, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).	ja
GOP: Gebührenordnungsposition; TB: Tuberkulose			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

November 2022 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-17, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-17 bei.

Nicht zutreffend.

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

2022/Q4

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Skyrizi® 150 mg Injektionslösung im Fertigpen und in einer Fertigspritze (Risankizumab). Stand: November 2022.